

Als **Arzneimittelinteraktion** wird die Veränderung der pharmakologischen Wirkung eines Stoffes durch Einnahme eines zweiten Arzneistoffs bezeichnet. Die Wirkung kann dabei **verstärkt, vermindert** oder sogar ganz **aufgehoben** werden.

Interaktionen können zwischen Arzneistoffen, aber auch zwischen Arzneistoffen und **Nahrungs- oder Genussmitteln** bestehen. Beispiele hierfür sind die folgenden Interaktionen:

- ▶ mehrwertige Kationen wie Calcium mit Bisphosphonaten wie z. B. Alendronsäure (▶Karte 88) oder mit Levothyroxin (▶Karte 49),
- ▶ Grapefruitsaft mit Simvastatin (▶Karte 90),
- ▶ Zigarettenrauch mit Theophyllin (▶Karte 69),
- ▶ Tyramin-haltige Nahrungsmittel mit Tranylcypromin (▶Karte 4),
- ▶ Alkohol mit Insulin (▶Karte 10).

Mehrere Mechanismen können zu Interaktionen führen. Die Einteilung erfolgt üblicherweise in „**pharmakokinetische**“ und „**pharmakodynamische**“ Interaktionen; bei der Kombination von Arzneistoffen können beide Varianten gleichzeitig auftreten. Darüber hinaus gibt es „pharmazeutische“ Interaktionen. Dies sind meist physikochemische Inkompatibilitäten, die außerhalb des Organismus bei der Herstellung von Arzneimitteln entstehen, z. B. beim Mischen von Infusions- oder Injektionslösungen. Auf Inkompatibilitäten wird im Interaktionstrainer nicht näher eingegangen. [Mutschler 2013, Verspohl 2011]

Pharmakokinetische Interaktionen treten bei Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion von Arzneistoffen auf (►Karte II).

Pharmakodynamische Interaktionen kommen meist dadurch zustande, dass die Interaktionspartner am gleichen Rezeptor oder Organ wirken. Sind die Effekte dabei synergistisch, verstärken sich additiv Wirkungen aber auch Nebenwirkungen. Sind die Effekte dagegen antagonistisch, resultiert eine Wirkabschwächung.

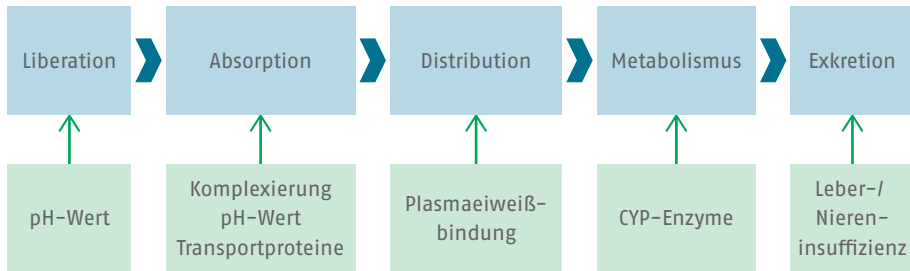
Beispiele häufig auftretender pharmakodynamischer Interaktionen:

- ▶ QT-Zeit-Verlängerung, z. B. bei Citalopram und Amitriptylin (►Karte 96 und ►Karte IX),
- ▶ Erhöhte Hyperkaliämie-Gefahr, z. B. Ramipril und Spironolacton (►Karte 72),
- ▶ Gefahr des Serotoninsyndroms, z. B. Citalopram und Selegilin, Amitriptylin und Tramadol (►Karten 26 + 83),
- ▶ Erhöhung der Herzglykosid-Toxizität bei Kombination von Digoxin mit Schleifendiuretika (►Karte 62) oder Laxanzien (►Karte 66),
- ▶ Abschwächung der Wirkung von Antihypertensiva durch NSAR, z. B. Ibuprofen und Ramipril (►Karte 12),
- ▶ Beeinflussung des Blutzucker-Spiegels, z. B. Prednisolon und Sitagliptin (►Karte 30),
- ▶ erhöhte Blutungsneigung, z. B. Apixaban und Ibuprofen, Rivaroxaban und Sertralin, ASS 100 und Rivaroxaban (►Karten 68, 71 + 80),
- ▶ gegenseitige Wirkabschwächung durch Antagonismus, z. B. Levodopa und MCP, Donepezil und Tolterodin (►Karten 28 + 70).

II

Das LADME-Modell

Das **LADME-Modell** beschreibt die einzelnen Schritte, die für den Verlauf der Konzentration eines Arzneistoffs im Körper ausschlaggebend sind. Jeder dieser einzelnen Schritte kann potenziell durch „äußere Einflüsse“ wie Nahrungsmittel oder Medikamenteneinnahme oder „innere Einflüsse“ wie genetische Variabilitäten verändert werden und damit das „**Plasmakonzentrations-Zeit-Profil**“ des Arzneistoffs beeinflussen. [Bauer 2006, Jaehde 2010]



L → Liberation

Beschreibt die **Freisetzung** eines Arzneistoffs aus seiner Formulierung nach Einnahme oder Verabreichung. Die Liberation wird mitunter entscheidend durch die Art der Formulierung gesteuert wie z. B. Retardierung.

Einflussfaktoren: pH-Wert

Die Veränderung des Magen pH-Wertes durch Nahrungsaufnahme oder Arzneimittel wie PPI können die Freisetzung aus magensaftresistenten Formulierungen beschleunigen und so zu unerwünschten Wirkungen oder Wirkverlust führen. [Washington 2002]

A → Absorption

Beschreibt die **Aufnahme** eines Stoffs/Arzneistoffs vom Ort seiner Applikation über Zellmembranen und aus Geweben, z. B. in die Blutbahn.

Einflussfaktoren: z. B. pH-Wert, Transportproteine (z. B. P-Glycoprotein), Lipophilie des Arzneistoffs, Komplex- und Chelatbildung, Veränderungen der Motilität des GIT etc.

Als ein Beispiel sei hier die Bildung schwerlöslicher Komplexe zwischen Bisphosphonaten und polyvalenten Kationen genannt, die eine Resorption deutlich erschwert oder sogar verhindert (►Karte 88).

Sie weisen Frau Müller darauf hin, dass sie bei andauernden Beschwerden wie Magen-schmerzen, Reflux, Übelkeit oder bei Blut im Stuhl mit ihrem Arzt Kontakt aufnehmen sollte.

Außerdem hatten Sie Rücksprache mit Frau Müllers Hausarzt. Da Sie davon ausgehen, dass bei Frau Müller ein hohes Risiko für Ulzerationen vorliegt, empfehlen Sie dem behandelnden Arzt die zusätzliche Verordnung eines Protonenpumpeninhibitors (PPI). In der Therapie der rheumatoiden Arthritis sind NSAR laut Leitlinien nur zur kurzzeitigen Symptomlinderung indiziert. Die Langzeitanwendung von Ibuprofen und Prednisolon sollte möglichst vermieden werden. Stattdessen werden in der Basistherapie DMARDs wie MTX oder Biologics eingesetzt. Auch dies besprechen Sie mit dem Hausarzt. Er überweist Frau Müller daraufhin zu einem Rheumatologen.

In der Regel ist eine kurzzeitige Kombination von NSAR und Glucocorticoiden, gemeinsam mit einem PPI, problemlos möglich. Solange keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, könnte auf die Rücksprache mit dem Arzt verzichtet werden. [DGRh 2011, 2012]

Mögliches Vorgehen in der Praxis

1 Ibuprofen – Prednisolon

Gruppeneffekt: NSAR – Glucocorticoide

Frau Müller, 65 Jahre, leidet an rheumatoider Arthritis und nimmt schon seit über einem Jahr Ibuprofen und Prednisolon ein.



Krankenkasse bzw. Kostenträger Musterkasse		1801 1802 1803 1804 1805 1806 1807 1808 1809 1810 1811 1812 1813 1814 1815 1816 1817 1818 1819 1820 1821 1822 1823 1824 1825 1826 1827 1828 1829 1830 1831 1832 1833 1834 1835 1836 1837 1838 1839 1840 1841 1842 1843 1844 1845 1846 1847 1848 1849 1850 1851 1852 1853 1854 1855 1856 1857 1858 1859 1860 1861 1862 1863 1864 1865 1866 1867 1868 1869 1870 1871 1872 1873 1874 1875 1876 1877 1878 1879 1880 1881 1882 1883 1884 1885 1886 1887 1888 1889 1890 1891 1892 1893 1894 1895 1896 1897 1898 1899 1900 1901 1902 1903 1904 1905 1906 1907 1908 1909 1910 1911 1912 1913 1914 1915 1916 1917 1918 1919 1920 1921 1922 1923 1924 1925 1926 1927 1928 1929 1930 1931 1932 1933 1934 1935 1936 1937 1938 1939 1940 1941 1942 1943 1944 1945 1946 1947 1948 1949 1950 1951 1952 1953 1954 1955 1956 1957 1958 1959 1960 1961 1962 1963 1964 1965 1966 1967 1968 1969 1970 1971 1972 1973 1974 1975 1976 1977 1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2650 2651 2652 2653 2654 2655 2656 2657 2658 2659 2660 2661 2662 2663 2664 2665 2666 2667 2668 2669 2670 2671 2672 2673 2674 2675 2676 2677 2678 2679 2680 2681 2682 2683 2684 2685 2686 2687 2688 2689 2690 2691 2692 2693 2694 2695 2696 2697 2698 2699 2700 2701 2702 2703 2704 2705 2706 2707 2708 2709 2710 2711 2712 2713 2714 2715 2716 2717 2718 2719 2720 2721 2722 2723 2724 2725 2726 2727 2728 2729 2730 2731 2732 2733 2734 2735 2736 2737 2738 2739 2740 2741 2742 2743 2744 2745 2746 2747 2748 2749 2750 2751 2752 2753 2754 2755 2756 2757 2758 2759 2760 2761 2762 2763 2764 2765 2766 2767 2768 2769 2770 2771 2772 2773 2774 2775 2776 2777 2778 2779 2780 2781 2782 2783 2784 2785 2786 2787 2788 2789 2790 2791 2792 2793 2794 2795 2796 2797 2798 2799 2800 2801 2802 2803 2804 2805 2806 2807 2808 2809 2810 2811 2812 2813 2814 2815 2816 2817 2818 2819 2820 2821 2822 2823 2824 2825 2826 2827 2828 2829 2830 2831 2832 2833 2834 2835 2836 2837 2838 2839 2840 2841 2842 2843 2844 2845 2846 2847 2848 2849 2850 2851 2852 2853 2854 2855 2856 2857 2858 2859 2860 2861 2862 2863 2864 2865 2866 2867 2868 2869 2870 2871 2872 2873 2874 2875 2876 2877 2878 2879 2880 2881 2882 2883 2884 2885 2886 2887 2888 2889 2890 2891 2892 2893 2894 2895 2896 2897 2898 2899 2900 2901 2902 2903 2904 2905 2906 2907 2908 2909 2910 2911 2912 2913 2914 2915 2916 2917 2918 2919 2920 2921 2922 2923 2924 2925 2926 2927 2928 2929 2930 2931 2932 2933 2934 2935 2936 2937 2938 2939 2940 2941 2942 2943 2944 2945 2946 2947 2948 2949 2950 2951 2952 2953 2954 2955 2956 2957 2958 2959 2960 2961 2962 2963 2964 2965 2966 2967 2968 2969 2970 2971 2972 2973 2974 2975 2976 2977 2978 2979 2980 2981 2982 2983 2984 2985 2986 2987 2988 2989 2990 2991 2992 2993 2994 2995 2996 2997 2998 2999 3000 3001 3002 3003 3004 3005 3006 3007 3008 3009 3010 3011 3012 3013 3014 3015 3016 3017 3018 3019 3020 3021 3022 3023 3024 3025 3026 3027 3028 3029 3030 3031 3032 3033 3034 3035 3036 3037 3038 3039 3040 3041 3042 3043 3044 3045 3046 3047 3048 3049 3050 3051 3052 3053 3054 3055 3056 3057 3058 3059 3060 3061 3062 3063 3064 3065 3066 3067 3068 3069 3070 3071 3072 3073 3074 3075 3076 3077 3078 3079 3080 3081 3082 3083 3084 3085 3086 3087 3088 3089 3090 3091 3092 3093 3094 3095 3096 3097 3098 3099 3100 3101 3102 3103 3104 3105 3106 3107 3108 3109 3110 3111 3112 3113 3114 3115 3116 3117 3118 3119 3120 3121 3122 3123 3124 3125 3126 3127 3128 3129 3130 3131 3132 3133 3134 3135 3136 3137 3138 3139 3140 3141 3142 3143 3144 3145 3146 3147 3148 3149 3150 3151 3152 3153 3154 3155 3156 3157 3158 3159 3160 3161 3162 3163 3164 3165 3166 3167 3168 3169 3170 3171 3172 3173 3174 3175 3176 3177 3178 3179 3180 3181 3182 3183 3184 3185 3186 3187 3188 3189 3190 3191 3192 3193 3194 3195 3196 3197 3198 3199 3200 3201 3202 3203 3204 3205 3206 3207 3208 3209 3210 3211 3212 3213 3214 3215 3216 3217 3218 3219 3220 3221 3222 3223 3224 3225 3226 3227 3228 3229 3230 3231 3232 3233 3234 3235 3236 3237 3238 3239 3240 3241 3242 3243 3244 3245 3246 3247 3248 3249 3250 3251 3252 3253 3254 3255 3256 3257 3258 3259 3260 3261 3262 3263 3264 3265 3266 3267 3268 3269 3270 3271 3272 3273 3274 3275 3276 3277 3278 3279 3280 3281 3282 3283 3284 3285 3286 3287 3288 3289 3290 3291 3292 3293 3294 3295 3296 3297 3298 3299 3300 3301 3302 3303 3304 3305 3306 3307 3308 3309 3310 3311 3312 3313 3314 3315 3316 3317 3318 3319 3320 3321 3322 3323 3324 3325 3326 3327 3328 3329 3330 3331 3332 3333 3334 3335 3336 3337 3338 3339 3340 3341 3342 3343 3344 3345 3346 3347 3348 3349 3350 3351 3352 3353 3354 3355 3356 3357 3358 3359 3360 3361 3362 3363 3364 3365 3366 3367 3368 3369 3370 3371 3372 3373 3374 3375 3376 3377 3378 3379 3380 3381 3382 3383 3384 3385 3386 3387 3388 3389 3390 3391 3392 3393 3394 3395 3396 3397 3398 3399 3400 3401 3402 3403 3404 3405 3406 3407 3408 3409 3410 3411 3412 3413 3414 3415 3416 3417 3418 3419 3420 3421 3422 3423 3424 3425 3426 3427 3428 3429 3430 3431 3432 3433 3434 3435 3436 3437 3438 3439 3440 3441 3442 3443 3444 3445 3446 3447 3448 3449 3450 3451 3452 3453 3454 3455 3456 3457 3458 3459 3460 3461 3462 3463 3464 3465 3466 3467 3468 3469 3470 3471 3472 3473 3474 3475 3476 3477 3478 3479 3480 3481 3482 3483 3484 3485 3486 3487 3488 3489 3490 3491 3492 3493 3494 3495 3496 3497 3498 3499 3500 3501 3502 3503 3504 3505 3506 3507 3508 3509 3510 3511 3512 3513 3514 3515 3516 3517 3518 3519 3520 3521 3522 3523 3524 3525 3526 3527 3528 3529 3530 3531 3532 3533 3534 3535 3536 3537 3538 3539 3540 3541 3542 3543 3544 3545 3546 3547 3548 3549 3550 3551 3552 3553 3554 3555 3556 3557 3558 3559 3560 3561 3562 3563 3564 3565 3566 3567 3568 3569 3570 3571 3572 3573 3574 3575 3576 3577 3578 3579 3580 3581 3582 3583 3584 3585 3586 3587 3588 3589 3590 3591 3592 3593 3594 3595 3596 3597 3598 3599 3600 3601 3602 3603 3604 3605 3606 3607 3608 3609 3610 3611 3612 3613 3614 3615 3616 3617 3618 3619 3620 3621 3622 3623 3624 3625 3626 3627 3628 3629 3630 3631 3632 3633 3634 3635 3636 3637 3638 3639 3640 3641 3642 3643 3644 3645 3646 3647 3648 3649 3650 3651 3652 3653 3654 3655 3656 3657 3658 3659 3660 3661 3662 3663 3664 3665 3666 3667 3668 3669 3670 3671 3672 3673 3674 3675 3676 3677 3678 3679 3680 3681 3682 3683 3684 3685 3686 3687 3688 3689 3690 3691 3692 3693 3694 3695 3696 3697 3698 3699 3700 3701 3702 3703 3704 3705 3706 3707 3708 3709 3710 3711 3712 3713 3714 3715 3716 3717 3718 3719 3720 3721 3722 3723 3724 3725 3726 3727 3728 3729 3730 3731 3732 3733 3734 3735 3736 3737 3738 3739 3740 3741 3742 3743 3744 3745 3746 3747 3748 3749 3750 3751 3752 3753 3754 3755 3756 3757 3758 3759 3760 3761 3762 3763 3764 3765 3766 3767 3768 3769 3770 3771 3772 3773 3774 3775 3776 3777 3778 3779 3780 3781 3782 3783 3784 3785 3786 3787 3788 3789 3790 3791 3792 3793 3794 3795 3796 3797 3798 3799 3800 3801 3802 3803 3804 3805 3806 3807 3808 3809 3810 3811 3812 3813 3814 3815 3816 3817 3818 3819 3820 3821 3822 3823 3824 3825 3826 3827 3828 3829 3830 3831 3832 3833 3834 3835 3836 3837 3838 3839 3840 3841 3842 3843 3844 3845 3846 3847 3848 3849 3850 3851 3852 3853 3854 3855 3856 3857 3858 3859 3860 3861 3862 3863 3864 3865 3866 3867 3868 3869 3870 3871 3872 3873 3874 3875 3876 3877 3878 3879 3880 3881 3882 3883 3884 3885 3886 3887 3888 3889 3890 3891 3892 3893 3894 3895 3896 3897 3898 3899 3900 3901 3902 3903 3904 3905 3906 3907 3908 3909 3910 3911 3912 3913 3914 3915 3916 3917 3918 3919 3920 3921 3922 3923 3924 3925 3926 3927 3928 3929 3930 3931 3932 3933 3934 3935 3936 3937 3938 3939 3940 3941 3942 3943 3944 3945 3946 3947 3948 3949 3950 3951 3952 3953 3954 3955 3956 3957 3958 3959 3960 3961 3962 3963 3964 3965 3966 3967 3968 3969 3970 3971 3972 3973 3974 3975 3976 3977 3978 3979 3980 3981 3982 3983 3984 3985 3986 3987 3988 3989 3990 3991 3992 3993 3994 3995 3996 3997 3998 3999 4000 4001 4002 4003 4004 4005 4006 4007 4008 4009 4010 4011 4012 4013 4014 4015 4016 4017 4018 4019 4020 4021 4022 4023 4024 4025 4026 4027 4028 4029 4030 4031 4032 4033 4034 4035 4036 4037 4038 4039 4040 4041 4042 4043 4044 4045 4046 4047 4048 4049 4050 4051 4052 4053 4054 4055 4056 4057 4058 4059 4060 4061 4062 4063 4064 4065 4066 4067 4068 4069 4070 4071 4072 4073 4074 4075 4076 4077 4078 4079 4080 4081 4082 4083 4084 4085 4086 4087 4088 4089 4090 4091 4092 4093 4094 4095 4096 4097 4098 4099 4100 4101 4102 4103 4104 4105 4106 4107 4108 4109 4110 4111 4112 4113 4114 4115 4116 4117 4118 4119 4120 4121 4122 4123 4124 4125 4126 4127 4128 4129 4130 4131 4132 4133 4	
--	--	--	--

Interaktionsmechanismus

Ibuprofen ist ein NSAR, das die Enzyme COX-1 und COX-2 hemmt. Die Hemmung von COX-1 führt u. a. zur verminderten Synthese des gastroprotektiven Prostaglandins PGE₂. Ein verringerter PGE₂-Spiegel führt zu einer reduzierten Produktion von protektivem, bicarbonathaltigem Schleim und verstärkter Magensäuresekretion. Auch Glucocorticoide wie Prednisolon können schädigend auf die Magenschleimhaut wirken, da sie durch Hemmung der Zellproliferation in bestimmten Geweben wie z. B. der Magenschleimhaut diese anfälliger für Noxen werden lassen. Deshalb **erhöht sich** bei Kombination von Ibuprofen und Prednisolon **die gastrointestinale Toxizität**.

Aufgrund gleicher Wirkmechanismen innerhalb der Arzneistoffgruppen der oralen Glucocorticoide bzw. der NSAR ist diese Interaktion ein Gruppeneffekt. [Aktories 2013, FI Ibuprofen AbZ 2015, FI Prednisolon Jenapharm® 2016, Masclee 2014]

- ▶ Glucocorticoide: Dexamethason, Prednison, Prednisolon u. a.
- ▶ NSAR: Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen u. a.

Patientenrelevante Folgen der Interaktion, klinische Relevanz und Datenlage

Kombinationen von NSAR und Glucocorticoiden steigern das Risiko gastrointestinaler Komplikationen, das jeweils bereits bei einer Monotherapie besteht. Dies kann zu **gastrointestinalen Blutungen** und **Ulzerationen** mit eventuellen **Perforationen** führen. Außerdem ist bei bereits vorhandenem Ulcus eine Verzögerung der Abheilung durch die antiproliferative Wirkung der Glucocorticoide möglich.

Folgende Risikofaktoren sollten abgeklärt werden, um die Relevanz der Interaktion zu beurteilen: eingeschränkte Nierenfunktion, höheres Alter, hohe Dosis, lange Therapiedauer, Vorliegen eines Ulcus, gleichzeitige Anwendung weiterer Arzneimittel mit ulzerogenem Potenzial, z. B. Antikoagulanzen. [FI Ibuprofen AbZ 2015, FI Prednisolon Jenapharm® 2016, Masclee 2014]

Auf Nachfrage, für welche Indikation Frau Riedel den Betablocker verschrieben bekommen hat, erfahren Sie, dass er zur Behandlung einer Herzinsuffizienz vorgesehen ist. Sie denken, dass die Auswahl eines β_1 -selektiven Betablockers für Frau Riedel in diesem Fall besser geeignet wäre und kontaktieren ihren Arzt, um ihm Ihre Bedenken zu schildern. Als Alternative schlagen Sie Bisoprolol vor, einen kardioselektiven Betablocker, der auch bei geriatrischen Patienten gut geeignet ist.

Der Arzt nimmt Ihren Vorschlag an; ihm war die Problematik nicht bewusst. Auch die Patientin ist Ihnen dankbar für Ihre Intervention. Sie ist zwar sehr gewissenhaft, misst häufig ihre Blutzuckerwerte und hatte bislang noch keine schweren Hypoglykämien.

Trotzdem hat sie große Angst vor Unterzuckerung ist froh, dass Sie die Interaktion bemerkt haben.

Mögliches Vorgehen in der Praxis

2 Insulin – Propranolol

Gruppeneffekt: Insulin – Betablocker

Frau Maria Riedel, eine 72-jährige Stammkundin, löst heute bei Ihnen ein Rezept über den Betablocker Propranolol ein. Aus ihrer Kundenkartei wissen Sie, dass sie seit einigen Jahren Insulin anwendet.



Krankenkasse bzw. Kostenträger Musterkasse			1800 1805 1806 1807 1808 1809		1810 1811 1812 1813 1814 1815		1816 1817 1818 1819 1820		1821 1822 1823 1824 1825		1826 1827 1828 1829 1830		1831 1832 1833 1834 1835		1836 1837 1838 1839 1840		1841 1842 1843 1844 1845		1846 1847 1848 1849 1850		1851 1852 1853 1854 1855		1856 1857 1858 1859 1860		1861 1862 1863 1864 1865		1866 1867 1868 1869 1870		1871 1872 1873 1874 1875		1876 1877 1878 1879 1880		1881 1882 1883 1884 1885		1886 1887 1888 1889 1890		1891 1892 1893 1894 1895		1896 1897 1898 1899 1900		1901 1902 1903 1904 1905		1906 1907 1908 1909 1910		1911 1912 1913 1914 1915		1916 1917 1918 1919 1920		1921 1922 1923 1924 1925		1926 1927 1928 1929 1930		1931 1932 1933 1934 1935		1936 1937 1938 1939 1940		1941 1942 1943 1944 1945		1946 1947 1948 1949 1950		1951 1952 1953 1954 1955		1956 1957 1958 1959 1960		1961 1962 1963 1964 1965		1966 1967 1968 1969 1970		1971 1972 1973 1974 1975		1976 1977 1978 1979 1980		1981 1982 1983 1984 1985		1986 1987 1988 1989 1990		1991 1992 1993 1994 1995		1996 1997 1998 1999 2000		2001 2002 2003 2004 2005		2006 2007 2008 2009 2010		2011 2012 2013 2014 2015		2016 2017 2018 2019 2020		2021 2022 2023 2024 2025		2026 2027 2028 2029 2030		2031 2032 2033 2034 2035		2036 2037 2038 2039 2040		2041 2042 2043 2044 2045		2046 2047 2048 2049 2050		2051 2052 2053 2054 2055		2056 2057 2058 2059 2060		2061 2062 2063 2064 2065		2066 2067 2068 2069 2070		2071 2072 2073 2074 2075		2076 2077 2078 2079 2080		2081 2082 2083 2084 2085		2086 2087 2088 2089 2090		2091 2092 2093 2094 2095		2096 2097 2098 2099 2100		2101 2102 2103 2104 2105		2106 2107 2108 2109 2110		2111 2112 2113 2114 2115		2116 2117 2118 2119 2120		2121 2122 2123 2124 2125		2126 2127 2128 2129 2130		2131 2132 2133 2134 2135		2136 2137 2138 2139 2140		2141 2142 2143 2144 2145		2146 2147 2148 2149 2150		2151 2152 2153 2154 2155		2156 2157 2158 2159 2160		2161 2162 2163 2164 2165		2166 2167 2168 2169 2170		2171 2172 2173 2174 2175		2176 2177 2178 2179 2180		2181 2182 2183 2184 2185		2186 2187 2188 2189 2190		2191 2192 2193 2194 2195		2196 2197 2198 2199 2200		2201 2202 2203 2204 2205		2206 2207 2208 2209 2210		2211 2212 2213 2214 2215		2216 2217 2218 2219 2220		2221 2222 2223 2224 2225		2226 2227 2228 2229 2230		2231 2232 2233 2234 2235		2236 2237 2238 2239 2240		2241 2242 2243 2244 2245		2246 2247 2248 2249 2250		2251 2252 2253 2254 2255		2256 2257 2258 2259 2260		2261 2262 2263 2264 2265		2266 2267 2268 2269 2270		2271 2272 2273 2274 2275		2276 2277 2278 2279 2280		2281 2282 2283 2284 2285		2286 2287 2288 2289 2290		2291 2292 2293 2294 2295		2296 2297 2298 2299 2300		2301 2302 2303 2304 2305		2306 2307 2308 2309 2310		2311 2312 2313 2314 2315		2316 2317 2318 2319 2320		2321 2322 2323 2324 2325		2326 2327 2328 2329 2330		2331 2332 2333 2334 2335		2336 2337 2338 2339 2340		2341 2342 2343 2344 2345		2346 2347 2348 2349 2350		2351 2352 2353 2354 2355		2356 2357 2358 2359 2360		2361 2362 2363 2364 2365		2366 2367 2368 2369 2370		2371 2372 2373 2374 2375		2376 2377 2378 2379 2380		2381 2382 2383 2384 2385		2386 2387 2388 2389 2390		2391 2392 2393 2394 2395		2396 2397 2398 2399 2400		2401 2402 2403 2404 2405		2406 2407 2408 2409 2410		2411 2412 2413 2414 2415		2416 2417 2418 2419 2420		2421 2422 2423 2424 2425		2426 2427 2428 2429 2430		2431 2432 2433 2434 2435		2436 2437 2438 2439 2440		2441 2442 2443 2444 2445		2446 2447 2448 2449 2450		2451 2452 2453 2454 2455		2456 2457 2458 2459 2460		2461 2462 2463 2464 2465		2466 2467 2468 2469 2470		2471 2472 2473 2474 2475		2476 2477 2478 2479 2480		2481 2482 2483 2484 2485		2486 2487 2488 2489 2490		2491 2492 2493 2494 2495		2496 2497 2498 2499 2500		2501 2502 2503 2504 2505		2506 2507 2508 2509 2510		2511 2512 2513 2514 2515		2516 2517 2518 2519 2520		2521 2522 2523 2524 2525		2526 2527 2528 2529 2530		2531 2532 2533 2534 2535		2536 2537 2538 2539 2540		2541 2542 2543 2544 2545		2546 2547 2548 2549 2550		2551 2552 2553 2554 2555		2556 2557 2558 2559 2560		2561 2562 2563 2564 2565		2566 2567 2568 2569 2570		2571 2572 2573 2574 2575		2576 2577 2578 2579 2580		2581 2582 2583 2584 2585		2586 2587 2588 2589 2590		2591 2592 2593 2594 2595		2596 2597 2598 2599 2600		2601 2602 2603 2604 2605		2606 2607 2608 2609 2610		2611 2612 2613 2614 2615		2616 2617 2618 2619 2620		2621 2622 2623 2624 2625		2626 2627 2628 2629 2630		2631 2632 2633 2634 2635		2636 2637 2638 2639 2640		2641 2642 2643 2644 2645		2646 2647 2648 2649 2650		2651 2652 2653 2654 2655		2656 2657 2658 2659 2660		2661 2662 2663 2664 2665		2666 2667 2668 2669 2670		2671 2672 2673 2674 2675		2676 2677 2678 2679 2680		2681 2682 2683 2684 2685		2686 2687 2688 2689 2690		2691 2692 2693 2694 2695		2696 2697 2698 2699 2700		2701 2702 2703 2704 2705		2706 2707 2708 2709 2710		2711 2712 2713 2714 2715		2716 2717 2718 2719 2720		2721 2722 2723 2724 2725		2726 2727 2728 2729 2730		2731 2732 2733 2734 2735		2736 2737 2738 2739 2740		2741 2742 2743 2744 2745		2746 2747 2748 2749 2750		2751 2752 2753 2754 2755		2756 2757 2758 2759 2760		2761 2762 2763 2764 2765		2766 2767 2768 2769 2770		2771 2772 2773 2774 2775		2776 2777 2778 2779 2780		2781 2782 2783 2784 2785		2786 2787 2788 2789 2790		2791 2792 2793 2794 2795		2796 2797 2798 2799 2800		2801 2802 2803 2804 2805		2806 2807 2808 2809 2810		2811 2812 2813 2814 2815		2816 2817 2818 2819 2820		2821 2822 2823 2824 2825		2826 2827 2828 2829 2830		2831 2832 2833 2834 2835		2836 2837 2838 2839 2840		2841 2842 2843 2844 2845		2846 2847 2848 2849 2850		2851 2852 2853 2854 2855		2856 2857 2858 2859 2860		2861 2862 2863 2864 2865		2866 2867 2868 2869 2870		2871 2872 2873 2874 2875		2876 2877 2878 2879 2880		2881 2882 2883 2884 2885		2886 2887 2888 2889 2890		2891 2892 2893 2894 2895		2896 2897 2898 2899 2900		2901 2902 2903 2904 2905		2906 2907 2908 2909 2910		2911 2912 2913 2914 2915		2916 2917 2918 2919 2920		2921 2922 2923 2924 2925		2926 2927 2928 2929 2930		2931 2932 2933 2934 2935		2936 2937 2938 2939 2940		2941 2942 2943 2944 2945		2946 2947 2948 2949 2950		2951 2952 2953 2954 2955		2956 2957 2958 2959 2960		2961 2962 2963 2964 2965		2966 2967 2968 2969 2970		2971 2972 2973 2974 2975		2976 2977 2978 2979 2980		2981 2982 2983 2984 2985		2986 2987 2988 2989 2990		2991 2992 2993 2994 2995		2996 2997 2998 2999 3000		3001 3002 3003 3004 3005		3006 3007 3008 3009 3010		3011 3012 3013 3014 3015		3016 3017 3018 3019 3020		3021 3022 3023 3024 3025		3026 3027 3028 3029 3030		3031 3032 3033 3034 3035		3036 3037 3038 3039 3040		3041 3042 3043 3044 3045		3046 3047 3048 3049 3050		3051 3052 3053 3054 3055		3056 3057 3058 3059 3060		3061 3062 3063 3064 3065		3066 3067 3068 3069 3070		3071 3072 3073 3074 3075		3076 3077 3078 3079 3080		3081 3082 3083 3084 3085		3086 3087 3088 3089 3090		3091 3092 3093 3094 3095		3096 3097 3098 3099 3100		3101 3102 3103 3104 3105		3106 3107 3108 3109 3110		3111 3112 3113 3114 3115		3116 3117 3118 3119 3120		3121 3122 3123 3124 3125		3126 3127 3128 3129 3130		3131 3132 3133 3134 3135		3136 3137 3138 3139 3140		3141 3142 3143 3144 3145		3146 3147 3148 3149 3150		3151 3152 3153 3154 3155		3156 3157 3158 3159 3160		3161 3162 3163 3164 3165		3166 3167 3168 3169 3170		3171 3172 3173 3174 3175		3176 3177 3178 3179 3180		3181 3182 3183 3184 3185		3186 3187 3188 3189 3190		3191 3192 3193 3194 3195		3196 3197 3198 3199 3200		3201 3202 3203 3204 3205		3206 3207 3208 3209 3210		3211 3212 3213 3214 3215		3216 3217 3218 3219 3220		3221 3222 3223 3224 3225		3226 3227 3228 3229 3230		3231 3232 3233 3234 3235		3236 3237 3238 3239 3240		3241 3242 3243 3244 3245		3246 3247 3248 3249 3250		3251 3252 3253 3254 3255		3256 3257 3258 3259 3260		3261 3262 3263 3264 3265		3266 3267 3268 3269 3270		3271 3272 3273 3274 3275		3276 3277 3278 3279 3280		3281 3282 3283 3284 3285		3286 3287 3288 3289 3290		3291 3292 3293 3294 3295		3296 3297 3298 3299 3300		3301 3302 3303 3304 3305		3306 3307 3308 3309 3310		3311 3312 3313 3314 3315		3316 3317 3318 3319 3320		3321 3322 3323 3324 3325		3326 3327 3328 3329 3330		3331 3332 3333 3334 3335		3336 3337 3338 3339 3340		3341 3342 3343 3344 3345		3346 3347 3348 3349 3350		3351 3352 3353 3354 3355		3356 3357 3358 3359 3360		3361 3362 3363 3364 3365		3366 3367 3368 3369 3370		3371 3372 3373 3374 3375		3376 3377 3378 3379 3380		3381 3382 3383 3384 3385		3	
--	--	--	--	--	--	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--------------------------------------	--	---	--

Interaktionsmechanismus

Hypoglykämien sind die häufigste Nebenwirkung einer Insulintherapie. Zur Interaktion mit Betablockern kommt es, da diese **Hypoglykämien verstärken und verlängern** sowie zu einer **Verschleierung der Symptome** führen können. Bei stark erniedrigten Blutzuckerwerten setzt der Körper als Gegenregulation Adrenalin frei. Betablocker hemmen die Wirkung adrenerger Substanzen an den β -Rezeptoren und maskieren dadurch Warnsymptome wie Tremor und Tachykardie. Beides sind prominente adrenerg vermittelte Symptome von Hypoglykämien.

Die bei Hypoglykämien kompensatorisch ausgelöste Glykogenolyse in der Leber wird vor allem über β_2 -Rezeptoren vermittelt. Deshalb ist die Interaktionsgefahr bei nicht-selektiven Betablockern wie Propranolol oder Sotalol höher als bei selektiven Betablockern. [Aktories 2017, FI Dociton[®] 2015, FI Lantus[®] 2015, Karow 2015, Mutschler 2013, NVL Typ-II-Diabetes 2014, Popp 1984, Shorr 1997]

Patientenrelevante Folgen der Interaktion, klinische Relevanz und Datenlage

Schwere Hypoglykämien unter Insulin sind möglich und können u. a. zu Krampfanfällen und Koma führen. Daher sollten zusätzliche Risikofaktoren, die das Auftreten von Hypoglykämien begünstigen bzw. deren Wahrnehmung verschlechtern, minimiert werden.

Risikofaktoren sind außerdem hohes Alter (Gefahr von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen), Stress sowie Therapie mit Hypnotika, da letztere ebenfalls hypoglykämische Symptome maskieren.

Oftmals kann auf den Einsatz von Betablockern nicht verzichtet werden. Deshalb sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Insulin nicht prinzipiell die Verwendung dieser Substanzklasse in Frage gestellt werden, wohl aber die Auswahl des Wirkstoffes. β_1 -selektive Betablocker wie Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol sollten gegenüber den unselektiven Präparaten den Vorzug erhalten. Zu beachten ist allerdings, dass die Selektivität bei hohen Dosierungen abnimmt. In jedem Fall sind die Blutzuckerspiegel engmaschig zu kontrollieren. Da Augentropfen z. T. resorbiert werden und keinem First-Pass-Effekt unterliegen, kann sich die Interaktion mit Insulin auch bei Betablocker-haltigen Augentropfen auswirken.

Patienten, die Insuline und Betablocker anwenden, sollten auf die Verschleierung der adrenergen Hypoglykämie-Symptome hingewiesen werden. Cholinerg vermittelte Symptome wie Heißhunger und Schwitzen treten auch unter Therapie mit Betablockern auf, oft sogar verstärkt. [Aktories 2017, Hinneburg 2012, Mutschler 2013, Shorr 1997]

Sie klären den Patienten über die Wechselwirkung auf und informieren den behandelnden Arzt über die Arzneimittelwechselwirkung.
 Unter Umständen muss der Patient, wenn nie ein Gichtanfall stattgefunden hat, kein Urikostatikum erhalten. Bei isolierter, asymptomatischer Harnsäure-Erhöhung ist keine Indikation zur Therapie mit Allopurinol gegeben. [DEGAM 51-Handlungsempfehlung 2013]

Mögliches Vorgehen in der Praxis

3 Azathioprin – Allopurinol



Herr Gerd Singer, 56 Jahre alt und seit langem Stammkunde mit Kundenkarte, nimmt seit einiger Zeit Azathioprin 75 mg bei Morbus Crohn ein. Nun möchte er ein Rezept über Allopurinol 300 mg einlösen, das neu verordnet wurde.

Krankenkasse bzw. Kostenträger Musterkrankenkasse		1000 5 6 7 8 9 Anzahl Gesamt-Gebühren Apotheken-Nummer / BK	
Name, Vorname des Versicherten Singer, Gerd geb. am 18.03.1961		Azathioprin-Verbrauch 1. Verordnung 2. Verordnung 3. Verordnung	
Kostenträgerkennung 761234567	Versicherten-Nr. M986543210	Status 1000 5	Faktor Base
Betriebsstätten-Nr. 123456789	Arzt-Nr. 987654321	Datum 12.07.2017	4. Verordnung 5. Verordnung
Rp. (Bitte Leeräume durchstreichen)		Vertragsstempel	
Allopurinol 300 mg Tbl 100 St.		123456789 Dr. med. Max. Musterarzt Facharzt für Gastroenterologie Arztstr. 99 88888 Musterstadt Tel. 123 / 456789	
Bei Arbeitsunfall auszufüllen! Unfalltag: Unfallbetrieb oder Arbeitsgebernummer:		Musterarzt Muster 10 (10.2014)	
		123456789Y	

Interaktionsmechanismus

Allopurinol ist ein Urikostatikum und wird zur Prophylaxe von Gichtanfällen zur Reduzierung der Harnsäurewerte eingesetzt. Es hemmt das Enzym **Xanthinoxidase**, das den Abbau von Purinen zu Harnsäure katalysiert. Dadurch wird der Harnsäurespiegel gesenkt.

Azathioprin ist ein immunsuppressiv wirkender Antimetabolit, der u. a. bei rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn zum Einsatz kommt. Als Prodrug wird es zunächst zu seinem aktiven Metaboliten **6-Mercaptopurin** verstoffwechselt, der dann u. a. über das Enzym Xanthinoxidase abgebaut wird.

Da Allopurinol die Xanthinoxidase hemmt, wird auch der Abbau von 6-Mercaptopurin vermindert. Dadurch kommt es zu einer **Anreicherung** des aktivierten Antimetaboliten und infolge dessen zu vermehrten Nebenwirkungen und **erhöhter Toxizität**. [FI Allopurinol-ratiopharm 2016, FI Azathioprin-ratiopharm 2016, FI Puri-Nethol® 2015, Min 2014, Mutschler 2013]

Patientenrelevante Folgen der Interaktion, klinische Relevanz und Datenlage

Auch andere strukturell mit Allopurinol verwandte Xanthinoxidasehemmer wie **Oxipurinol** (aktiver Metabolit von Allopurinol) oder **Thiopurinol** führen zu einem verminderten Abbau des Immunsuppressivums. Bei gleichzeitiger Anwendung eines dieser Arzneimittel mit Azathioprin muss daher laut Fachinformation die Azathioprinosis **auf 25 Prozent** der Normaldosis gesenkt werden. Aufgrund myelotoxischer (knochenmarksschädigender) und hepatotoxischer Eigenschaften muss eine Blutbildüberwachung sowie eine Kontrolle der Leberwerte durchgeführt werden. Für neuere Xanthinoxidase-Hemmer wie Febuxostat wird ebenfalls von einer Interaktion mit 6-Mercaptopurin ausgegangen und von einer gemeinsamen Anwendung mit Azathioprin abgeraten.

Der Patient muss im Allgemeinen bei Beginn einer Azathioprin-Therapie auf Anzeichen einer Myelotoxizität, wie **Ulcer im Rachenraum, Fieber, Infektionen** oder **Blutergüsse**, geschult werden und bei Auftreten sofort einen Arzt kontaktieren. [FI Adenuric 2017, FI Azathioprin-ratiopharm 2016, FI Puri-Nethol® 2015]

Sie fragen Ihren Kunden, ob er von seinem behandelnden Arzt über die Notwendigkeit einer diätetischen Maßnahme unter der Therapie mit Tranylcypromin aufgeklärt wurde und ob er sich an diese Auflagen halte.

Daraufhin gibt Ihr Kunde zu, bereits am ersten Tag einen Diätplan von seinem Arzt erhalten zu haben und auch in einem Gespräch auf die einzuhaltende tyraminarme Diät explizit hingewiesen worden zu sein, jedoch die Sache nicht so ernst genommen und in letzter Zeit gelegentlich etwas über die Stränge geschlagen zu haben.

Sie weisen ihn noch einmal darauf hin, dass er seine Essgewohnheiten entsprechend der zur Verfügung gestellten Pläne einhalten müsse, um schwerwiegende Arzneimittelwechselwirkungen mit der Nahrung zu verhindern. Des Weiteren raten Sie ihm, sollte er sich nicht in der Lage sehen, diese strikten Anweisungen umzusetzen, unbedingt mit seinem Arzt Rücksprache zu halten, um alternative Therapieoptionen zu diskutieren. Auch sollte der Kunde sich unverzüglich bei einem Arzt vorstellen, wenn erneut Symptome einer hypertensiven Episode auftreten.

Mögliches Vorgehen in der Praxis

4 Tranylcypromin – Tyramin

Ein jüngerer Herr spricht Sie in der Apotheke an und berichtet Ihnen, dass er seit einiger Zeit immer wieder Probleme mit Kopfschmerzen, Übelkeit und erhöhtem Blutdruck hat. Auf die Nachfrage nach seiner aktuellen Medikamenteneinnahme erzählt er Ihnen, dass er vor einigen Wochen neu auf Tranylcypromin als Antidepressivum eingestellt wurde.



Interaktionsmechanismus

Tranylcypromin ist ein irreversibler, unselektiver Hemmer der Monoaminoxidasen-(MAO-)A und -B. Durch die Hemmung der Monoamin-abbauenden Enzyme kommt es zu einer **vermehrten Bereitstellung** von Serotonin, Dopamin und **Noradrenalin** im synaptischen Spalt. Auf der Erhöhung der Serotoninkonzentration beruht der therapeutische Effekt von Tranylcypromin bei depressiven Störungen.

Monoaminoxidasen katalysieren nicht nur den Abbau von endogenen Monoaminen sondern auch von dem aus der Nahrung aufgenommenen Tyramin. Dieses wirkt als indirektes Sympathomimetikum und führt zu einer **Freisetzung von Noradrenalin** aus adrenergen Neuronen.

Im Normalfall beeinflusst über die Nahrung aufgenommenes Tyramin das noradrenerge System nur wenig und führt nicht zu Komplikationen, da es sehr schnell durch MAO verstoffwechselt wird.

Durch die Gabe eines irreversiblen MAO-Hemmers kann Tyramin nicht mehr abgebaut werden und es kann durch einen verstärkten systemischen noradrenergen Tonus zu einer akkumulationsbedingten hypertensiven Krise kommen. [FI Jatrosom® 2016, Merriman 1999]

Patientenrelevante Folgen der Interaktion, klinische Relevanz und Datenlage

Da Tranylcypromin ein irreversibler Hemmstoff der Monoaminoxidasen ist, hält die Wirkung auf die Enzymaktivität deutlich länger an (drei bis fünf Tage), als die Eliminationskinetik (HWZ 2,5 Stunden) des Wirkstoffes vermuten lässt.

Aus diesem Grund ist der Konsum von tyraminreicher Nahrung während sowie bis 14 Tage nach Beendigung der Therapie mit Tranylcypromin kontraindiziert. Entsprechend muss z. B. auf gereiften Käse, Salami, Rotwein, Bitterschokolade und vieles mehr verzichtet werden. Weitere Beispiele finden sich in der Fachinformation Jatrosom® und in entsprechenden Patientenratgebern des Herstellers.

Eine aus der Noradrenalinakkumulation resultierende hypertensive Krise kann schnell in einen hypertensiven Notfall übergehen, u. a. charakterisiert durch Sehstörungen, Brustschmerz, Luftnot und Bewusstseinstörungen.

Entsprechend stellt ein Nichteinhalten der vorgeschriebenen diätetischen Maßnahmen eine Kontraindikation für die Therapie mit Tranylcypromin dar. [FI Jatrosom® 2016, NVL Depression 2015, Rees 2010]

Interaktionsmechanismus

Gemeinsame Anwendung von Allopurinol und ACE-Hemmern kann **immunologische Reaktionen** wie Anaphylaxie oder schwere Hautreaktionen hervorrufen. Es besteht eine erhöhte Gefahr für Veränderungen im Blutbild, wie z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose und Anämie.

Der Mechanismus der Interaktion ist nicht vollständig geklärt. Da die Wirkstoffe auch in Monotherapie zu immunologischen Reaktionen führen können, wird eine **Verstärkung der Risiken** (Synergismus) vermutet.

Da alle ACE-Hemmer dieses immunologische Nebenwirkungs-Profil aufweisen, ist davon auszugehen, dass die Wechselwirkung bei der Kombination von Allopurinol mit allen ACE-Hemmern besteht. [FI Xanef® 2016, FI Zyloric® 2015]

Patientenrelevante Folgen der Interaktion, klinische Relevanz und Datenlage

Überempfindlichkeitsreaktionen unter Allopurinol sind u. a. makulopapulöser Hautausschlag, DRESS (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen), SJS (Stevens-Johnson-Syndrom) und TEN (toxisch epidermale Nekrolyse). Laut EuroSCAR-Studie ist Allopurinol der häufigste Auslöser für Medikamenten-induziertes Auftreten von SJS und TEN. Diese beiden Hauterkrankungen treten selten auf, können aber tödlich enden.

Die Gefahr **immunologischer (Haut-)Reaktionen** steigt bei der Kombination von Allopurinol mit einem ACE-Hemmer. Es gibt Berichte über das Auftreten eines SJS und über die Entstehung von Anaphylaxien, die nach gemeinsamer Anwendung von Allopurinol mit Captopril bzw. Enalapril zu Koronarspasmen und Herzinfarkt führten.

Allerdings beruhen diese Berichte nur auf einigen wenigen Fällen. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle verläuft die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Allopurinol unproblematisch. ACE-Hemmer spielen u. a. eine wichtige Rolle in der Therapie der Herzinsuffizienz; Allopurinol bei der Behandlung von Hyperurikämie bzw. Gicht. Deshalb sollte man die Patienten aufgrund der Interaktion **nicht verunsichern**.

Vor allem zu Beginn der Kombinationstherapie sowie bei **Nierenfunktionsstörungen** sollte auf Anzeichen von UAW geachtet werden. Allgemein sind regelmäßige Kontrollen insbesondere der Leukozyten und der Nierenfunktion angezeigt. Die Patienten sollten über initiale Symptome von SJS/TEN, z. B. Fieber und akut auftretende Hautausschläge, aufgeklärt werden. [Ahmad 1995, FI Xanef® 2016, FI Zyloric® 2015, Foong 2009, Pennell 1984]