

# Kompetition am $\beta$ -Adrenozeptor durch Kombination von Fertigarzneimitteln – eine schwer wiegende Interaktion?

Berichtersteller: Apotheker Ulrich Varwig, Duisburg  
Lektor: Apotheker Marc Oppermann, Düsseldorf

## Fallbeschreibung

In unserer Apotheke bieten wir als Serviceleistung die Kundenkarte mit der Führung einer Medikationsdatei an und darüber hinaus die pharmazeutische Betreuung im engeren Sinne mit Aufnahme spezieller Daten, Erkrankungen und Allergien betreffend, wie das CAVE-Modul es möglich macht. Der Patient K.B., männlich, 89 Jahre alt, hatte weder eine Kundenkarte noch war er pharmazeutisch betreut. Er zählt zu den ausgesprochen unauffälligen Kunden, mit denen man nicht leicht ins Gespräch kommt, über die ich auch nicht mehr sagen kann, als was mir das Rezept an Informationen bietet. Aufgefallen ist er mir erstmals durch den Einsatz der ABDA-Datenbank und deren Warnmeldung einer „schwer wiegenden Interaktion“. Und erst die systematische Dokumentation von „schwer wiegenden“ und „mittelschweren“ Interaktionen zeigte mir, dass der Patient regelmäßig ca. 1x im Quartal die Kombination von Serevent® Diskus und Sotalol zu 80 mg verordnet bekommt.

Die erste Gelegenheit, dass ich selbst eine solche Verordnung des Patienten in die Hand bekam, mit der prompten Warnmeldung der EDV, war am 26.03.04, jedoch ohne dass ich damals eingegriffen hätte. Die gleiche Verordnung hielt ich am 14.12.04 in der Hand. Wenige Tage später ergab sich die Möglichkeit eines persönlichen Gesprächs mit dem verordnenden Hausarzt. Dass ich ihn auf die widersprüchliche Kombination aufmerksam machte, beantwortete er kurz mit der Bemerkung, der Herr B. bekomme das seit Jahren, käme gut damit zurecht und wäre ganz offenbar damit gut eingestellt. Für eine weitergehende Erörterung wirkte der Verordner nicht zugänglich. Am 18.04.05 bekam ich abermals ein solches Rezept von dem Patienten, was ich dann lediglich dokumentiert habe.

Es gehört eine gewisse Sicherheit des Urteils dazu, wenn man beim Vorliegen von Warnmeldungen ein konstruktives Gespräch mit den Verordnern sucht. Das Studium der Interaktions-Monographien in der ABDA-Datenbank ist sehr hilfreich, und der tägliche Umgang damit ist notwendig und gibt am Ende Sicherheit in der Beurteilung. Um auch meinem Personal im Umgang mit den Warnmeldungen eine Orientierung zu geben, habe ich inzwischen eine Liste erstellt, auf der die häufigsten Interaktionen (wir lassen nur „schwer wiegend“ und „mittelschwer“ anzeigen) zusammengestellt sind (sie sind durch eine Nummer leicht zu identifizieren). Hinter jeder Position findet man einen Vermerk, ob ein Eingreifen nötig ist oder nicht. Beruhigende Erkenntnis für Personal und Chef: Ein Eingreifen ist viel seltener nötig, als die Zahl der Warnmeldungen vermuten lässt.

## Frage:

Wie ist diese offensichtliche Arzneimittelinteraktion zu bewerten und sollte die Medikation des Patienten K.B. geändert werden?

## Antwort:

Salmeterol (Serevent®) ist ein lang wirksamer,  $\beta_2$ -selektiver Adrenozeptor-Agonist, der ausschließlich per inhalationem angewandt wird. Salmeterol relaxiert die glatte Muskulatur der Bronchialwand durch Stimulation des glattemuskulären  $\beta_2$ -Adrenozeptors. Die Aktivierung des Rezeptors bewirkt eine Stimulation der Adenylatzykla-

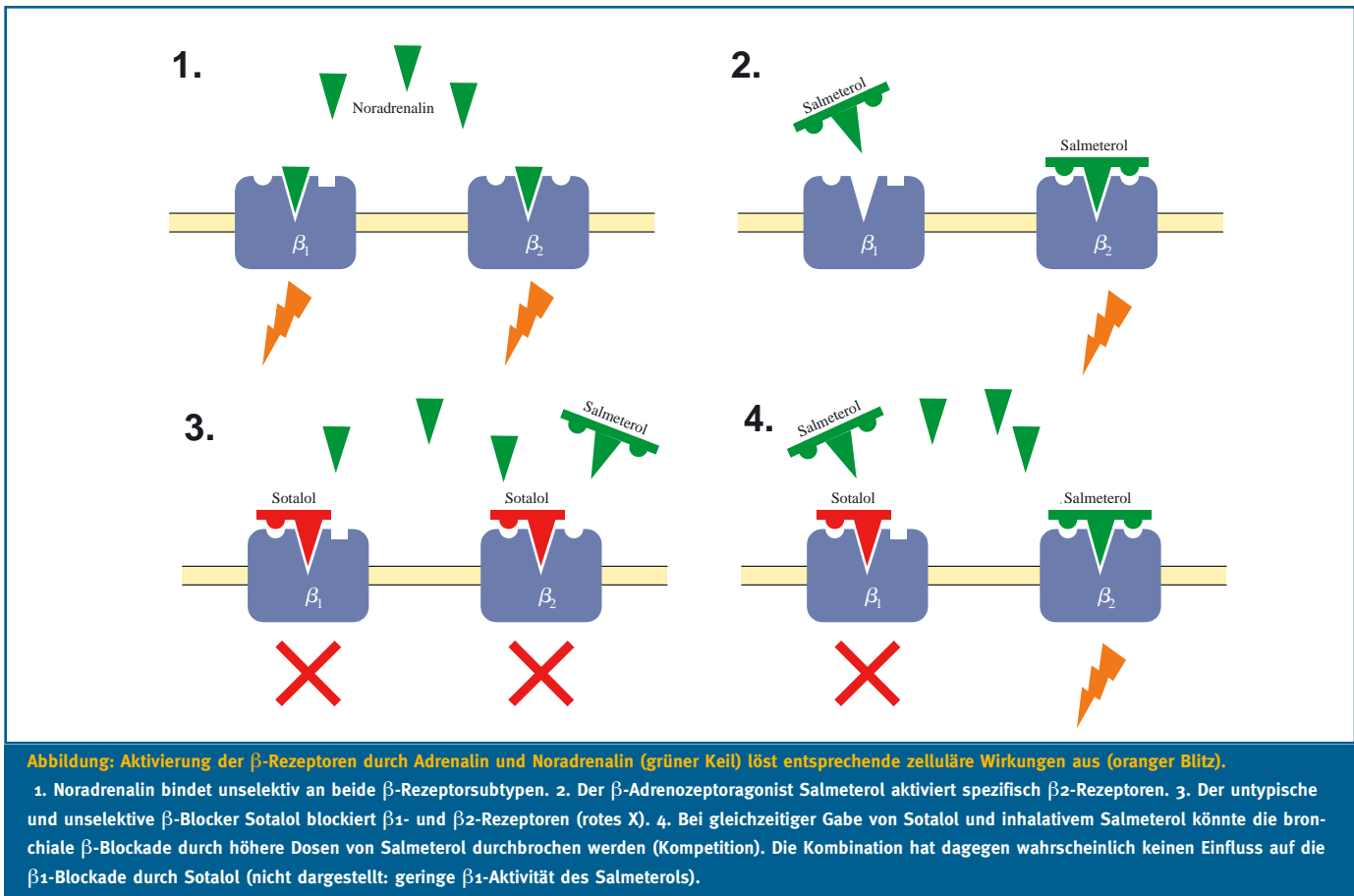
se mit nachfolgender Bildung des zweiten Botenstoffes cAMP. Durch cAMP wird die Proteinkinase A aktiviert, die eine Reihe verschiedener zellulärer Proteine phosphoryliert und dadurch die Kalziumkonzentration im Zytoplasma der Muskelzelle vermindert. Die resultierende Relaxation der glatten Muskulatur der Bronchialwand lässt sich am Patienten durch Messung des FEV<sub>1</sub> („forciertes expiratorisches Volumen“) nachweisen. Die Erweiterung der Atemwege erleichtert Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen das Atmen und verbessert deren Lebensqualität.

Salmeterol ist etwa gleich stark wirksam wie das strukturähnliche Albuterol, weist aber eine stärkere  $\beta_2$ -Selektivität und eine längere Verweildauer am Rezeptor auf (1). Daraus resultiert eine bis zu zwölf Stunden anhaltende Bronchodilatation, so dass eine zweifach tägliche Gabe ausreicht. Untersuchungen haben ergeben, dass eine zweifach tägliche Gabe von Salmeterol einer vierfach täglichen Gabe von Albuterol bei der Behandlung von leichtem bis mittelschwerem Asthma überlegen ist. Dies lies sich anhand von Lungenfunktion, nächtlichem Erwachen, Gebrauch kurz wirksamer Bronchodilatoren sowie Auftreten und Stärke von Symptomen tagsüber demonstrieren (2). Die Langzeitanwendung von inhalativem Salmeterol bei leichtem Asthma kann zu einer **Toleranzentwicklung** gegenüber einem bronchokonstriktorischem Reiz führen, obwohl der basale bronchodilatatorische Effekt nicht verloren geht (3).

In einer anderen Studie wurde untersucht, wie sich eine Langzeitanwendung von Salmeterol auf Asthma bronchiale auswirkt, welches durch körperliches Training und Einatmen von kalter Luft provoziert wurde (4). Die anfängliche Wirkdauer von zwölf Stunden, gemessen als FEV<sub>1</sub>, war nach vier Wochen Dauertherapie auf etwa die Hälfte reduziert. Nach 4-wöchiger Anwendung zeigte das FEV<sub>1</sub> im Anschluss an eine Trainingseinheit keinen signifikanten Unterschied mehr zur Placebogruppe. Eine Monotherapie mit lang wirksamen  $\beta_2$ -Agonisten darf bei Asthma bronchiale nach den derzeit geltenden Leitlinien (siehe z.B. <http://www.leitlinien.de>) nicht erfolgen. Die systemischen Nebenwirkungen von Salmeterol, wie häufig Palpitationen, gelegentlich Tachykardie und sehr selten kardiale Arrhythmien einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikulärer Tachykardie und Extrasystolie, lassen sich auch bei lokaler inhalativer Gabe nicht vollständig vermeiden (5).

Der Wirkstoff Salmeterol ist zugelassen „zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen)...“ (5). Eine systematische Übersicht zur klinischen Effektivität kommt jedoch zu dem Schluss, dass Salmeterol bei Patienten mit COPD das FEV<sub>1</sub> im Mittel nur geringfügig steigert (6). Damit verbunden sind schwankende Effekte auf die Symptomatik (z.B. Atemnot) und die Lebensqualität. **Salmeterol** soll daher bei **COPD** nur eingesetzt werden, solange der individuelle Patient dauerhaft mit einer Verbesserung von Belastungstoleranz und Atemnot reagiert. Regelmäßige Kontrollen der Wirksamkeit erscheinen daher wichtig für den Therapieerfolg.

**Sotalol** (Sotalex®) ist kein typischer unselektiver  $\beta$ -Blocker wie z.B. Propranolol, denn der Arzneistoff weist auch blockierende Effekte auf kardiale Kaliumkanäle auf, die sich sowohl positiv (antiarrhyth-



misch) als auch negativ (proarrhythmisch) auswirken können. Durch eine Blockierung der repolarisierenden Kaliumströme an allen Strukturen des Herzens erfolgt eine Verzögerung der Repolarisation sowie eine Verlängerung der Refraktärzeit und damit des Aktionspotentials. Dementsprechend sollte Sotalol als **Reservemedikation** bei Herzrhythmusstörungen betrachtet werden und unterliegt Zulassungsbeschränkungen (siehe z.B. [www.arznei-telegramm.de](http://www.arznei-telegramm.de)). So ist Sotalol nicht für Standardindikationen anderer  $\beta$ -Blocker wie Angina pectoris oder Hypertonie zugelassen und gilt als Klasse-III-Antiarrhythmikum (7). Die Fachinformation gibt als Nebenwirkung gelegentlich Atemnot an (Inzidenz: 0,1 - 1,0 %), die durch die Wirkung von Sotalol auf bronchiale  $\beta$ -Rezeptoren bei Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen ausgelöst wird. Gleichzeitig wird vermerkt, dass **Sotalol bei obstruktiven Atemwegserkrankungen kontraindiziert** ist, und dass es bei gleichzeitiger Anwendung von  $\beta_2$ -Rezeptoragonisten vorkommen kann, dass deren Dosierung erhöht werden muss (7).

**Fazit:** In der Fallbeschreibung konkurrieren zwei Arzneistoffe mit entgegengesetzter Wirkung um den  $\beta_2$ -Rezeptor (Abb.). Auch angesichts der fehlenden patientenbezogenen Daten bleibt die **Ratio** der Verordnung **unklar**, denn der unselektive  $\beta$ -Blocker Sotalol darf bei obstruktiven Atemwegserkrankungen nicht verwendet werden. Aufgrund des Alters des Patienten ist anzunehmen, dass es sich bei der Indikation nicht um Asthma bronchiale (welches die Basistherapie mit Glukokortikoiden erfordern würde), sondern um eine chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD) handelt. In diesem Fall sollte berücksichtigt werden, dass lang wirksame  $\beta_2$ -Agonisten bei COPD im Mittel nur geringfügige Lebensqualitäts- und Symptomverbesserung bewirken (6), und dass sich nach einer Anwendung von mehreren Wochen eine Toleranz entwickeln könnte (3). Daher besteht die Gefahr, dass die Dosis vom Patienten eigenmächtig erhöht wird, was zu Kumulation und erhöhtem Nebenwirkungsrisiko führt. Mittel der ersten Wahl bei COPD sind kurz wirksame  $\beta$ -Mimetika wie Salbutamol (8). Die ebenfalls noch vor dem Einsatz lang wirksamer  $\beta$ -Mimetika empfohlene Anwendung von Anticholinergika

wie Ipratropiumbromid könnte u. a. wegen der möglichen Auslösung bzw. Verschlimmerung von Miktionsstörungen oder eines Engwinkelglaukoms problematisch sein.

Die **Medikation** von Herrn K. B. sollte daher unter Verzicht auf die Kombination Sotalol/Serevent® **geändert** werden. So könnte bei gegebener Indikation ein kardioselektiver  $\beta$ -Blocker wie Metoprolol verwendet werden. Darüber hinaus wäre es sinnvoll, die Therapie durch regelmäßige Messung des FEV<sub>1</sub> zu kontrollieren und gegebenenfalls ein kurz wirksames inhalatives  $\beta$ -Mimetikum wie Salbutamol zu verordnen.

#### Literatur

1. Moore RH, Khan A, Dickey BF. Long-acting inhaled beta2-agonists in asthma therapy. *Chest* 1998;113:1095-1108.
2. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1420-1425.
3. Cheung D, Timmers MC, Zwiderman AH, Bel EH, Dijkman JH, Sterk PJ. Long-term effects of a long-acting beta 2-adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1198-1203.
4. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciufo R, Novak R, McFadden ER, Jr. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;339:141-146.
5. GlaxoSmithKline GmbH & Co KG. Serevent®. Fachinformation 2004.
6. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Bara A. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease patients with poorly reversible airflow limitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001104.
7. Bristol-Meyers-Squibb GmbH und Co KGaA. Sotalol®. Fachinformation 2005.
8. Rennard SI. Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:791-802.