

Arzneimittelinteraktionen in der Notfallmedizin

Begriffsbestimmung:

Pharmakokinetik: Beschreibung des zeitlichen Verlaufs von Arzneistoffkonzentrationen im Organismus. Zu ihr gehören die Liberation (Freisetzung), Aufnahme (Resorption), Verteilung (Distribution), der Abbau (Metabolisierung) und die Ausscheidung (Elimination).

Pharmakodynamik: Die Pharmakodynamik ist die Lehre von den Pharmakawirkungen am Wirkort. Es werden Art und Ort der Pharmakawirkung und die entsprechenden Wirkungsmechanismen beschrieben.

Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen: Sie sind häufiger als Pharmakodynamische Wechselwirkungen und schwer vorhersehbar. Für das Auftreten von Pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen spielen das Bindungsverhalten und die Chemische Struktur eine wichtige Rolle. Sie betreffen die Resorption, den Metabolismus (Enzyminduktion, Enzyminhibition, Kompetition) und die Elimination eines Wirkstoffes, der durch ein 2. Pharmakon beeinflusst wird. Ein zentraler Mechanismus in der Verteilung und Elimination vieler körperfremder Stoffe ist das p-Glykoprotein. Dies ist ein transmembranöses, energieabhängiges Transportsystem, das in den Zellen vieler Organe nachweisbar ist. In den Zellen der Blut-Hirn-Schranke oder der Plazenta bildet es eine Barriere. In Hepatozyten, Pneumozyten und epithelialen Zellen der Niere dient das p-Glykoprotein der Elimination von körperfremden Stoffen, z.B. in die Galle bzw. den Urin. Die Aktivität dieses wichtigen Transportsystems kann durch Medikamente induziert oder auch gehemmt werden.

Die Elimination körperfremder Stoffe (=Xenobiotika) und damit auch die Elimination von Arzneistoffen ist für die meisten Medikamente an hepatische Stoffwechselprozesse gebunden. Hier findet ein zweistufiger, enzymabhängiger Prozess statt, der Xenobiotika in eine auf verschiedenen Wegen (Fäses, Urin) ausscheidende Konformation bringt. Der 1. Schritt wird durch eine Familie von 36 Monooxygenasen katalysiert.

Diese können in ihrer Aktivität erkrankungsbedingt oder genetisch determiniert, aber auch durch medikamentöse Induktion oder Inhibition beeinflusst werden. Einige dieser Enzyme sind dabei am Metabolismus besonders vieler Xenobiotika beteiligt. Dementsprechend sind eine Aktivitätssteigerung/Induktion (Wirkungsminderung des Substrats) und eine Aktivitätsminderung/Induktion

(Wirkungssteigerung des Substrats) besonders geeignet, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erzeugen.

Anteile der Cytochrom - P 450 - Enzyme am 1. Schritt des Stoffwechsels der Leber	
CYP 3A4	= 50 %
CYP 2D6	= 25 %
CYP 2C19	= 5 %
CYP 2C9	= 1 %

CYP 3A4	= 50 %
CYP 2D6	= 25 %
CYP 2C19	= 5 %
CYP 2C9	= 1 %

Wichtige Substrate, Induktoren und Inhibitoren
von 5. wichtigen Enzymen der CYP - 450 - Familie

Enzym	Substrat	Inhibitor	Induktor
CYP 3A4	Alfentanil, Buprenorphin, Fentanyl, Sufentanil, Phenprocoumon, Apixapan, Edoxaban, Pethidin, Bupivacain, Rapivacain, Dikaliumchlorazepat, Midazolam, Amiodaron, Diltiazem, Nifedipin, Verapamil, Ciclosparin, Kortison, Methylprednisolon, Paracetamol, Simvastatin	Amiodaron, Cimetidin, Diltiazem, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruit, Ketoconazol, Paracetamol, Verapamil	Carbamazepin, Glukokortikoide, Johanniskraut, Rifampicin, Thiopental
CYP 2D6	Metoprolol, Propafenon, Ajmalin, Droperidol, Metaclopramid, Tramadol, Fluaxetin, Imipramin, Amitriptylin	Amiodaron, Celecoxib, Haloperidol, Cimetidin, Methadon, Paraxetin	---
CYP 2C19	Diazepam, Amitriptylin, Imipramin, Phenytoin, Clopidagrel, Prasugrel	Omeoprazol, Lansoprazol, Cimetidin, Ketaconazol, Ticlopidin, Fluvoxamin	Carbamazepin, Glukokortikoide, Johanniskraut, Rifampicin, Thiopental
CYP 2C9	Diclofenac, Ibuprofen, Phenprocouman	Amiodaron, Fluconazol, Isoniazid, Cimetidin, Lovastatin, Fluvoxamin	Phenobarbital, Rifampicin, Johanniskraut
CYP 2E1	Desfluran, Sevofluran, Isofluran, Paracetamol, Ethanol	Disulfiram	Ethanol, Isoniazid

Pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen: Sie beschreiben synergistische oder antagonistische Effekte zweier Pharmaka. Am besten untersucht ist wohl die Gruppe der QT-Zeit verlängernden und so potenziell Torsade-de-pointes-Arrhythmien auslösenden Pharmaka. Hierzu zählen Medikamente mit direkter und begünstigender Wirkung auf die QT-Zeit und damit zusammenhängender Entwicklung einer Arrhythmie. Nicht jede Kombination von QT-Zeit verlängernden Medikamenten erhöht obligat das Risiko für Torsade-de-pointes-Arrhythmien. Dementsprechend sind eine intensive Risikoabwägung und Kenntnis von Torsade begünstigenden Faktoren erforderlich (weibliches Geschlecht, strukturelle Herzerkrankungen, Diuretikatherapie, hohes Lebensalter, Hypothermie).

Wichtige QT-Zeit verlängernde Pharmaka die "5 A"	
Gruppe	Medikament
Antiarrhythmika	Amiodoran, Dronedaron, Sotalol, Flecainid
Antidepressiva	Citalopram, Escitalopram, Amitriptylin
Antipsychotika	Haloperidol, Chlorpromazin, Sulpirid, Droperidol, Levomepromazin
Antinfektiva	Azole, Macrolide, Chinolone
andere	Propofol, Methadon, Domperidon, Antihistaminika

Weitere Pharmakodynamische Interaktionen:
 Synergetische Blutdruckabfälle,
 Serotoninsyndrom.
 Symptome Serotoninsyndrom: je nach Schwere Verwirrtheit, Angst, Schwitzen, Tachykardie, Tachypnoe, Hyperthermie und Hyperreflexie. Serotonin ist ein Neurotransmitter und im Zentralen Nervensystem für Aufmerksamkeit und Thermoregulation verantwortlich. Im peripheren Nervensystem wird die Kontraktion der glatten Muskulatur von Gefäßen, Bronchien und Uterus durch Serotonin beeinflusst.

Relevante Folgen möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Relevanten Folgen möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die einer notfallmedizinischen Behandlung bedürfen.

unerwünschte Wirkung	Arzneimittel 1	Arzneimittel 2
Atemdepression, Koma	Opioide	Benzodiazepine, Z-Substanzen, Barithromyzin
Brodykardie, AU-Blockierung	Betablocker	Kalziumantagonist (Verapamil), Fluoxetin, Paraxetin
anticholinerges Syndrom	T2A	niederpatente Neuroleptika, Antihistaminika
Serotoninsyndrom	SSRI	Triptane
hypertensive Entgleisung	ACE-Hemmer	NSAID
Hyperglykämie	Antidiabetika	Glukokortikoid
extrapyramidale Symptomatik, Exazerpation einer Parkinson-Symptomatik	Levodopa, Carbidopa	klassische Neuroleptika (z.B. Haloperdidol)
Blutungen	SSRI, NSAID	Antigoagulanzen
Hyperkaliämie	ACE-Hemmer, AT-1-Receptor-Blocker	Spironalacton, kaliumsparende Diuretika
Hypoglykämie	Sulfanylharnstoffe	Cotriumaxazol, Azol-Antimykotika
Leukopenie, Steven-Johnson-Syndrom	ACE-Hemmer	Allopurinol
Astmaanfall	Beta-2-Sympathomimetika	unselektive Betablocker

SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer;
TZA: trizyklische Antidepressiva