

ARZNEIMITTEL-THERAPIE-SICHERHEIT ERHÖHEN

Die Bilanz ist ernüchternd: In den Industrieländern sterben vermutlich mehr Menschen an Arzneimittelzwischenfällen als im Straßenverkehr. Doch wie können Medikationsprozesse optimiert und Medikationsfehler vermieden werden? Der folgende Artikel nimmt besonders das Thema Interaktionen zwischen Arzneimitteln unter die Lupe und liefert Informationen, wo niedergelassene Ärzte praktische Hilfe finden.

Das Bundesgesundheitsministerium (BMG) hat im Herbst 2007 einen umfangreichen Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland vorgelegt. Basierend auf der erfolgreichen Arbeit des ersten Aktionsplans 2008/2009 gibt es mit „AMTS 2010-2012“ nun eine Fortschreibung des Projekts zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Arzneimittel können bekanntlich Leben retten und Leiden lindern. Doch die Arzneimitteltherapie birgt auch Risiken. Nach internationalen Studien sind schwere Arzneimittelzwischenfälle und Medikationsfehler ein relevantes Gesundheitsproblem, an dem in den Industrieländern vermutlich mehr Menschen sterben als im Straßenverkehr.

Doch was ist Arzneimitteltherapiesicherheit? Hier gehen die Meinungen weit auseinander. Ist es die richtige Einnahme eines Medikaments, die Compliance des Patienten, die Beachtung der Nierenfunktion, die Kontraindikationen, die Wechselwirkungen, die Aufklärung der Patienten, die Polypharmazie, das Priorisieren von Arzneimitteln?

Die Antwort ist ernüchternd: Alles

zusammen genommen ergibt lediglich einen ersten Eindruck, was alles zur sicheren Arzneimitteltherapie notwendig ist, um das Ziel zu erreichen, den Medikationsprozess zu optimieren und Medikationsfehler praktisch auszuschließen. Arzneitherapie ist ein Hochrisikoprozess. Deshalb ist auf ihn höchste Sorgfalt anzuwenden.

Das Leid mit den Leitlinien

Die Medizin ist bei der Behandlung einzelner Krankheiten schon sehr weit fortgeschritten. Aber sie ist noch weit entfernt von einer gesicherten Behandlung mehrerer, gleichzeitig auftretender Krankheiten. Jede Krankheit generiert für sich betrachtet nach Leitlinien eine ansehnliche Anzahl von Medikamenten. Diese Anzahl summiert sich bei mehreren, gleichzeitig vorliegenden Indikationen oft zu einem unüberschaubaren Cocktail an Wirkstoffen, denen nicht nur Wirkungen, sondern auch Nebenwirkungen innewohnen. Vor allem ältere Patienten leiden häufig an mehreren Erkrankungen.

Hinzu kommt eine wachsende Zahl von teilweise erheblichen Interaktionen zwischen diesen Stoffen. So ergeben sich bei drei gleichzeitig eingenommenen Medikamen-

ten nach der Formel $I = (n2-n)/2$ drei mögliche Interaktionen. Bei fünf Medikamenten zählen wir schon zehn, bei sieben Arzneimitteln 21 mögliche Wechselwirkungen. Diese müssen nicht potenziell lebensbedrohlich sein, können jedoch die Lebensqualität drastisch einschränken oder zu einer weiteren Medikation führen, um Nebenwirkungen zu unterdrücken oder erträglich zu machen. Die strikte Befolgung der Leitlinien stellt hier oftmals für den Patienten eine „Leidlinie“ dar.

Interaktionen

Ein sicherlich großer Teil der AMTS betrifft Interaktionen zwischen Arzneimitteln. So unterscheidet man qualitativ drei Bereiche:

- pharmazeutische Interaktionen
- pharmakokinetische Interaktionen
- pharmakodynamische Interaktionen

Pharmazeutische Interaktionen

Bei den pharmazeutischen Interaktionen treten die meisten Probleme bereits bei der Herstellung auf, worauf dieser Artikel nicht näher eingeht. Dennoch relevant wird die Situation, wenn auf Intensivstationen im Krankenhaus Patienten



ten mehrere intravenöse Infusionen gleichzeitig bekommen. Hier sollte der Überblick nicht verloren gehen, welche Arzneimittel sich in chemisch-physikalischer Hinsicht nicht vertragen. So bildet Furosemid in Glucose 5 % Kristalle, Phenytoin fällt in Glucose ebenfalls aus, Amphotericin B verträgt sich nicht mit NaCl 0,9 % und Calcium bildet Kristalle mit Phosphat.

Aber auch im niedergelassenen Bereich können physikochemische Inkompatibilitäten auftreten. So sollte man wegen Komplexbildung Chinolone nicht gleichzeitig mit mehrwertigen Kationen einnehmen wie Calcium oder Magnesium, Schilddrüsenhormone ebenfalls nicht mit mehrwertigen Salzen. Das Paradebeispiel ist die getrennte Einnahme von Tetracyclinen und Milch.

Pharmakokinetische Interaktionen

Den Alltag in der Praxis prägen pharmakokinetische Interaktionen viel deutlicher: So werden vor allem durch die Konkurrenz beim Metabolisieren über das Cytochrom P450 System die Blutspiegel von

Pharmaka zum Teil drastisch erhöht oder erniedrigt. Besonders interessant sind hier Arzneimittel, die über das Cytochrom P450 3A4-System (CYP3A4) abgebaut werden. Hierzu ist eine Reihe von Induktoren und Hemmern dieses Enzymsystems bekannt, die einen beträchtlichen Einfluss auf die Blutspiegel und damit die Wirksamkeit der verabreichten Medikamente haben. Bei den Induktoren fallen uns sofort die Barbiturate ein, deren Stellenwert heutzutage aber sehr überschaubar ist. Anders ist es bei Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut, die sehr breit eingesetzt und häufig mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden. Gerade die Verwendung von Johanniskraut geschieht häufig ohne Kenntnis des Arztes. Eine relevante Folge hieraus kann der beschleunigte Abbau von oralen Kontrazeptiva mit abgeschwächter Hormonwirkung und damit einhergehender verminderter Sicherheit sein. Ebenfalls klinisch relevant ist der beschleunigte Abbau von Antiarrhythmika.

Im Gegenzug gibt es natürlich auch Substanzen, die den Abbau von Pharmaka hemmen. Auch hier

kann der Einfachheit halber das CYP3A4-System als Beispiel dienen, über das mehr als 40 Prozent aller Arzneimittel verstoffwechselt werden. Makrolidantibiotika wie Clarithromycin, Roxithromycin und Erythromycin, aber auch die Azol-Antimykotika Fluconazol, Ketokonazol und Itraconazol sind prominente Vertreter der Abbauehemmung. Nicht zu vergessen der Grapefruitsaft, dessen Einnahme bei bestimmten Arzneimitteln akribisch hinterfragt werden sollte. Als Substrate gelten jede Menge von alltäglich eingesetzten Medikamenten, angefangen von Statinen über Calciumantagonisten bis zum Theophyllin und den Proteaseinhibitoren. Hier tut sich ein unüberschaubarer Komplex von Interaktionen auf, die allerdings nicht der „Wenn-Dann-Logik“ gehorchen, sondern eine wahrscheinlichsbezogene Logik aufweisen. So löst beispielsweise nicht jede Kombination aus Simvastatin und Gemfibrozil eine Rhabdomyolyse aus. Der Therapeut muss hier in jedem Einzelfall abwägen und die individuelle Situation abschätzen. Dazu muss er aber die wichtigsten Interaktionen kennen oder zumindest dafür sensibilisiert sein.

Um Wechselwirkungen auszu-schließen, ist es wichtig, dass der Arzt einen Überblick über alle Medikamente hat, die sein Patient einnimmt. Dazu zählen unter Umständen auch nicht rezeptpflichtige Arzneien und Nahrungsergänzungsmittel.

Pharmakodynamische Interaktionen

Bei den pharmakodynamischen Wechselwirkungen stehen die Reaktionen des Körpers im Mittelpunkt. Diese Art von Wechselwirkung tritt immer dann ein, wenn verschiedene Wirkstoffe an demselben Rezeptor oder Organ angreifen. Sie konkurrieren dann um den gleichen Angriffsort. Solche Wechselwirkungen können erwünscht oder unerwünscht sein. Prominentestes Beispiel ist wohl die Konkurrenz der Betablocker und der Betasympathomimetika um die Betarezeptoren an den Bronchien. Deshalb sollten Asthmatiker und Patienten mit COPD – wenn überhaupt – lediglich mit β_1 -selektiven Betablockern und unter strenger Therapiekontrolle behandelt werden.



Aber auch der Angriff an unterschiedlichen Zielorganen kann eine synergistische oder antagonistische Wirkung auslösen. Gewollt ist die Synergie beispielsweise bei der Kombination von Antihypertensiva und Antidiabetika, um den Blutdruck beziehungsweise den HbA1c-Wert in den Zielbereich zu lotsen. Diese

Wirkungen werden durch die Gabe anderer Pharmaka, die für weitere Indikationen verabreicht werden, teilweise auch wieder aufgehoben. So führt die gleichzeitige Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika durch die Prostaglandinsynthesehemmung wieder zu einem teilweisen Blutdruckanstieg, während die gleichzeitige Einnahme von Glucocorticoiden bei einem Diabetiker zur Verschlechterung des Blutzuckerwertes führt.

Insgesamt sind die pharmakodynamischen Interaktionen eher vermeidbar, weil man die Angriffspunkte und die damit ausgelöste pharmakologische Wirkung der Pharmaka kennt.

Eher unproblematisch ist in diesem Zusammenhang die Kombination von Arzneimitteln, die der Patient über längere Zeit nimmt und auch sichtlich gut verträgt. Kritisch wird es immer dann, wenn zu einer vertrauten Kombination ein völlig neues Symptom auftaucht. Ein typischer Fall beschreibt einen Patienten, der wegen Schmerzen in der Rückenmuskulatur einen Orthopäden aufsucht. Nichts liegt näher auf der Hand, als mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum erst einmal Abhilfe zu schaffen. Wenn man allerdings die Anamnese erhebt und feststellt, dass der Patient wegen KHK ein Statin einnimmt, wegen einer kürzlichen Infektion auch noch Clarithromycin, dann lohnt es sich, einen Blick in die Fachinformation zu werfen.

Fachinformation als Ratgeber

Die Fachinformation bezeichnet ein detailliertes Dokument über ein Arzneimittel, das Daten über Darreichungsform und Stärke, Indikationen, Dosierung, Wirkung, Nebenwirkungen, aber auch Arzneimittelwechselwirkungen und Kontraindikationen des Präparats enthält.

Inhaltlich entspricht die Fachinformation der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Der Text der Fachinformation muss von der zuständigen Behörde, das heißt von der European Medicines Agency (EMA) oder der entsprechenden nationalen Behörde (zum Beispiel Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) genehmigt werden und beinhaltet den Zulassungstext des Arzneimittels. Den Text in der Fachinformation kann sich also der Hersteller nicht aussuchen.

Die Fachinformation führt immer unter Punkt 4.5 die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder andere Wechselwirkungen auf. Ein Blick in die Fachinformation von Simvastatin führt unter Punkt 4.5 unter anderem Clarithromycin als absolut kontraindiziert aus. Als mögliche Wechselwirkung werden Myopathie und Rhabdomyolyse angeführt. Dies gilt auch noch für andere Makrolidantibiotika und die Azol-Antimykotika Itraconazol, Fluconazol und Ketoconazol. Auch in der Fachinformation der Makrolide oder Fungistatika findet sich unter Punkt 4.5 dieser Hinweis.

In dem oben genannten orthopädischen Beispielfall hätte dies weiterhelfen können. Die Fachinformation ist überhaupt das wichtigste Informationsmedium, wenn es um unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen geht. Man zieht sie allerdings zu selten zu Rate. Einen guten Service über die aktuellen Fachinformationen gibt es im Internet unter www.fachinfo.de, wo für Heilberufler die Einsichtnahme unter Angabe des Doc-Check-Passworts kostenlos ist.

Das Problem mit der Niere

Viele Medikamente werden renal eliminiert. Das heißt aber auch, dass die Nierenfunktion von ent-

scheidender Bedeutung ist, wie lange oder wie kurz ein Arzneimittel im Körper seine Wirkung entfaltet. Aktuelles Beispiel hierfür sind Hunderte von Todesfällen mit dem direkten Thrombinhemmer Dabigatran (Pradaxa®), die zum großen Teil auf eine reduzierte Nierenfunktion der Patienten zurückzuführen sind. Dieser Fall belegt eindrücklich die Relevanz dieses Parameters. Wird ein Arzneimittel vorwiegend über die Niere ausgeschieden (ein Blick in die Fachinformation gibt darüber Klarheit), sollte seine Funktion gerade bei älteren Patienten auch überprüft und die Dosis eventuell angepasst werden. Da mit dem Alter die Nierenfunktion automatisch abnimmt, ist gerade bei Älteren und Dauermedikation darauf zu achten.

Medikationsplan bei Poly-medikation

Ohne einen detailliert ausgearbeiteten Medikationsplan ist eine verantwortliche Betreuung des Patienten nicht denkbar. Deshalb ist die Erarbeitung des Medikationsplans die Grundvoraussetzung für eine funktionierende AMTS. Das Problem vor allem für den Hausarzt ist es, über sämtliche vom Patienten eingenommene Arzneimittel Bescheid zu wissen. Denn nicht nur der Hausarzt, auch die aufgesuchten Fachärzte verordnen Medikamente, und der Patient selbst holt OTC-Arzneimittel aus seiner Apotheke, die im Zusammenwirken mit anderen Pharmaka manchmal nicht ganz risikolos sind. Hier sei nur auf die Problematik mit dem Johanniskraut, der Medikation mit Acetylsalicylsäure oder mehrwertigen Kationen in Form von Kalzium-, Aluminium- oder Magnesiumsalzen in Säureblockern hingewiesen. Um einen Überblick zu bekommen, ist ein sogenannter Medikationsplan sinnvoll. Hier notiert der Patient sämtliche eingenommenen

Arzneimittel, jeweils mit Dosis, der Darreichungsform und der Applikationshäufigkeit. Dies ist ein hilfreicher erster Schritt, um ein neu aufgetretenes Symptom bei einem Patienten mit Polymedikation zu deuten. Verschiedene Institutionen wie das Bündnis Patientensicherheit haben einen solchen Medikationsplan entworfen und stellen ihn online zur Verfügung. Auch die KVB bietet einen solchen Medikationsplan unter www.kvb.de in der Rubrik *Praxis/Verordnungen/Arzneimittelsicherheit* zum Herunterladen an.



Hier finden sich auch die entsprechenden Informationen für die Patienten, warum sie diesen Medikationsplan gewissenhaft ausfüllen und wie sie die Eintragungen vornehmen sollen. Weitere Informationen erhalten Vertragsärzte unter der Telefonnummer 0 89 / 5 70 93 – 4 00 30.

Arbeitsgruppe startet

Auch der Vorstand der KVB nimmt sich des Themas an – nicht nur

theoretisch, sondern sehr praxisbezogen. Auf seine Anregung hin wurde eine kleine Arbeitsgruppe ins Leben gerufen, die sich der AMTS von der praktischen Seite her nähern soll. Die Gruppe besteht aus einem klinischen Pharmakologen, einem in AMTS besonders erfahrenen Vertragsarzt sowie zwei Apothekern der KVB. Sie will in einem ersten Schritt die Vertragsärzte für dieses Thema sensibilisieren und helfen, es in den Praxisalltag zu integrieren. Mehr dazu lesen Sie auf Seite 11.

Beispiel Aliskiren

Unterstützung kommt auch vom Analyseteam der KVB: In der jüngsten Vergangenheit informierte ein Rote-Hand-Brief über die Interaktion zwischen Aliskiren und ACE-Hemmern beziehungsweise AT1-Blockern bei Diabetikern. In der Zwischenauswertung einer Studie stellten sich unter dieser Kombination unerwünschte Arzneimittelwirkungen ein wie nicht-tödlicher Schlaganfall, renale Komplikationen, Hyperkaliämie und Hypotonie. Daraufhin wurden sämtliche Vertragsärzte, die Patienten mit dieser potenziellen Interaktion betreuten, von der KVB individuell angeschrieben und auf diese klinisch relevante Wechselwirkung hingewiesen. Damit wird ohne großen Aufwand ein wichtiges Thema dorthin transportiert, wo die Fäden zusammenlaufen.

Ein weggelassenes Arzneimittel kann so bei Polymedikation viele Interaktionen verhindern. So steht auch im Zusammenhang mit der Pharmakotherapie am Ende häufig die simple Weisheit: Manchmal ist weniger doch mehr.

Johann Fischaleck (KVB)