

Polypharmazie

Priv.-Doz. Dr. med. Nils von Hentig

Foto: Gunther Willinger

In einer immer älter werdenden Gesellschaft stellt die ambulante Versorgung chronisch kranker Patienten eine große Herausforderung für Patienten und Ärzte dar.

Der Anteil an Patienten über 60 Jahre wächst kontinuierlich und betrug 2013 27,1% und wird voraussichtlich 2030 annähernd 35% betragen (1).

Die medizinische Versorgung insbesondere mit Arzneimitteln ist nicht mehr nur eine rein kurative, sondern wirkt vielfach präventiv, d.h. versucht akute und chronische Erkrankungen zu vermeiden oder bereits eingetretene Erkrankungen langfristig zu therapieren, um sekundäre Schädigungen abzuwenden.

Das führt dazu, dass Patienten im Alter ab 60 Jahren im Durchschnitt bereits drei verschiedene Arzneimittel, ab 70 Jahren fünf und über 80 Jahren 8 verschiedene Arzneimittel einnehmen.

Polypharmazie und die damit verbundenen Fragen von (1) Adhärenz, (2) Arzneimittelinteraktionen und (3) Arzneimittelkosten rücken zunehmend in den Focus der pharmakologischen Versorgung.

Erhält ein Patient mehr als drei verschiedene Wirkstoffe, ist es häufig schwierig mögliche Interaktionen vorherzusagen.

Generell existieren verschiedene Instrumente, um Ärzten, Apothekern und Patienten Hilfestellung zu geben. Die Rote Liste sowie Praxissoftware, wie beispielsweise

IFAP o.a., geben zumindest Hinweise auf mögliche Medikamenteninteraktionen, Warnhinweise sowie Kontraindikationen.

Dennoch zeigen aktuelle Untersuchungen (ADRED-Studie unter Leitung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), dass in einem Untersuchungszeitraum von 30 Tagen in vier großen deutschen Kliniken 6,5 % aller Einlieferungen in die Notaufnahme (10.174 untersuchte Fälle) mit dem Verdacht auf eine UAW in Verbindung gebracht werden. Unter den Patienten, bei denen eine Medikamenteneinnahme bekannt war, waren es sogar 12 %. Größenordnungsmäßig bestätigen die Zahlen der ADRED-Studie, was aus früheren Untersuchungen abgeschätzt worden war. Damit zählen UAW zu den häufigen Gründen für gesundheitliche Beeinträchtigungen, die schwer genug sind, um einen ungeplanten Besuch in der Notaufnahme herbeizuführen (2).

Jeder chronisch Kranke wird von Ärzten verschiedener Fachrichtungen gesehen und behandelt, wobei die Kommunikation untereinander nicht gesichert ist. Hinzu kommt, dass Patienten oftmals frei verkäufliche Medikamente einnehmen, welche zwar als weitgehend unbedenklich in der Anwendung eingeschätzt werden, jedoch ein teilweise hohes Interaktionspotenzial haben.

Die gezielte Untersuchung potenzieller Arzneimittelinteraktionen an der Schnittstelle der Überweisung zwischen Fach- und Hausärzten und die Anwendung neuer PC-basierter Methoden sollen mögliche Gefahren

erkennen, benennen und Vorschläge erarbeiten, diese in Zukunft zu vermeiden.

Die im Folgenden vorgestellten Studien-daten zeigen zunächst einen Überblick über die Situation, mit der es Ärzte und Ärztinnen in Zukunft bei immer älter werdenden Patienten zu tun bekommen.

In einer prospektiven, nicht-interventionelle Versorgungsstudie wurden 498 anonymisierte bundeseinheitliche Medikamentenpläne von Patienten im niedergelassenen Versorgungsbereich untersucht, bei denen ein PC-gestütztes Arzneimittelinteraktionsprogramm eine Warnung hinsichtlich *potenzieller* Arzneimittelinteraktionen abgegeben hatte (*gelbe Warnung*).

Primäres Studienziel war die Quantifizierung möglicher Arzneimittelinteraktionen in Patienten, welche 3-4, 5-7 oder ≥ 8 verschiedene Wirkstoffe/Tag einnehmen. Sekundäre Studienziele waren die Kategorisierung der DDI in (1) keine, (2) mild, (3) moderat oder (4) schwerwiegend; die Erfassung der Hauptmedikamentengruppen, welche bei Interaktionen eine Rolle spielen und die Erfassung der pharmakologischen Hauptmechanismen welche bei Interaktionen eine Rolle spielen.

Dokumentiert wurden Alter, Geschlecht, Dauerdiagnosen, Dauermedikation und wenn möglich Nebenwirkungen sowie Komorbiditäten. Es erfolgte eine Stratifizierung der Patienten in Gruppen, welche 3-4, 5-7 oder 8 oder mehr Medikamente/Tag einnehmen

bzw. eine Stratifizierung der Patienten in Gruppen <60, 60-<70, 70-<80 oder ≥80 Jahren.

Die 10 Hauptmedikamentengruppen wurden erfasst sowie potenziell gefährdete Patienten-

gruppen nach Altersgruppen; Geschlecht; Grunderkrankungen; Anzahl eingenommene Medikamente.

Erfassung der pharmakologischen Hauptmecha-

nismen ADME; PDI; Pharmakokinetische Interaktionen, davon CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2C9 andere; davon zelluläre Transporter, P-gp, BCRP, OATP andere; davon renale zelluläre Transporter OCT, MATE andere.

Ergebnisse

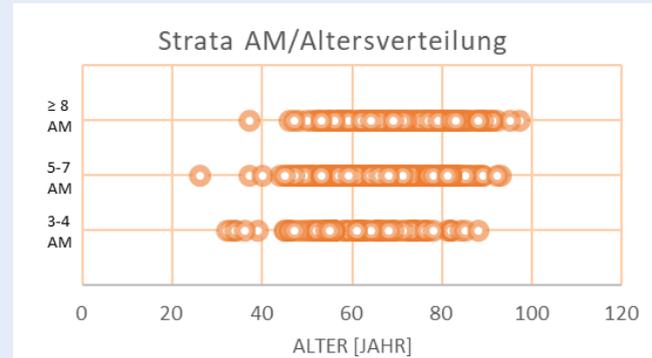
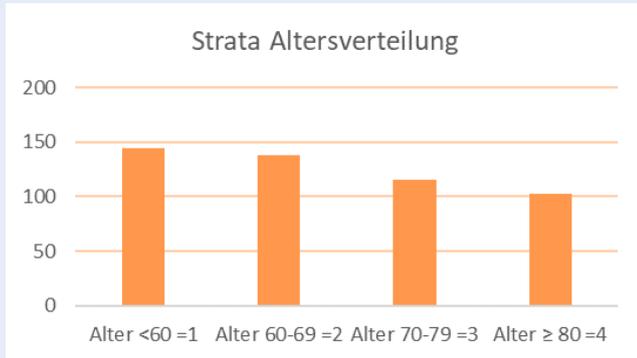


Abb. 1 & 2: Studiendaten des Autors.

Im Mittel (SD) waren die erfassten Patienten 67.4 (±13.3) Jahre alt und nahmen 7,26 (±3.54) Wirkstoffe ein. Die Anzahl der erfassten Komorbiditäten (Dauerdiagnosen) betrug 6.58 (±3.33). Nicht überraschend die Ergebnisse der

Medikamentenverteilung (3-4AM, n=93; 5-7AM, n=222; 8 und mehr AM, n=183) sondern eher die Altersverteilung der erfassten Patienten: 40% der Patienten mit potenziellen DDIs sind <60 Jahre alt. Somit ist nicht alleine die Gruppe der

multimorbiden, alten Patienten mit sehr vielen AM diesem Risiko ausgesetzt. Die Patienten in der Studie zeigen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (w=50,4/m=49,6%).

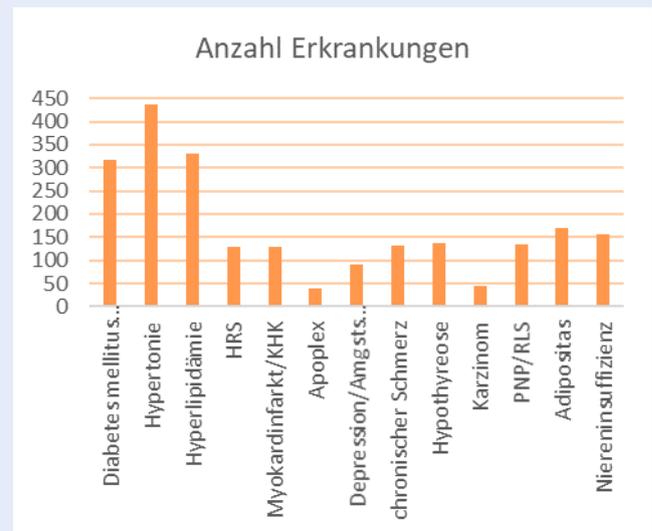
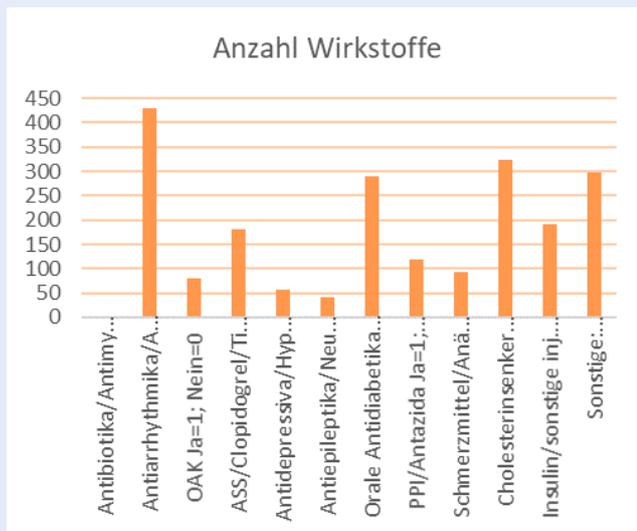


Abb. 3 & 4: Studiendaten des Autors.

In den Gruppen 5-7AM sowie >8 AM ist das Durchschnittsalter erwartungsgemäß höher.

Antibiotika oder Antidepressiva/ Neuroleptika spielen bei potenziellen DDIs nicht die erwartete Rolle, es sind eher die Klassiker der antihypertensiven oder oralen antidiabetischen Therapie sowie Cholesterinsenker und Sonstige, die noch auszuwerten wären. Die Verteilung der Komorbiditäten entspricht den Erwartungen.

Ausblick

Erfassung der potenziell gefährdeten Patientengruppen: Der seit dem Jahr 2017 verpflichtenden Bundeseinheitlichen

Medikamentenplan soll hier ein wichtiges Instrument zumindest zur Erfassung aller von Ärzten verordneten und auch tatsächlich eingenommen sein. Dabei bleibt es zumeist dem Hausarzt oder Internisten überlassen, diesen Plan auszuwerten und auf potenzielle Interaktionen hin zu screenen. Im ärztlichen Alltag ist dies eine zeitaufwändige und fehlerbehaftete Prozedur. Auch Warnhinweise sind nicht immer hilfreich, zumindest dann nicht, wenn ein Arzneimittel in bestimmten Patientengruppen nicht angewendet werden soll, weil hierzu die Daten aus der klinischen Zulassung fehlen oder nur angewendet werden sollte, wenn der

„Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt“. Beispiele sind hier vor allem die Behandlung von Patientengruppen, welche in der klinischen Zulassung neuer Medikamente normalerweise nur eine nachgeordnete Rolle spielen: Kinder, Schwangere oder alte Patienten. Aber auch andere, vor allem chronisch Kranke sind davon betroffen, wenn sie mehr als drei Wirkstoffe täglich einnehmen.

Insofern ist es wichtig, nicht nur die Interaktionen mit der cART sondern zunehmend auch unter den weiteren verordneten AM zu erkennen, gewichten und entsprechend zu handeln.

Tab. 1: Am häufigsten verordnete Wirkstoffe in den erfassten Medikamentengruppen, Cytochromoxidasen, zelluläre Transporter, pharmakodynamische Wechselwirkungen.

Med Gruppe	(Bsp*)	PK - Enzyme	PK - Transporter	PD*	Konsequenz bei PI/ booster
Antibiotika	Doxycyclin Amoxicillin Cefuroxim Ciprofloxacin Clindamycin Nitrofurantoin	Keine DDIs CYP2C19 Keine DDIs CYP3A4/5 , CYP1A2 Keine DDIs NADPH-CYP450 Reduktase	SLC22A6 SLC15A1 SLC15A1/2 MDR1, SLC47A1/2 unbekannt ABCG2, ABCB11	QTc-Zeit↑ QTc-Zeit↑ QTc-Zeit↑ QTc-Zeit↑; Lebertox QTc-Zeit↑; Diarrhoe QTc-Zeit↑; Diarrhoe	In der Praxis kaum Anwendungs- beschränkungen. Nur in Ausnahmefällen Mögl. Alternative Mögl. Alternative
Antiarrhythmika/ Antihypertonika	Bisoprolol Metoprolol Ramipril Losartan Candesartan Tora-/Furosemid	CYP3A4, CYP2D6 CYP2D6 B-Cholinesterase CYP2C8/9, CYP3A4, UGT1A1 CYP2C8/9 CYP2C8/9	unbekannt SLC22A2, MDR1 MDR1,ABCG2 MDR1,-SLCO1B1-Inh. MDR1,-SLCO1B1-Inh. SLCO1B1	QTc-Zeit↑ QTc-Zeit↑ ACE-Husten Hypotonie Hypotonie Krea-Clearance↓	Start mit niedriger Dosierung. EKG Kontrolle In der Praxis kaum Anwendungs- Beschränkungen. Krea-Kontrolle
Orale Antikoagulantien	Rivaroxaban Dabigatran Apixaban Edoxaban	CYP3A4, 2J2 Glukuronidierung CYP3A4/5 CES1 , CYP3A4	MDR1 MDR1 MDR1 MDR1,OATP1B, OAT, OCT2	INR↑ INR↑ INR↑ INR↑	KI mit RTV/COBI Alternative KI mit RTV/COBI Keine Angabe
Plättchenhemmer	Clopidogrel Ticagrelor Prasugrel	CYP3A4/5,2B6,2C19,2C8/9,1A2 CYP3A4, 2D6, 2C9 CES2, CYP3A4, 2B6, 2C9/19	MDR1, SLC22A1/2 MDR1 keine	Blutungszeit↑ Blutungszeit↑ (Blutungszeit↑)	KI mit RTV/COBI Alternative
Antidepressiva/ Hypnotika	Amitriptyllin Mirtazapin (Es)Citalopram Venlafaxin Sertralin Opipramol	CYP3A4,1A2,2D6,2C8-Inh.,2C9/19 CYP3A4,1A2,2D6 CYP2C19 Hemmer, CYP3A4,2D6 CYP2D6 Hemmer, CYP3A4 CYP2D6 ,3A4,2C9/19,2B6,MAO keine Angaben	MDR1 SLC6A1 unbekannt MDR1,ABCG2 MDR1 keine Angaben	QTc-Zeit↑, ÜLS, HRS QTc-Zeit↑, ÜLS, HRS QTc-Zeit↑, ÜLS, HRS QTc-Zeit↑, ÜLS, HRS QTc-Zeit↑, ÜLS, HRS QTc-Zeit↑, ÜLS, HRS	Niedrige Einstiegsdosis Keine Dosisanpassung Niedrigere Einstiegsdosis Niedrigere Einstiegsdosis Niedrigere Einstiegsdosis Niedrigere Einstiegsdosis
Antiepileptika/ Neuroleptika	Carbamazepin Levetiracetam Melperon Risperidon Haloperidol	CYP3A4 Indukt.,2C8,1A2,2C9/19 Keine Aktivität CYP3A4 , 2D6 CYP2D6 ,3A4,1A1/2,2C19,UGT1A9 CYP1A2 ,2C9/19,2D6-/3A4- Inhibitor,UGT1A3	MDR1 Induktion MDR1,ABCC2 Unbekannt MDR1 MDR1	Depression, Ataxie Depression, Anorexie ZNS-Nebenwirkungen ZNS-Nebenwirkungen ZNS-Nebenwirkungen	Kontraindiziert Alternative AUC↑UAWs↑ Mögl. UAWs↑ Mögl. UAWs↑
Orale Antidiabetika	Metformin Sitagliptin Empagliflozin	Keine Aktivität CYP3A4,2C8 Geringfügig via UGT	SLC22,OCT,MATE MDR1,SLC22A8 OAT3, OAT1B1/1B3	Laktatazidose Pankreatitis Pankreatitis,Azidose, Cystitis	Mögl. DDI mit DGV Cave mit RTV/COBI Keine Dosisanpassung
PPI/Antazida	Omeprazol Pantoprazol Ranitidin Antazida	CYP3A4,1A1/2,2C8/9,2D6 CYP3A4, 2C19 CYP1A2, 2D6, 3A4 Keine	ABCG2,MDR1 MDR1,ABCG2,SLC22 SLC22,MDR1 Keine	Absorption↓ Absorption↓ Absorption↓ Absorption↓↓	Insgesamt < Panto ATV, RPV, EVG Alternative ALLE AM p.o.
Schmerzmittel/ Anästhetika	NSAIDs Tilidin/Naloxone Tramadol Oxycodon Hydromorphon	CYP2C8/9/19 ,UGT1A3/9, UGT2B4 CYP3A4 Aktivierung CYP2D6 , 3A4,2B6 CYP2D6 , 3A4/5 CYP3A4,2C9,UGT1A3,UGT2B7	SLCO2B1,MDR1,ABCC keine Angaben MDR1 keine Angaben Keine Angaben	Blutungszeit(↑), GI Lebertox Lebertox Atemdepr.,QTc-Zeit↑ Mögl.,QTc-Zeit↑	Mögl. Wirkung↓RTV,COBI AUC↑UAWs↑ Mögl. UAWs↑ Mögl. UAWs↑
Cholesterinsenker	Simvastatin Atorvastatin Pravastatin	CYP3A4 -/2C8-/2C9-Inh.,2C19, 2D6 CYP3A4 ,2C8,2D6-/2C9-/2C19- Inh.,2B6-Indukt.,UGT1A1/3 Keine	MDR1-/SLCO-Inh.,ABCB2/11 MDR1,SLCO1A2,1B1,2B1,AB CC SLCO, ABCB/C,SLC22	Rhabdomyolyse, Lebertox Rhabdomyolyse, Lebertox Rhabdomyolyse	Kontraindikation mit RTV/COBI Dosisreduktion mit RTV/COBI auf 5-10mg Keine; Alternative
Insulin/Sonstige Inj. AD	Insulin Exenatide Liraglutide	Keine DDI DPP4 Inhibitor DPP4, Nephilysin	Keine keine Angaben keine Angaben	Hypoglykämie mögl. Pankreatitis Pankreatitis, mögl. CA	Alternative zu OAD reduzierter Effekt durch RTV, mögl. Dosisanpassung
Sonstige	Tamsulosin Prednisolon Zolpidem L-Thyroxin	CYP3A4, 2D6 CYP3A4 Induktor CYP3A4 CYP3A4, 2D6 Hemmer, 2C19	MDR1 SLCO1A2, MDR1 MDR1 MDR1	GI, orthost. Hypotonie Cushing, NNR-Insuff. Sedierung Hyperthyroidismus	Keine Dosisanpassung Dosisreduktion Niedrigere Einstiegsdosis 4 Wo nach ART Beginn TSH- Kontrolle

Alle Angaben aus www.drugbank.com; EMA INN-ritonavir; Pharmazeutische Zeitung; MTE Newsletter; Produktinformationen (Beispielsubstanzen*) die jeweils am häufigsten in der niedergelassenen Praxis in dieser Studie verordneten Wirkstoffe (mit Ausnahmen n ≥ 5)

PD* Nebenwirkungen mit großer klinischer Relevanz (nicht nach Häufigkeit des Auftretens)

CYP: Fett gedruckt die jeweils dominierende Cytochromoxidase

Während die Relevanz der Cytochromoxidasen weitgehend bekannt ist, so gilt das noch nicht für viele der hier aufgeführten Transporter. Klar ist jedoch, daß bei mehreren Substraten an bestimmten Transporter-Systemen eine Konkurrenz um die Bindung auftreten kann, bzw. durch Hemmung/Induktion v.a. die intrazellulären Konzentrationen ansteigen/absinken können. Das gilt insbesondere für MDR1 (P-gp) und die renalen Transporter OCT2 und MATE.

KI=Kontraindiziert; UAWs=Nebenwirkung; Gastrointestinale Nebenwirkung

Literatur

- 1 Statistisches Bundesamt: 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung: Bevölkerung Deutschlands bis 2060
Lizenz: [cc by-nc-nd/3.0/de/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/de/)
- 2 ADRED Studie: Erfassung des Anteils von vermeidbaren Medikationsfehlern verglichen mit der Anzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.
<https://www.rbk.de/aktuelles/adred-studie.html>

http://bioinformatics.charite.de/supercyp	⇒	Datenbank für CYP-basierte Interaktionen (mit Angabe der Primärliteratur) und Polymorphismen. Auch Tabellen für Phase-2-Enzyme und Transporter. CYP-D-Strukturen.
http://www.drugbank.ca/interax/drug_lookup	⇒	Semi-manueller Interaktionscheck auf Basis der Daten der Drugbank, welche für viele Medikamente u. a. Zielstrukturen und metabolisierende Enzyme auflistet.
http://www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html	⇒	Semiautomatischer Interaktions-Checker für CYP-Enzyme und den P-gp-Effluxtransporter.
http://www.agate-klinikverbund.de/downloads/cyptabelle2301091.pdf	⇒	Tabelle für Substrate, Induktoren und Inhibitoren von CYP-Enzymen, P-gp, UGT und renaler Transporter.
http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs	⇒	Tabelle für Substrate, Induktoren und Inhibitoren von CYP-Enzymen.
http://www.genemedrx.com/SLCtransporters.pdf	⇒	Tabellen für Substrate, Induktoren und Inhibitoren von SLC- und ABC-Transportern.
http://www.genemedrx.com/ABCtransporterchart.pdf		

Zusätzlich lohnt sich ein Blick auf den *MedScape Drug Interaction Checker* (Freeware), welcher sehr aktuelle und genaue pharmakologische Informationen liefert, von denen sich mögliche DDIs schnell herleiten lassen.

Ebenfalls lohnenswert ist die Nutzung von *www.compendium.ch* aus der Schweiz, einer Seite die sehr ausführliche pharmakologische Informationen zu den jeweiligen Wirkstoffen bereithält.

Praktischer Umgang mit Arzneimittelinteraktionen

- Medikationsportfolio beschränken: So wenige AM wie möglich einsetzen
- Praxissoftware: Rote Warnzeichen ernst nehmen
- Interaktion: Eher als Kontraindikation betrachten
- Erwägung: Kann ich einen Interaktionspartner passager unterbrechen? (z.B. Statin)
- Dosis: Keine antizipierten Dosisanpassungen
- Dosis: Mit niedrigen Dosierungen beginnen, langsam auftitrieren (*start low – go slow*)
- Praxis: engmaschigere Laborkontrollen
- Aufklärung: Patienteninstruktion
- Sonstiges: Priscus-Liste berücksichtigen



Für diese Ausgabe

–Doz. Dr. med. Nils von Hentig
 Arzt für Allgemeinmedizin und klinische Pharmakologie
 Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main



Chemsex-Beratung: Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis **Dermatologie:** Dr. med. Robert Jablonka
Diabetologie/Endokrinologie: Dr. med. Sebastian Noe **Genetik:** Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg
Gynäkologie: PD Dr. med. Andrea Gingelmaier **Hepatology:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Dr. med. Patrick Ingiliz,
 PD Dr. med. Johannes Vermehren, PD Dr. med. Christian Wasmuth **Immunologie:** Dr. med. Hans Heiken
Infektiologie: Dr. med. Tim Kümmerle, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, PD Dr. med. Christoph Wyen,
 PD Dr. med. Christoph D. Spinner **Kardiologie:** Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH
Lipidologie: Prof. Dr. med. Werner Richter **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke **Neurologie:** Prof. Dr. med. Gabriele Arendt
Onkologie: PD Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl **Pädiatrie:** Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling

InXfo hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Herausgeber: InXfo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg

Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf

Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate

Foto: Gunther Willinger

