

**Ich nehme 30 Pulver und mir geht's no
immer schlecht!**



GÜRKAN SENGÖLGE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Ich nehme 30 Pulver und mir geht's no
schlechter!



GÜRKAN SENGÖLGE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Leidensweg-1: Frau D.H.

Frau D.H., 75a, seit 2 Jahren HD, ausgeprägte Wirbelsäulenprobleme mit chronischen Schmerzen

Stufenschema nach WHO, in Behandlung an der Schmerzambulanz, mehrere Schmerzmittel in der laufenden Therapie

Sie beklagt während der Dialyse wieder über „furchtbare Schmerzen im Rücken“ und bekommt Tramadol verschrieben

Trotz dieser Therapiesteigerung werden die Schmerzen über die nächsten Tage deutlich schlimmer – dadurch auch psychische Verschlechterung – Schlafstörungen → psychiatrische Begutachtung und Start Trazodone (Trittico®) als achtes Medikament in ihrer Heimedikation

Frau D.H. (cont.)

Sie entwickelt Vorhofflimmern und wird in die kardiologische Ambulanz zugewiesen – es wird Marcoumar (9. Medikament) und Bisoprolol (10. Medikament) begonnen

Sie hat nun auch nekrotische Hautläsionen, Zuweisung an die Dermatologie-Ambulanz erfolgt

Sie verbringt jetzt auch ihre dialysefreien Tage in Ambulanzen, aber Sie wird mit dieser intensiven Therapie immer schlechter statt besser

Fiktion?

Leidensweg-2: Herr D. St.

Herr D.St. 63a

Z.n. NTX 2011

1 Jahr nach NTX Verschlechterung des AZ

Schwindel / Sturz / Muskelschwäche / Schläfrigkeit / Appetitlosigkeit

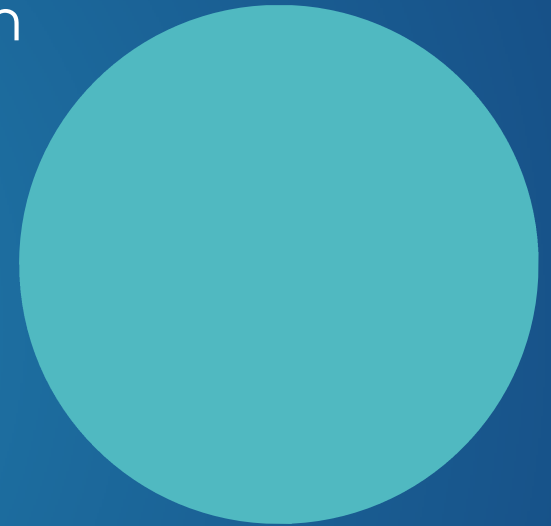
Bekommt neue Medikamente gegen seine Beschwerden (kein Medikament wird aber abgesetzt)

Komplette Durchuntersuchung (über fast alle Ambulanzen) ohne neue Erkenntnisse

AZ verschlechtert sich weiter, kommt im Rollstuhl in die Ambulanz

Medikamentenliste des Herrn D.St.

1. Bactrim forte
2. Acemin
3. Micardis
4. Dilzem
5. Seropram
6. Praxiten
7. Trittico
8. Kreon
9. T-ASS
10. Spasmo-Urgenin
11. Glucose 1 Phosphat
12. Lasix
13. Magnonorm
14. Avelox
15. Prograf
16. Cellcept
17. Aprednison



Leidensweg-3: Herr A. Ch.

Herr A.Ch. 54a

Wegen massiver Muskelschmerzen und Schwäche über die Notfallaufnahme aufgenommen

CK > 80.000 und Myoglobin > 70.000, progredientes akutes Nierenversagen

Bislang immer gesund

Kein Sportler

Genauere Anamnese: Vor drei Wochen Besprechung seiner rezenten Laborwerte im Rahmen einer Gesundenuntersuchung beim Internisten

Seither Statin-Therapie wegen eines hohen LDL-Spiegels

Wer hat einen Verdacht?



Fakten

Arzneimittelinteraktionen stellen in 26% der Fälle verhinderbare Arzneimittelnebenwirkungen dar, die zur AZ-Verschlechterung und Hospitalisierung führen.

Risiko einer Arzneimittelinteraktion ist

13% bei 2 AM

38% bei 4 AM

82% bei 7 AM

Durchschnittliche Zahl der AM bei NTX-PatientInnen: 11

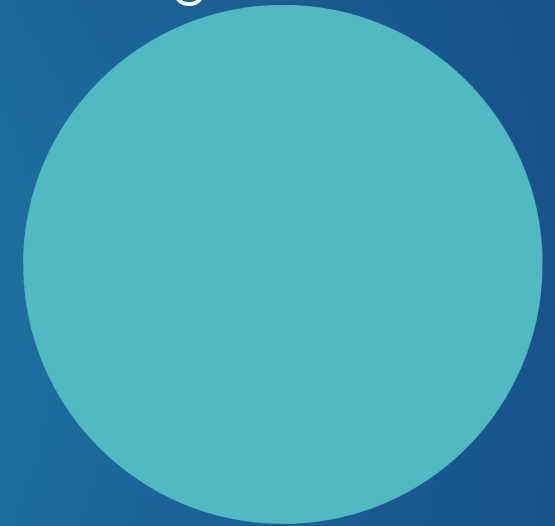
In den USA 5. häufigste direkte oder indirekte Todesursache bei >65 Jährigen

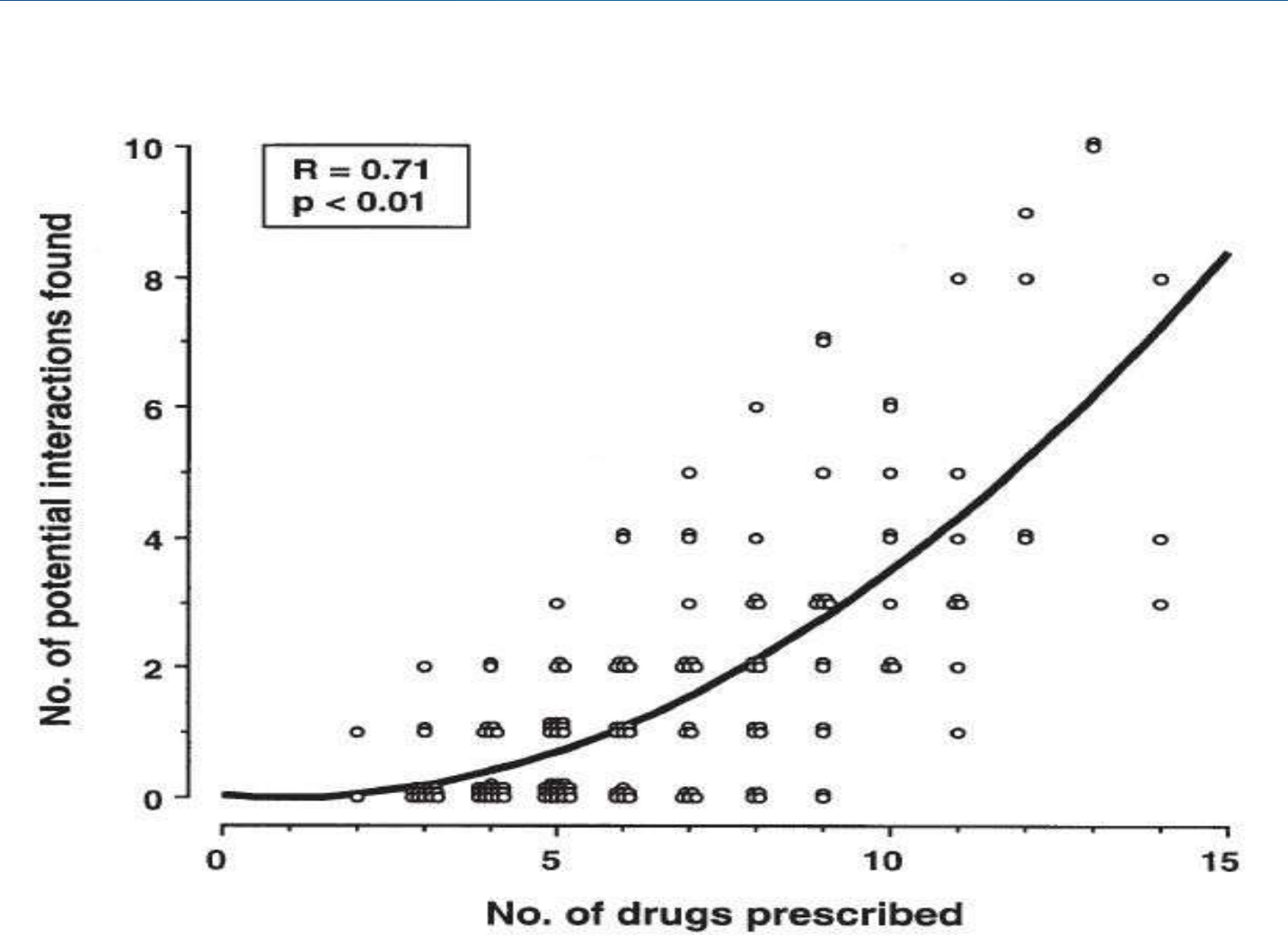
Daten aus Oberösterreich:

35% der älteren selbständigen Bevölkerung betroffen

29% benötigt medizinische Hilfe

14% muss ins Krankenhaus





Definition

Arzneimittelinteraktion (=Wechselwirkung) ist eine erwünschte oder unerwünschte Beeinflussung von Konzentration (pharmakokinetische Interaktion) und/oder Wirkung (pharmakodynamische Interaktion) eines Arzneimittels durch die gleichzeitige Gabe eines zweiten Stoffes.

Pharmakokinetische Interaktionen

Absorption

Distribution

Metabolismus

Elimination

Pharmakodynamische Interaktionen

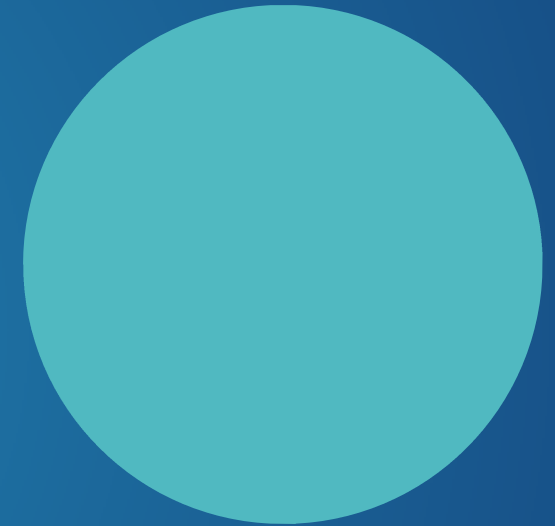
Synergistisch

Antagonistisch

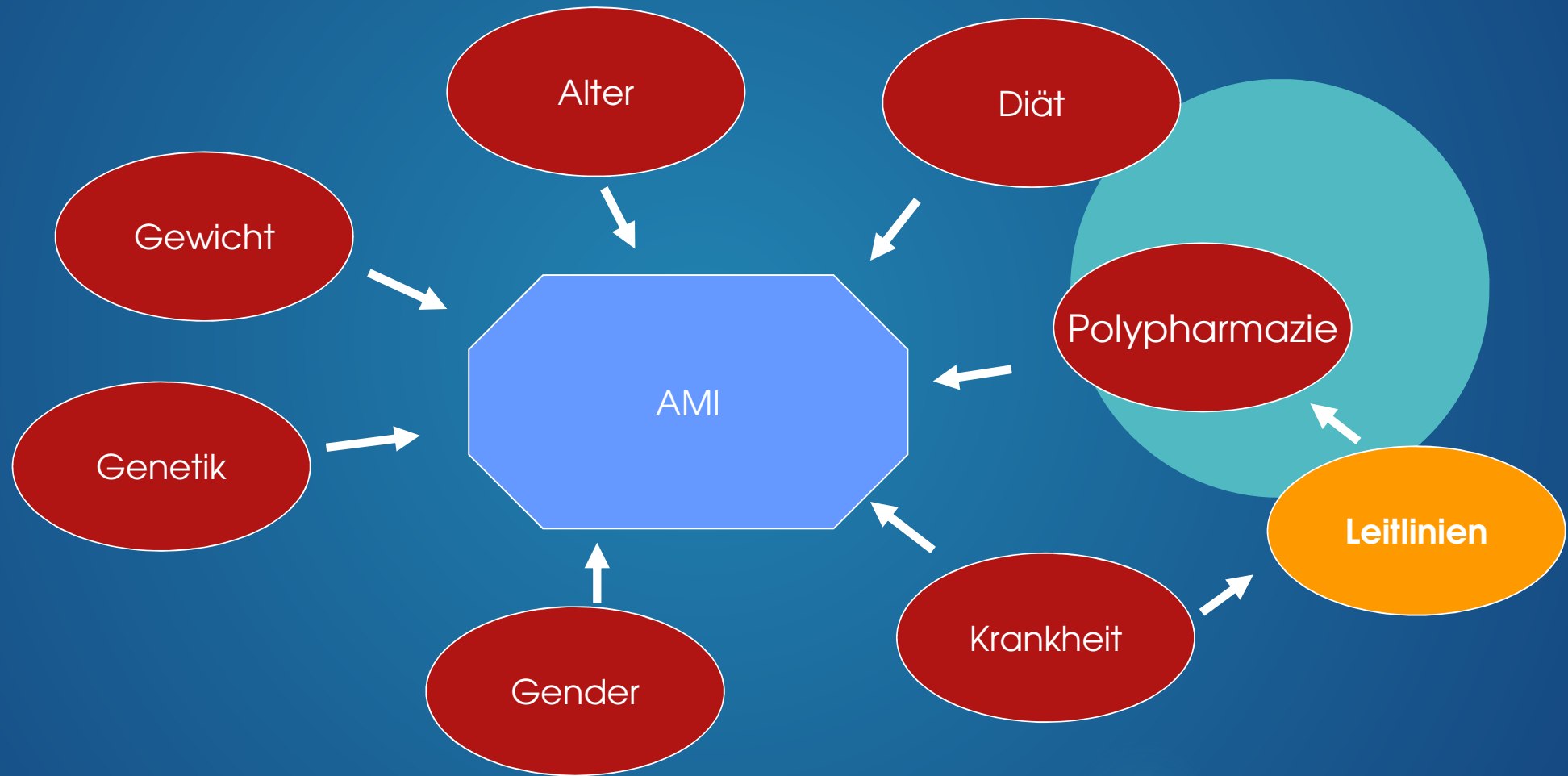
A	D	M	E
+		+	
+	+		+

Metabolisierendes Enzym

Transporter



Risikofaktoren für AM-Interaktionen



Was passiert im Alter?

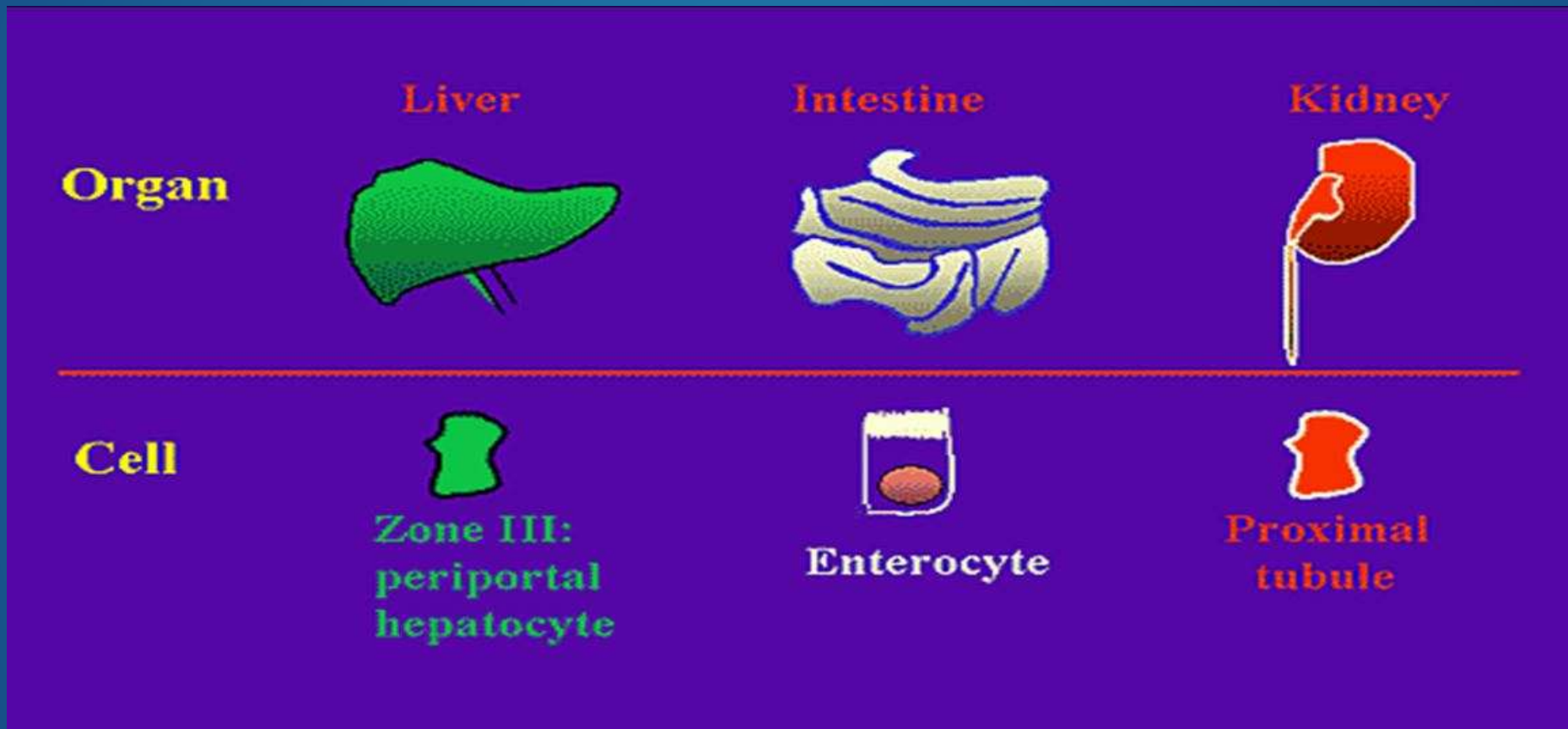
- ▶ Allgemeine Änderungen: Absorptive Kapazität, Verteilungsvolumen, hepatische metabolische Funktion, Nierenfunktion
Pharmakokinetische Interaktionen
 - Absorption
 - Distribution
 - Metabolismus
 - Elimination
- ▶ Spezifische Änderungen: bei PatientInnen >65a Ciclosporin Elimination um 1/3 reduziert und die Ciclosporin Konzentration in den Lymphozyten um 44% erhöht

Derzeit in Europa und den USA >50% aller PatientInnen auf Warteliste
>50 Jahre alt, ca. 15% >65 Jahre alt

Cytochrome P450

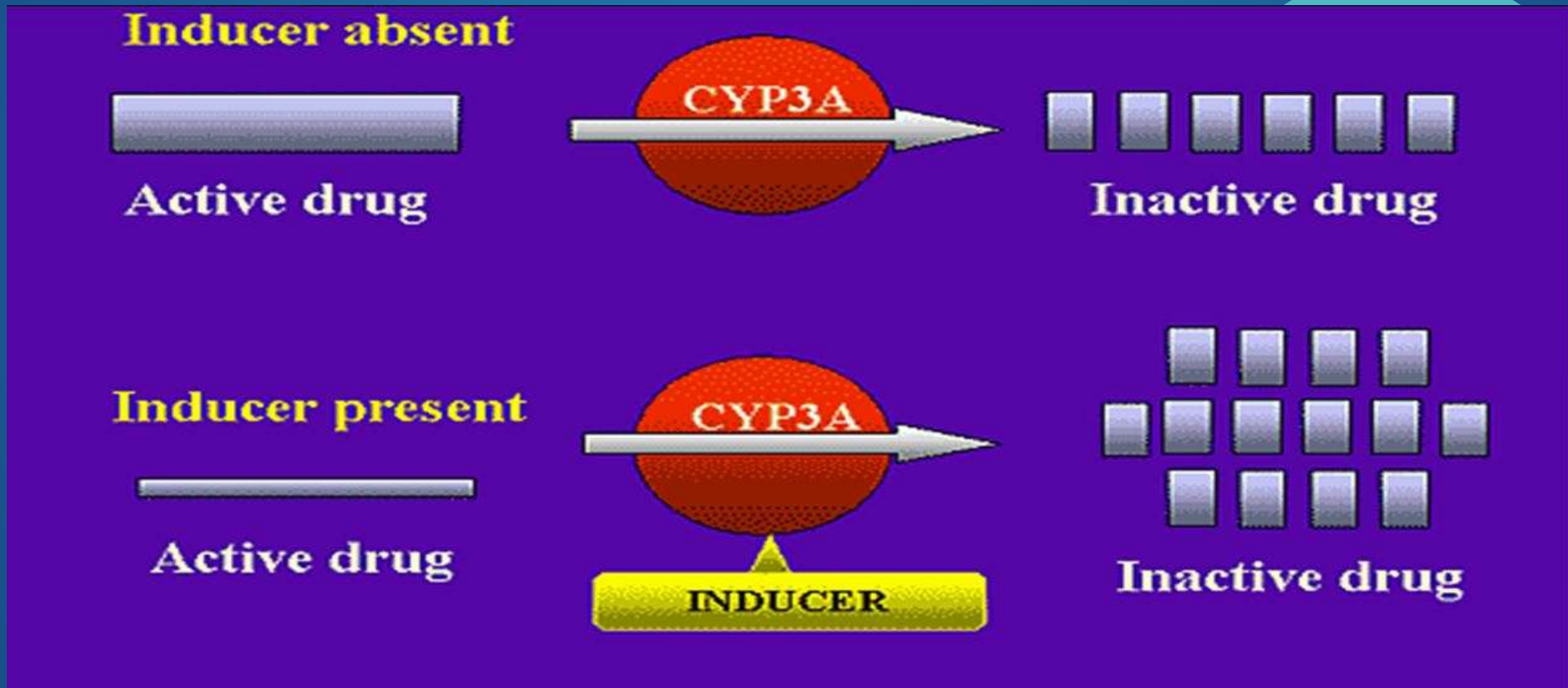
Family	Function	Members	Names
CYP1	drug and steroid (especially estrogen) metabolism	3 subfamilies, 3 genes, 1 pseudogene	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1
CYP2	drug and steroid metabolism	13 subfamilies, 16 genes, 16 pseudogenes	CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP2U1, CYP2W1
CYP3	drug and steroid (including testosterone) metabolism	1 subfamily, 4 genes, 2 pseudogenes	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43
CYP4	arachidonic acid or fatty acid metabolism	6 subfamilies, 12 genes, 10 pseudogenes	CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4F22, CYP4V2, CYP4X1, CYP4Z1
CYP5	thromboxane A₂ synthase	1 subfamily, 1 gene	CYP5A1
CYP7	bile acid biosynthesis 7-alpha hydroxylase of steroid nucleus	2 subfamilies, 2 genes	CYP7A1, CYP7B1
CYP8	<i>varied</i>	2 subfamilies, 2 genes	CYP8A1 (prostacyclin synthase), CYP8B1 (bile acid biosynthesis)
CYP11	steroid biosynthesis	2 subfamilies, 3 genes	CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2
CYP17	steroid biosynthesis, 17-alpha hydroxylase	1 subfamily, 1 gene	CYP17A1
CYP19	steroid biosynthesis: aromatase synthesizes estrogen	1 subfamily, 1 gene	CYP19A1
CYP20	unknown function	1 subfamily, 1 gene	CYP20A1
CYP21	steroid biosynthesis	2 subfamilies, 1 gene, 1 pseudogene	CYP21A2
CYP24	vitamin D degradation	1 subfamily, 1 gene	CYP24A1
CYP26	retinoic acid hydroxylase	3 subfamilies, 3 genes	CYP26A1, CYP26B1, CYP26C1
CYP27	<i>varied</i>	3 subfamilies, 3 genes	CYP27A1 (bile acid biosynthesis), CYP27B1 (vitamin D₃ 1-alpha hydroxylase , activates vitamin D ₃), CYP27C1 (unknown function)
CYP39	7-alpha hydroxylation of 24-hydroxycholesterol	1 subfamily, 1 gene	CYP39A1
CYP46	cholesterol 24-hydroxylase	1 subfamily, 1 gene	CYP46A1
CYP51	cholesterol biosynthesis	1 subfamily, 1 gene, 3 pseudogenes	CYP51A1 (lanosterol 14-alpha demethylase)

CYP 3A Expression



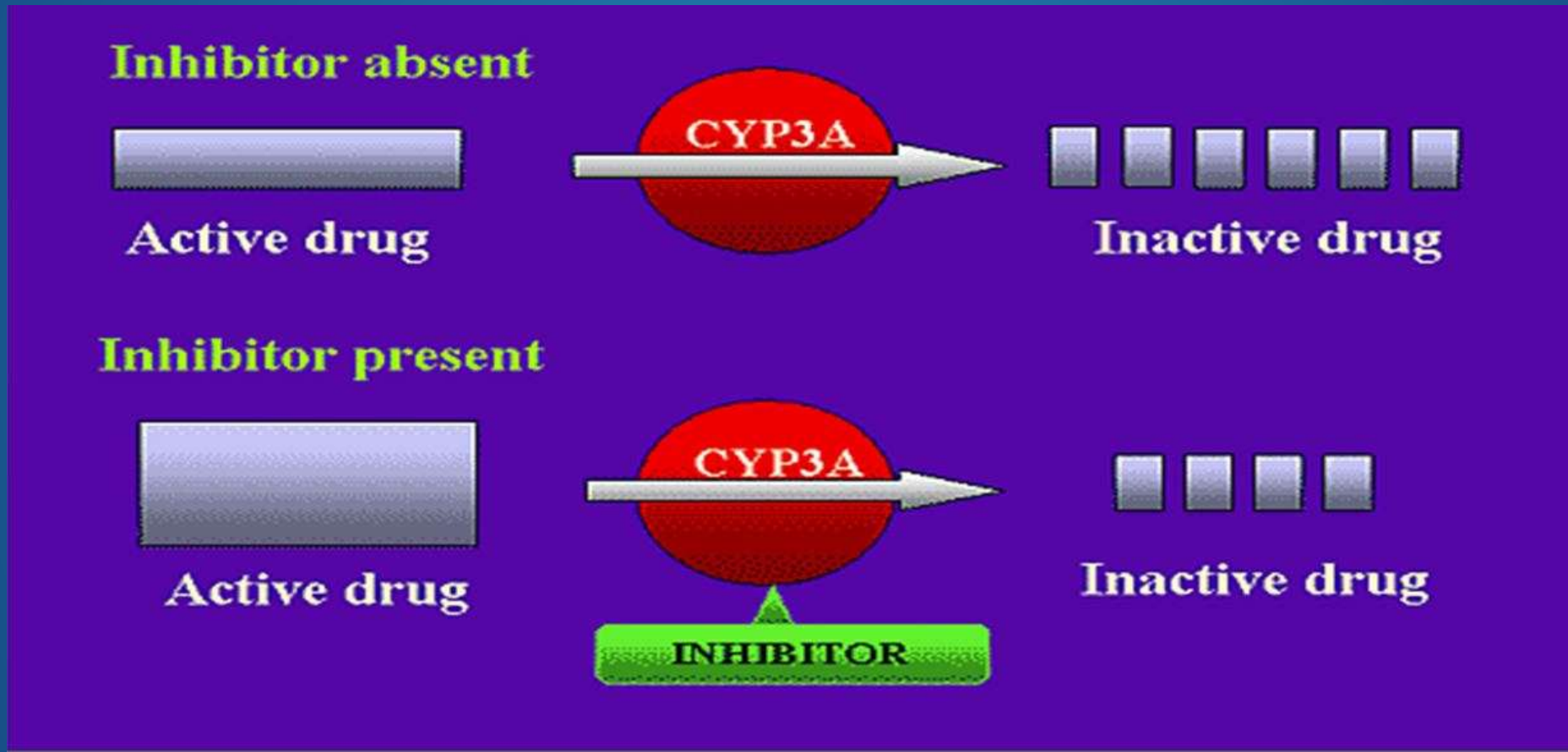
CYP3A Induktor

(erst nach Wochen)

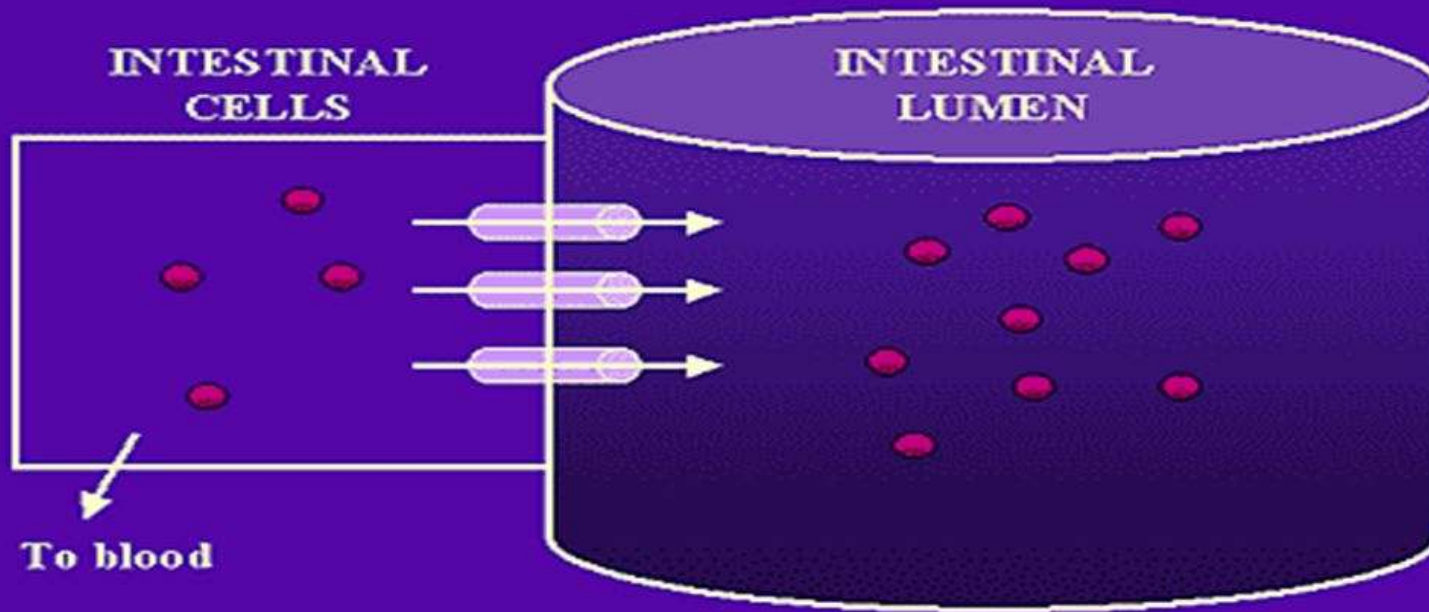


CYP3A Inhibitor

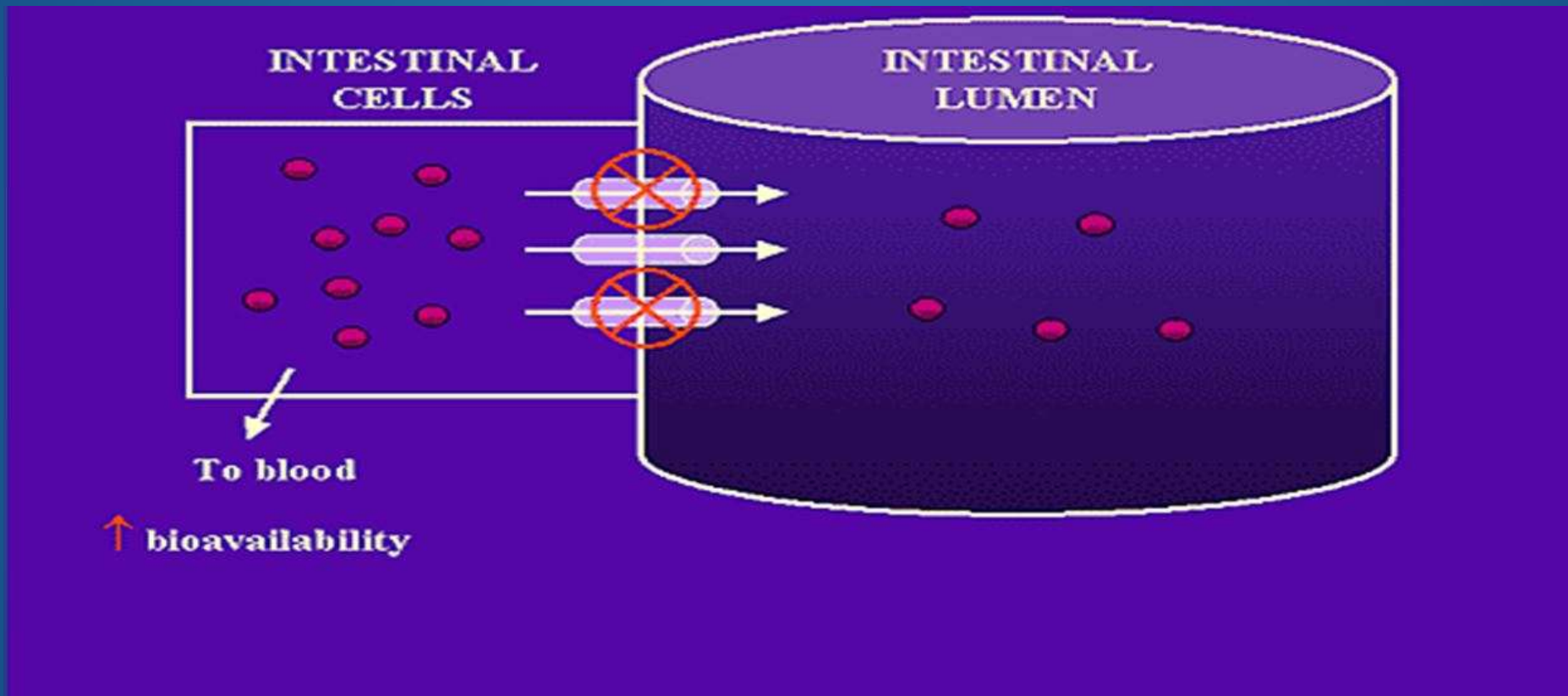
(sofort)



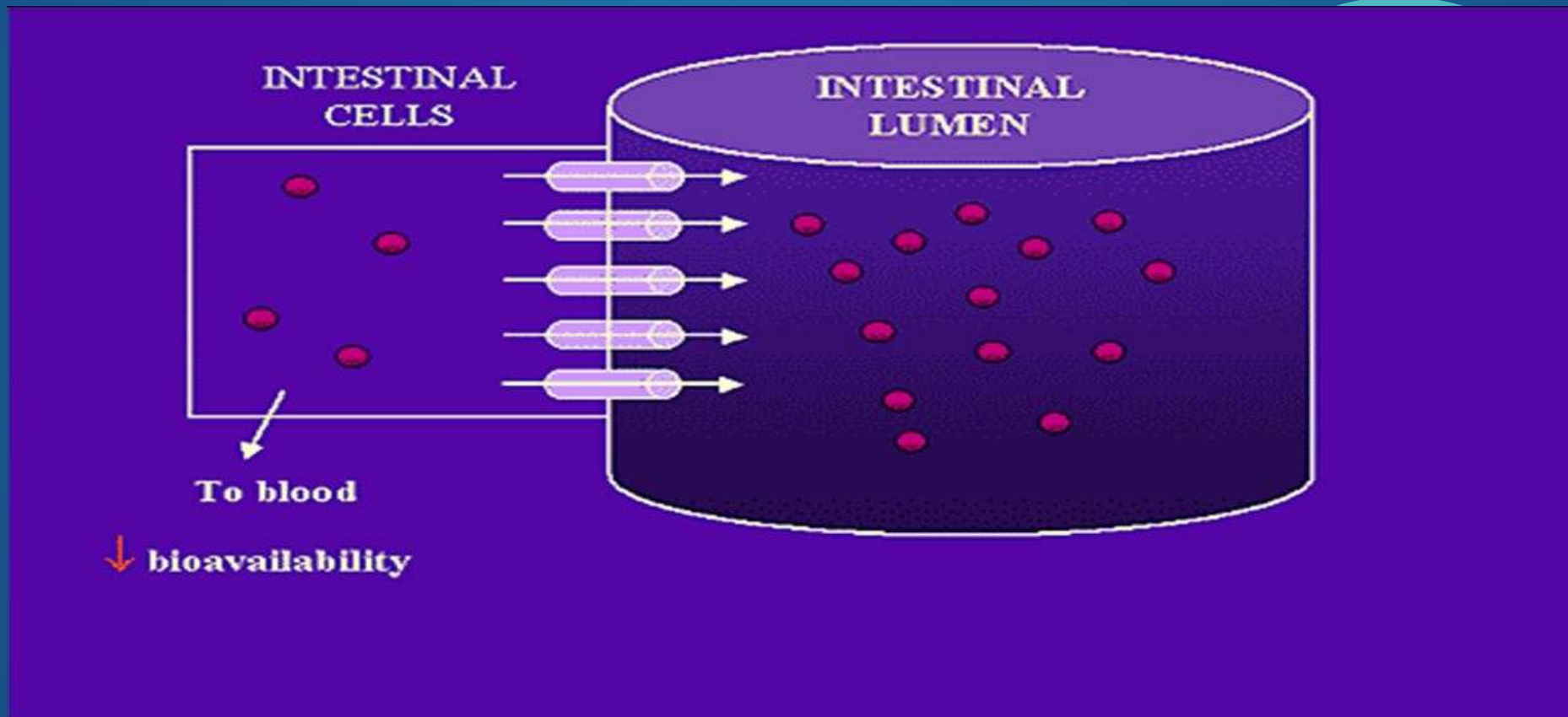
Transporter (P-gp) Expression



Transporter (P-gp) Inhibitor



Transporter (P-gp) Induktor

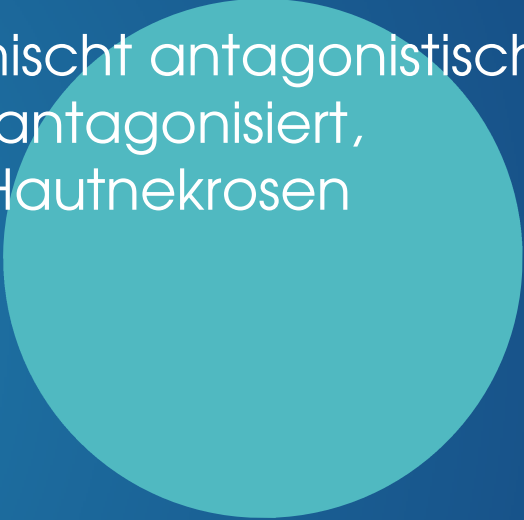


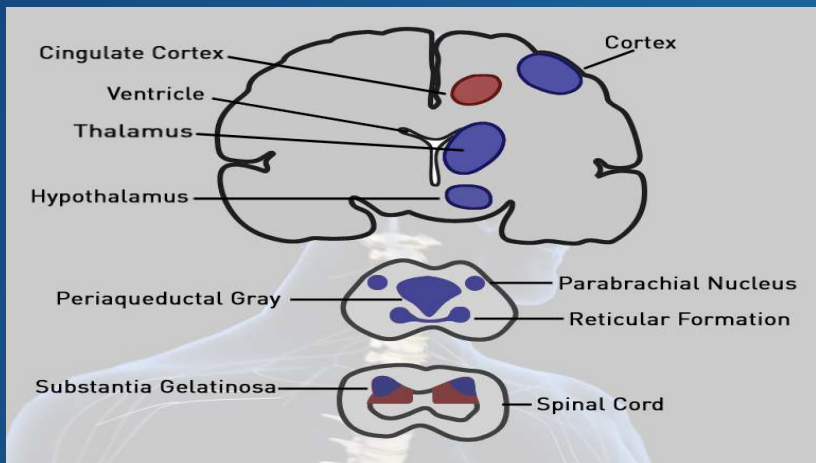
Leidenswege: Rätsellösungen



Frau D.H.

In ihrer Schmerz-Therapie hatte sie Buprenorphin (gemischt antagonistisch und agonistisches Opioid) – dies wurde durch Tramal antagonisiert, danach Start mit Trozadone → VHFli → Marcoumar → Hautnekrosen





Opioide

Agonisten

- Fentanyl und Analoga
- Morphin
- Hydromorphon
- Oxycodon (+ Naloxon)
- Levomethadon
- Tramadol

Agonisten / Antagonisten

- Buprenorphin



Herr D. St.

1. Bactrim forte
2. Acemin
3. Micardis
4. Dilzem
5. Seropram
6. Praxiten
7. Trittico
8. Kreon
9. T-ASS
10. Spasmo-Urgenin
11. Glucose 1 Phosphat
12. Lasix
13. Magnonorm
14. Avelox

15. Prograf
16. Cellcept
17. Aprednison

**4 „avoid combination“, 18 „change combination“, 50
„monitor therapy“ Meldungen**



Heldenhafte Tat

„Alles bis auf Immunsuppression absetzen“

1 Monat später kommt ein fast beschwerdefreier Herr St. ohne Rollstuhl in die Ambulanz und bedankt sich für diese Wunderheilung (!) – seither durchgehend gute Lebensqualität



Herr A. Ch.

5-10% aller Statin-Patienten haben eine Myopathie

CAVE: Co-Medikation, Ernährung

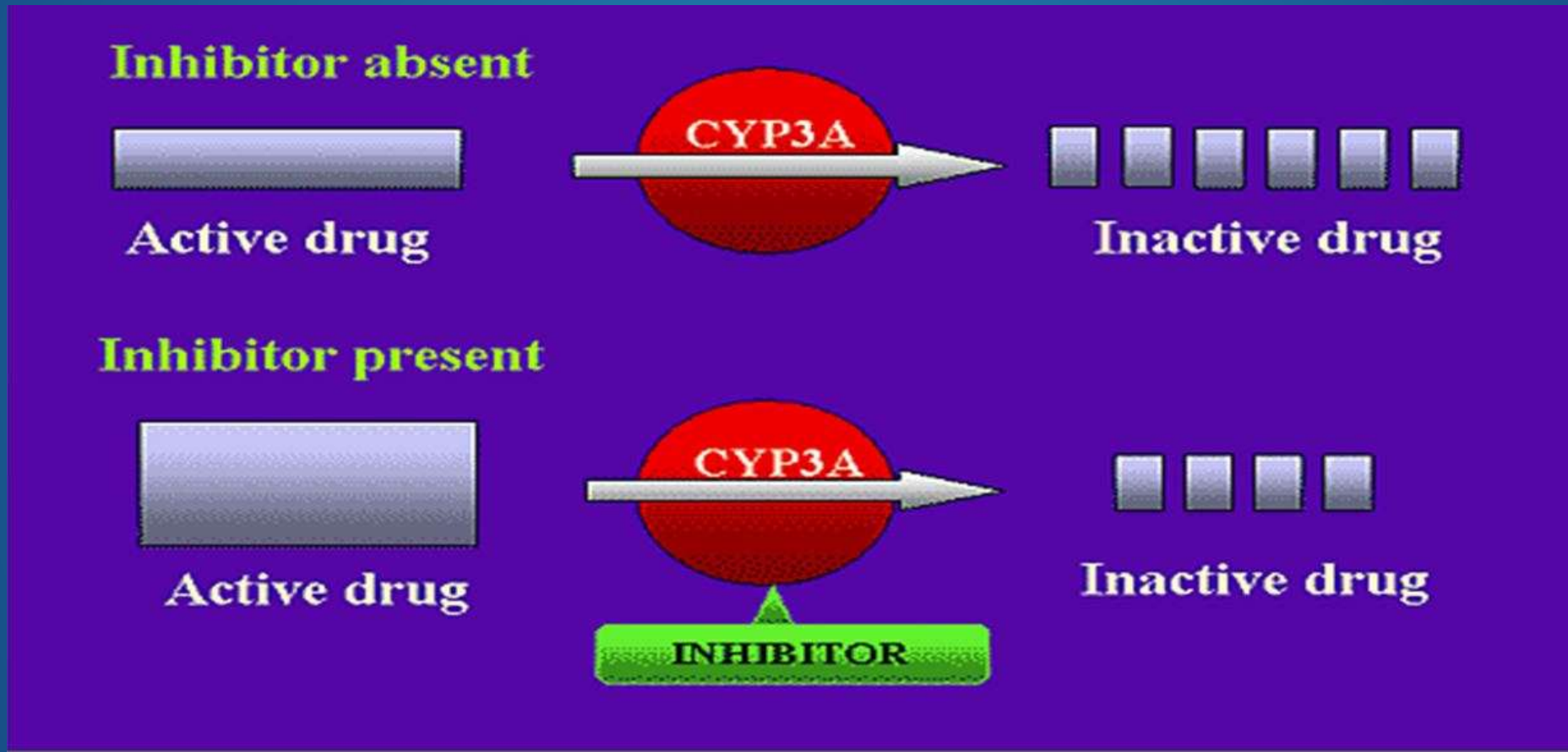
Herr A. Ch. trinkt gerne Pampelmusensaft (tgl. etwa 1 Liter)



→ Inhibierung des P450-Enzymsystems → Erhöhung des Statinspiegels im Plasma

CYP3A Inhibitor

(sofort)



Gastrointestinale Nebenwirkungen unter NSAIDs

100 % = alle Patienten mit NSAIDs (11 Mio/Jahr)

bis zu 50 % „Magenbeschwerden“

~ 70 % Schleimhautschäden

~ 12 - 28 % Magengeschwüre

~ 1 % Magenblutung (> 60 J: 4 – 9%)

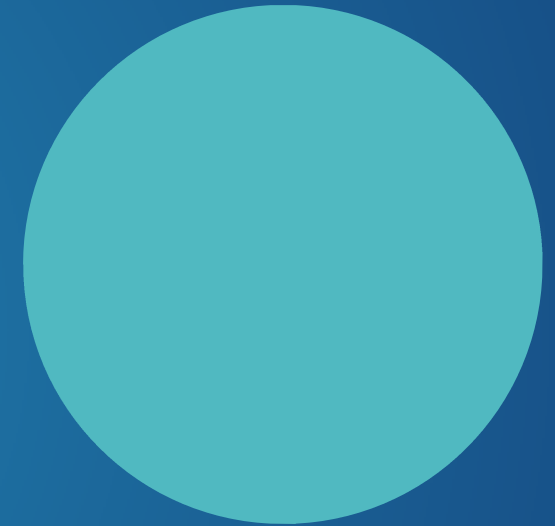
> 1000 Tote/Jahr

Risikosteigerung durch Komedikation:

+ Steroide → 2x

+ ASS → 2-4x

+ Marcumar → 3x



Harmlos?

Pantoprazol („Magenschutz“)

Relevante Interaktionen mit 42 Arzneimitteln

Pantoprazole

Interacting Categories

[C] [Amphetamine](#)
[D] [Atazanavir](#)
[C] [Bisphosphonate Derivatives](#)
[D] [Bosutinib](#)
[D] [Cefditoren](#)
[D] [Clopidogrel](#)
[D] [CYP2C19 Inducers \(Strong\)](#)
[C] [Cysteamine \(Systemic\)](#)
[C] [Dabigatran Etexilate](#)
[D] [Dabrafenib](#)
[D] [Dabrafenib](#)
[X] [Dasatinib](#)
[X] [Delavirdine](#)
[C] [Dexmethylphenidate](#)
[C] [Dextroamphetamine](#)
[D] [Enzalutamide](#)
[X] [Erlotinib](#)
[C] [Fluconazole](#)
[D] [Gefitinib](#)
[C] [HMG-CoA Reductase Inhibitors](#)
[C] [Indinavir](#)
[C] [Iron Salts](#)
[D] [Itraconazole](#)
[D] [Ketoconazole \(Systemic\)](#)
[D] [Ledipasvir](#)
[C] [Lumacaftor](#)
[D] [Mesalamine](#)
[C] [Methotrexate](#)
[C] [Methylphenidate](#)
[C] [Multivitamins/Minerals \(with ADEK, Folate, Iron\)](#)
[C] [Mycophenolate](#)
[X] [Nelfinavir](#)
[D] [Nilotinib](#)
[X] [PAZOPanib](#)
[D] [Posaconazole](#)
[C] [Raltegravir](#)
[X] [Rilpivirine](#)
[C] [Riociquat](#)
[X] [Risedronate](#)
[C] [Saquinavir](#)
[C] [Tipranavir](#)
[C] [Voriconazole](#)

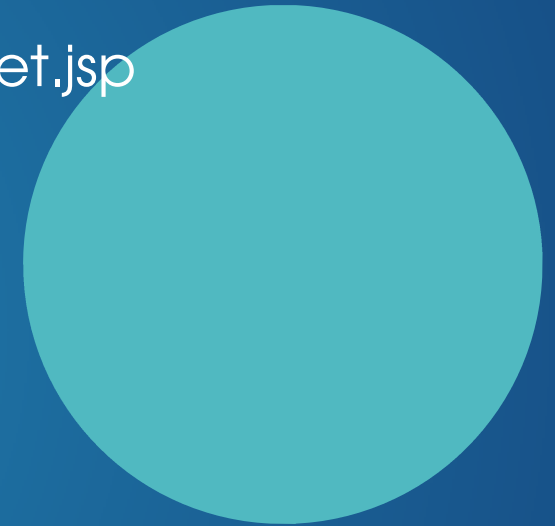
Zum Nachschlagen

<http://www.uptodate.com/crsql/interact/frameset.jsp>

http://www.drugs.com/drug_interactions.php

http://www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html

Medis



Zusammenfassung

Allein durch simple Beachtung der Medikamenten-Wechselwirkungen können Hospitalisierungen reduziert, Lebensqualität erhöht werden

Nephrologische PatientInnen haben (fast) alle Risikofaktoren für Arzneimittel-Interaktionen: Polypharmazie, Multimorbidität, Alter.....

In Zukunft eine Reduktion von Interaktionen durch Berücksichtigung der Genetik / Pharmakogenetik zu erwarten („personalized medicine“)

Zusammenfassung

- 1. Schritt:** daran denken! Insbesondere bei Verschlechterung des AZ der PatientInnen ohne fassbare Ursache (zB bei Schwindel, Kollaps, Blutung, Vewirrtheit, Muskelschmerzen, Muskelschwäche
- 2. Schritt:** die Sinnhaftigkeit jedes einzelnen Medikamentes hinterfragen; nach strenger Indikationstellung alles Unnötige absetzen (Lipidsenker, „Magenschutz“, Antiinfektiva...) **Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4 und P-gp sind**
- 3. Schritt:** gute Anamnese auch bezüglich Diät, „over-the-counter“ Medikamente

Kein Medikament ist harmlos!

Weniger ist mehr!

GÜRKAN SENGÖLGE

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN