

Einfluss auf die Immunabwehr

Arzneimittelinteraktionen und gastrointestinale Stressblutungsprophylaxe

Blutungen aus gastrointestinalen Stressläsionen treten gehäuft nach Polytraumen, Schädel-Hirn-Traumen, Verbrennungen und bei Sepsis auf. Besonders gefährdet sind beatmete Patienten (OR: 15,6) und Patienten mit Gerinnungsstörungen (OR: 4,3) (1). Die Effektivität von Sucralfat, Pirenzepin, H₂-Rezeptorantagonisten (H₂RA) und Protonenpumpenhemmstoffen (PPI) in der Stressblutungsprophylaxe ist nachgewiesen. H₂RA zeigen im Vergleich mit Sucralfat eine vergleichbare bis bessere Wirksamkeit, Pirenzepin ist bei neurochirurgischen Patienten den H₂RA überlegen (2). PPIs hemmen die Säuresekretion stärker und länger als H₂RA und bei langfristiger PPI-Gabe wird keine Toleranzentwicklung gesehen. Die vorliegenden direkten Vergleichsstudien zeigen, dass PPIs in der Stressblutungsprophylaxe besser wirksam sind als H₂RA (3).

Arzneimittelinteraktionen in der Stressblutungsprophylaxe

Arzneimittelinteraktionen haben in der Intensivmedizin eine große Bedeutung, da alle Patienten eine Vielzahl von Pharmaka erhalten. H₂RA und PPI werden über CYP-Enzyme metabolisiert. Cimetidin bindet über den Imidazolring mit hoher Affinität an praktisch alle CYP-Enzyme (vor allem CYP1A2) und erhöht den Plasmaspiegel zahlreicher Medikamente (u.a. von Antikoagulantien, Beta-Blockern, Benzodiazepinen, Antiepileptika, Trizyklischen Antidepressiva, Immunsuppressiva, Theophyllin). Ranitidin und Famotidin binden mit niedrigerer Affinität an CYPs und verursachen deutlich weniger metabolische Interaktionen als Cimetidin. PPIs werden über CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Pantoprazol wird in einer bei den anderen PPIs nicht vorhandenen Phase II-Reaktion mit Sulfat konjugiert; dadurch besteht ein deutlich geringeres metabolisches

Interaktionspotential (4, 5). Intensivmedizinisch relevant sind die Interaktionen von Omeprazol mit Benzodiazepinen (Diazepam, Midazolam), Carbamazepin, Clarithromycin und Phenytoin.

Einfluss auf die unspezifische Immunabwehr

In der Intensivmedizin sind wegen der Gefahr von nosokomialen Infektionen Pharmaka induzierte Wirkungen auf Immunzellen zu berücksichtigen. Neutrophile Granulozyten phagozytieren Bakterien. Die Phagosomen verschmelzen mit Lysosomen. Im Lysosom werden Bakterien enzymatisch sowie in den im „Respiratory Burst“ gebildeten Sauerstoffradikalen abgetötet. Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin, Amrinon, Propofol und Thiopental hemmen die Sauerstoffradikalbildung in Granulozyten (7, 8). Die H₂RA Cimetidin und Famotidin – nicht dagegen Ranitidin – hemmen die Sauerstoffradikalbildung in neutrophilen Granulozyten (9). Ähnliche Unterschiede sind in der Gruppe der PPIs zu beobachten. Omeprazol und Lansoprazol – nicht dagegen Pantoprazol – hemmen in vitro die Sauerstoffradikalbildung in neutrophilen Granulozyten (10, 12). Untersuchungen an gesunden Probanden beziehungsweise Ulkuspatienten zeigten, dass Omeprazol (40 mg bzw. 2 x 20 mg) die Sauerstoffradikalbildung und bakterizide Wirkung von Granulozyten um zirka 30% reduziert (13, 14).

Fazit für die Praxis

Für die Stressblutungsprophylaxe werden überwiegend H₂RA und PPI eingesetzt. Wegen der stärkeren Wirkung sollten jedoch PPI bevorzugt werden. In beiden Substanzgruppen gibt es deutliche Unterschiede bezüglich des metabolischen Interaktionsrisikos. Da Intensivpatienten zahlreiche Medikamente erhalten, sind PPI mit mini-

malem Interaktionsrisiko einzusetzen. Weiterhin ist die unterschiedliche Wirkung dieser Substanzen auf Immunzellen in der Therapie zu berücksichtigen.

Literatur

1. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330 (6): 377–381
2. Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997; 54 (4): 581–596
3. Geus WP. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? *Scand J Gastroenterol* 2000; 35 Suppl 232: 10–20
4. Ishizaki T, Horai Y. Review article: Cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors – emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl 3: 27–36
5. Klotz U. Das Interaktionspotential der Protonenpumpeninhibitoren. *Verdauungskrankheiten* 2002; 1: 26–31
6. Heine J, Leuwer M, Scheinichen D et al. Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of four i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils. *BJA* 1996; 77 (3): 287–292
7. Weiss M, Schneider EM, Liebert S et al. Vasoactive drugs inhibit oxygen radical production of neutrophils. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1997; 19 (2): 239–263
8. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K et al. The effects of cimetidine, ranitidine and famotidine on human neutrophil functions. *Anesth Analg*, 1999; 89 (1): 218–224
9. Suzuki M, Mori M, Miura S et al. Omeprazole attenuates oxygen-derived free radical production from human neutrophils. *Free Radic Biol Med* 1996; 21 (5): 727–731
10. Capodicasa E, De Bellis F, Pelli MA. Effect of lansoprazole on human leukocyte function. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1999; 21 (2): 357–377
11. Kromer W, Kruger U, Huber R et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology* 1998; 56 (2): 57–70
12. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S et al. *Crit Care Med* 2002; 30 (5): 1118–1122
13. Capodicasa E, Ciaccio V, Corazzi F et al. Reduced ex vivo production of superoxide anion by polymorphonuclear leukocytes during therapy with omeprazole. A pharmacological effect? *Minerva Gastroenterol Dietol* 1994; 40 (3): 105–111

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. med. W. Beil
Institut für Pharmakologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover