



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Pharmakokinetische Aspekte der hepatischen
Arzneistoffmetabolisierung geriatrischer Patienten“

verfasst von

Florian Pichler

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 000 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Walter Jäger

Danksagung:

Herzlich möchte ich ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Walter Jäger, dem Leiter des Departements für klinische Pharmazie und Diagnostik der Universität Wien, danken, da durch sein Engagement die Durchführung dieser Diplomarbeit erst ermöglicht wurde. Er stand mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit mit großer fachlicher Kompetenz zur Seite.

Frau Mag. Susanne Janowitz, aHPh, der interimistischen Leiterin, danke ich sehr für ihr Einverständnis mein Projekt in der Anstaltsapotheke des Krankenhauses Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel durchzuführen. Ich konnte dort viel Neues und Interessantes lernen und wurde vom gesamten Team unterstützt und immer wieder aufs Neue motiviert. Zudem konnte ich jederzeit mit fachlicher Unterstützung rechnen.

Hervorheben möchte ich besonders Frau Mag. Birgit Böhmendorfer, aHPh, meine Ansprechpartnerin in der Apotheke des Krankenhauses Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel. Sie unterstützte mich mit großem Zeitaufwand und Kompetenz. Ohne ihren Einsatz wäre ein erfolgreicher Abschluss dieser Arbeit nur schwer möglich gewesen.

Großer Dank geht auch an Primaria Dr. Ulrike Sommeregger die mir die Erstellung dieser Arbeit in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Akutgeriatrie des KHR ermöglichte sowie OA Prof. Dr. Thomas Frühwald, ebenfalls von der Abteilung für Akutgeriatrie, und Primarius Prof. Dr. Ludwig Kramer, Vorstand der 1. Medizinischen Abteilung mit Gastroenterologie des Krankenhauses Hietzing, die mir halfen die Problematiken bei der Verabreichung von Arzneistoffen an geriatrische oder leberinsuffiziente Patienten zu verstehen.

Danken, für seine hilfreichen Anregungen, möchte ich außerdem DGKP Herrn Manfred Zottl, MSc, Teamkoordinator der Stabstelle für Riskmanagement des KHR.

Auch meinen Eltern und Geschwistern danke ich von ganzem Herzen für die Unterstützung und Hilfe während des gesamten Pharmaziestudiums.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Geschichte der Geriatrie.....	1
1.2 Klinische Pharmazie.....	2
1.3 Geriatrie.....	3
1.3.1 Der Geriatriische Patient.....	3
1.3.2 Änderungen der Pharmakokinetik.....	4
1.3.3 Änderungen der Pharmakodynamik.....	8
1.3.4 Multimorbidität und Polypharmazie.....	9
1.3.5 Klinische Pharmazie in der Geriatrie.....	10
1.4 Leber.....	12
1.4.1 Anatomie und Physiologie.....	12
1.4.2 Aufgaben der Leber.....	14
1.5 Leberinsuffizienz.....	16
1.5.1 Die Leber und das Alter	18
1.5.2 Hepatotoxische Arzneistoffe.....	21
1.5.3 Klassifizierung der Leberinsuffizienz.....	23
1.6 Pharmakokinetische und -dynamische Aspekte hepatischer Erkrankungen.....	25
1.6.1 Pharmakokinetik bei Lebererkrankungen.....	26
1.6.1.1 Arzneistoffe mit geringer extrarenaler Elimination ($Q_0 \leq 0.5$).....	26
1.6.1.2 Arzneistoffe mit hoher extrarenaler Elimination ($Q_0 \geq 0.5$).....	27
1.6.1.3 Arzneistoffe mit hoher biliärer Exkretion.....	32
1.6.1.4 Lipophile oder hydrophile Arzneistoffe.....	32
1.6.2 Pharmakodynamik bei Lebererkrankungen.....	33
2 Problemstellung.....	35
3 Material und Methodik.....	36
3.1 Checkliste Leberinsuffizienz.....	37
3.2 Die 33 häufigsten Arzneistoffe der Entlassungsmedikation.....	38

4 Ergebnisse und Diskussion.....	39
4.1 Fallbeispiele.....	39
4.1.1 Zirrhosepatientin.....	39
4.1.2 Mögliche hepatotoxische Reaktion.....	42
4.2 Schmerztherapie bei Leberzirrhose.....	45
4.3 Risikominimierung zur Verabreichung von Arzneistoffen.....	47
4.4 Hepatotoxizität.....	48
4.5 Untersuchte Arzneistoffe.....	50
4.5.1 Pharmakologische Daten.....	50
4.5.1.1 Arzneistoffe mit problematischem Wirk- und Nebenwirkungsprofil bei Leberinsuffizienz...	50
4.5.1.2 Hauptsächlich renal eliminierte Arzneistoffe.....	52
4.5.1.3 Arzneistoffe mit extrahepatischer und extrarenaler Elimination.....	53
4.5.1.4 HIGH-E Drugs.....	53
4.5.1.5 LOW-E Drugs.....	54
4.5.1.6 INTERMEDIATE-E Drugs.....	55
4.5.1.7 Arzneistoffe mit hoher biliärer Elimination.....	55
4.5.1.8 Verteilungseigenschaften.....	56
4.5.1.9 Pro-Drugs oder aktive Metaboliten.....	57
4.5.1.10 Durch das CYP-System abgebaute Pharmaka.....	58
4.5.2 Empfehlungen zu den einzelnen Arzneistoffen.....	59
5 Zusammenfassung.....	86
6 Literaturverzeichnis.....	87
7 Tabellenverzeichnis.....	91
8 Abbildungsverzeichnis.....	92
9 Curriculum Vitae.....	93
10 Anhang.....	94

Zugunsten einer besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit für beide Geschlechter die grammatikalisch männliche Formulierung verwendet. Daher sind, wenn im Text nicht ausdrücklich erwähnt, sowohl Frauen als auch Männer gemeint.

1 Einleitung

1.1 Geschichte der Geriatrie

Seit der Antike beschäftigen sich die Menschen der verschiedensten Kulturkreise mit den Ursachen und Auswirkungen des Alters. Die alten Griechen erzählten sich, dass es ihnen von Pandora zur Strafe gebracht wurde. Gilgamesch, der babylonische Halbgott, versuchte Unsterblichkeit zu erlangen. Von den Göttern wurden ihm verschiedene Aufgaben gestellt. Er konnte sie aber nicht meistern und musste erkennen, dass das Altern und der Tod unausweichlich sind. Die Hieroglyphe für „alt“ zeigt eine gekrümmte Person am Stock, womöglich eine der ersten Darstellungen von Osteoporose. Hippokrates beschrieb das Alter als kalt und feucht, er erkannte, dass Herzinsuffizienzen und Kachexie im Alter gehäuft auftreten. Galen empfand es als kalt und trocken. Er bezog sich auf das verminderte Durstgefühl und die damit einhergehende Mundtrockenheit. Cicero widmete dem Alter mit „Cato maior de senectute“ ein eigenes Werk, in dem die Vor- und Nachteile des Alterns diskutiert werden. Roger Bacon stellte dann im 13. Jahrhundert die positiven Effekte ausgewogener Ernährung, körperlicher Betätigung und eines gesunden Lebensstils auf das Altern fest. (1)

Die Geschichte der modernen Geriatrie beginnt mit der Erfindung des Begriffes „Geriatrics“ durch Ignatz Leo Nascher. Der in Wien geborene Amerikaner entwickelte geriatrische Behandlungsmethoden, nachdem er 1908 das, damals hochmoderne, Geriatriezentrum am Wienerwald besucht hatte. Dort fiel ihm die niedrige Sterberate auf. Nascher erkannte, dass alte Patienten mit anderen Methoden behandelt werden müssen als junge Erwachsene und forderte die Anerkennung der Geriatrie als eigenständige Disziplin. (2)

Heute gilt die Geriatrie als Spezialgebiet der Medizin. Ihre Aufgaben sind die präventive, kurative, rehabilitative und palliative Therapie gealterter Personen unter Berücksichtigung somatischer, psychischer und sozialer Aspekte. (14) Aufgrund verbesserter Therapie, Vorsorge und Diagnostik steigt das Durchschnittsalter der Bevölkerung. Man erwartet, dass sich der Anteil der über 60jährigen an der österreichischen Bevölkerung von aktuell rund 23% auf fast 35% im Jahr 2050 vergrößert. (2) So gewinnt die Geriatrie mit all ihren Problemen immer mehr an Bedeutung.

1.2 Klinische Pharmazie

Die klinische Pharmazie setzt sich mit Hilfe von pharmazeutischen und naturwissenschaftlichen Kenntnissen mit der Sicherheit, Effektivität und Verbesserung der Wirksamkeit von Arzneistoffen sowie der Rationalisierung ihrer Anwendung am Einzelnen und der Gesellschaft auseinander. (3) Die wichtigsten Aufgaben des klinischen Pharmazeuten sind Erkennung, Lösung und Vermeidung von mit Arzneistoffen in Verbindung stehenden Problemen (DRPs). So konnte am AKH Wien in 75% der Interventionen durch klinische Pharmazeuten eine positive Auswirkung festgestellt werden. (4)

Ziel des klinischen Pharmazeuten ist es, patientenorientiert zu arbeiten, unerwünschte Wirkungen zu vermeiden und eine sichere und wirksame Therapie zu erreichen. Dies ist wichtig, da die Reaktion eines jeden Patienten auf ein spezifisches Pharmakon anders ist, wobei das Spektrum von ausbleibender oder verstärkter Wirkung bis hin zu unerwünschten Effekten reicht. Verantwortlich dafür sind genetische Unterschiede oder intrinsische Faktoren wie Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Nebenerkrankungen sowie extrinsische Faktoren wie Sonnenlicht, Umweltverschmutzung, Nebenmedikationen oder Ernährung. Dennoch muss beachtet werden, dass meist nur ein kleiner Anteil des Patientenkollektivs lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen aufweist oder nicht auf die Therapie anspricht. (5) Eine Studie, die am Henry Ford Hospital in Detroit durchgeführt wurde, zeigt, dass die Zahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, durch die Arbeit von klinischen Pharmazeuten, von 26.5/1000 Spitalstage auf 5.7/1000 Spitalstage gesenkt werden konnte. (6)

1.3 Geriatrie

1.3.1 Der Geriatriische Patient

Sämtliche Organe des Körpers unterliegen im Alter physiologischen und funktionellen Veränderungen. Es kommt zu einem Verlust von kleinsten funktionellen Einheiten, wie den Neuronen des Nervensystems oder den Nephronen der Niere. Die Alterungsprozesse sind individuell unterschiedlich ausgeprägt, daher können sich schon vorhandene Differenzen weiter vergrößern. Regulatorische Prozesse und die Kommunikation zwischen den Zellen und Organen verschlechtern sich. Die Fähigkeit des Organismus mit Stress umzugehen oder Homöostase aufrecht zu erhalten, wird verringert. Der Körper wird leichter verwundbar und seine Regenerationskräfte sind eingeschränkt. (7) (9)

Zusammengefasst werden diese Probleme unter dem Begriff „Frailty“. Es handelt sich um einen altersassoziierten Prozess, der auch durch Krankheiten ausgelöst oder verstärkt werden kann und zu einer Verschlechterung nicht nur einzelner, sondern verschiedener Organfunktionen führt. Daraus resultiert eine Deregulation mehrerer eng miteinander in Verbindung stehender biologischer Funktionen. „Frailty“ gilt als irreversibel, kann aber eventuell verzögert werden und tritt in der terminalen Phase des Lebens auf.

Kennzeichen der Frailen sind verringerte Muskelkraft und Sarkopenie oder Muskelschwund im Alter, Gewichtsverlust, verringerte Ausdauer sowie schnelle Ermüdung, Fatigue, Gleichgewichtsstörungen mit Gangunsicherheiten und eine insgesamt mangelnde physische Belastbarkeit. Daraus ergeben sich Konsequenzen wie vermehrte Stürze oder Frakturen, gesteigerter Hospitalisierungsbedarf, Bedarf an Pflege und Betreuung und schlussendlich der Tod. (14)

1.3.2 Änderungen der Pharmakokinetik

Herz und Gefäße

Die Elastizität der Blutgefäße sinkt im Alter. Daher vermindert sich die Fähigkeit des Herzens, auf Blutdruckänderungen zu reagieren und der systolische Blutdruck steigt an. Die Belastung des Herzens wird größer und seine Fähigkeit zur Erholung und Regeneration sinkt. Mit dem Altern steigt der Anteil der Bindegewebszellen sowohl im Herzmuskel, als auch in den Zellen der Erregungsleitung. Das Alter wird mit einer gesenkten Herzfrequenz und einer Verlängerung der Überleitungszeit im Sinusknoten in Verbindung gebracht. Die Schlagkraft des Herzmuskels verringert sich, Schlag- und Herzzeitvolumen nehmen ab und die körperliche Leistungsfähigkeit sinkt. Die Prävalenz für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist erhöht. Während bei Jungen in Stresssituationen die Pumpleistung noch über die Frequenz erhöht wird, muss dies bei älteren Personen über eine Vergrößerung des Schlagvolumens geschehen um die Versorgung der Organe sicherzustellen. Als Folge dieser altersbedingten Änderungen an Herz und Gefäßen können Erkrankungen wie Linksherzhypertrophie, Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen entstehen oder begünstigt werden. (7) (8)

Durch Verschlechterung des Herzzeitvolumens kann die Blutversorgung von Magen, Darm, Niere oder Leber sinken. Eine verminderte Resorption, Biotransformation und Elimination von Arzneistoffen ist möglich. Bei Herzinsuffizienzen kann auch die Aktivität des CYP-Systems eingeschränkt sein. Die Verteilung von Pharmaka kann durch ein ausgeprägtes Vorwärtsversagen verlangsamt sein, da ein zu geringer Druck in den Arterien aufgebaut wird. Ein verzögerter Wirkeintritt ist möglich. (10) Es kann zu einer verminderten Xenobiotikakonzentration im peripheren Gewebe kommen, während bei generell gut durchblutenden Geweben, wie dem zentralen Nervensystem, auf eine gesteigerte Toxizität geachtet werden muss. Dennoch ist aufgrund einer Herzinsuffizienz und der damit einhergehenden verminderten Elimination eher mit einer Überdosierung als mit einer Verringerung der Wirkung zu rechnen. (11)

Resorption

Im Alter sinkt die Ausschüttung von Magensäure und Pepsin, ob auch Magen und Darmentleerung verzögert sind, ist nicht eindeutig geklärt. Aufgrund der verminderten Salzsäureproduktion steigt der pH-Wert im Magen an. Sowohl im Magen, als auch im Darm, kann es durch eine Atrophie der Schleimhäute zu einer Abnahme der Oberfläche kommen. Dies kann sich sowohl auf das Ausmaß als auch auf die Geschwindigkeit der Absorption auswirken. Die Durchblutung des Darmes kann im Alter ebenfalls reduziert sein. Aufgrund einer Verschlechterung der aktiven Transportmechanismen kann die Aufnahme von Vitamin B₁₂, Eisen und Calcium verringert sein, während die Resorption von Stoffen die die Darmwand mittels Diffusion durchdringen, weitgehend konstant bleibt. Insgesamt ist eher mit einer Verlangsamung der Resorption als mit einer verringerten Absorptionsmenge zu rechnen. (7) (11) (13) (12)

Verteilung

Das Alter geht mit einer Veränderung der Körperzusammensetzung einher. Das Körpergewicht sinkt häufig gemeinsam mit der Muskelmasse. Das Gesamtkörperwasser reduziert sich ebenfalls um 10-15%. Der Fettanteil steigt hingegen um rund 18-36% bei Männern und 33-45% bei Frauen an. Daher wird das Verteilungsvolumen hydrophiler Substanzen verringert, während sich die Konzentration im Plasma erhöht. Dies kann auch zu einer geringeren Konzentration am Zielort des Pharmakons führen. Lipophile Substanzen haben hingegen ein vergrößertes Verteilungsvolumen und verringerte Plasmakonzentrationen. (12)

Besonders bei parenteral verabreichten wasserlöslichen Substanzen kommt es zu relevanten Steigerungen der Plasmaspitzenkonzentration. Die Initialdosis muss in einzelnen Fällen angepasst werden. Andererseits kann auch eine verringerte Arzneistoffkonzentration am Wirkort eine Anpassung erfordern. Fettlösliche Substanzen weisen durch ein vergrößertes Verteilungsvolumen eine verlängerte Halbwertszeit auf. Daher kann der Eintritt verzögert und die Dauer der Wirkung verlängert sein. Es könnte bei Langzeittherapien zu Akkumulationen kommen und die Erhaltungsdosen müssten entsprechend angepasst werden. (11)

Durch Mangelernährung, Leber- oder Niereninsuffizienz kann sich der Plasmaspiegel des in der Leber produzierten Proteins Albumin im Alter um 12% verringern. Durch Hypoalbuminämie kann die freie und damit wirksame Fraktion des Arzneistoffes vergrößert werden. Das kann sich auf ein vergrößertes Verteilungsvolumen auswirken, da der freie Anteil aus dem Blut nun in andere Gewebe wandert. Relevant ist dies bei Stoffen mit einer hohen Plasmaproteinbindung von über 90% wie Furosemid, Phenytoin oder Vitamin-K-Antagonisten. (12)(15)

Renale Elimination

Im Alter ist die Niere von einem Verlust ihrer Masse betroffen. Die Zahl und Größe der Nephrone nimmt ab, gleichzeitig steigt der Anteil an sklerotisierten, funktionsuntüchtigen Glomeruli. Durch eine Verminderung des Herzzeitvolumens sinkt die Durchblutung der Niere. Durchschnittlich ist die Nierenfunktion bei 80-jährigen Menschen im Vergleich zu einem 20-jährigen halbiert. Dies entspricht einer Verminderung der Glomerulären Filtrationsrate von rund 1ml/min pro Jahr. Es gibt einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Altern, dem Verlust der Nierenfunktion und der verringerten renalen Elimination von Arzneistoffen. Dieser Funktionsverlust kann mittels der Kreatinin-Clearance individuell bestimmt werden.

Problematisch ist der Abbau der Nierenfunktion bei der Verabreichung von Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite, die vorrangig oder ausschließlich in ihrer aktiven Form über die Niere ausgeschieden werden. Sie können bei Normdosierungen akkumulieren und toxische Plasmakonzentrationen erreichen. (7) (11) (13)

Hepatische Elimination und Biotransformation

Die hepatische Durchblutung kann sich zwischen dem 2. und 9. Lebensjahrzehnt, auch ohne ersichtliche Schädigung, um rund 40% reduzieren. (12) (16) Die Verringerung des Blutflusses kann mit einer Verschlechterung des Herzzeitvolumens im Alter in Verbindung stehen. (11) Die Gesamtmasse der Leber kann sich, sowohl in absoluten Zahlen, als auch in Vergleich zum Körpergewicht reduzieren und der Anteil an funktionsfähigen Leberzellen sinkt um 20-50%. (37) (39) Änderungen in der Aktivität der arzneimittelabbauenden Enzyme sind in individuell stark unterschiedlichem Ausmaß möglich. Insgesamt ist der Abbau durch die Cytochrom-P450

abhängigen Oxygenasen und somit der Phase I Metabolismus stärker von den Veränderungen betroffen als Phase II Reaktionen. Dies kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass die Cytochrome stärker von einer im Alter auftretenden, verminderten Sauerstoffversorgung betroffen sind. (48) (49)

Relevant ist dies für Medikamente, die durch Biotransformation aus dem Organismus eliminiert werden. Die orale Bioverfügbarkeit von Pharmaka mit hoher hepatischer Extraktionsrate kann aufgrund der verminderten Durchblutung stark ansteigen. Arzneistoffe mit geringer Extraktionsrate unterliegen meist keiner extremen Veränderung der oralen Bioverfügbarkeit, jedoch kann es, vor allem bei Stoffen die hohem Phase I Metabolismus unterliegen, zu großen Verlängerungen der Halbwertszeit und Akkumulation bei Dauertherapie kommen. (11) (13)

Tabelle 1: Altersphysiologische Veränderungen und klinische Relevanz (13)

Altersphysiologische Veränderung	klinische Relevanz/Dosisanpassung
Sekretion der Magensäure ↓ und pH-Wert des Magens ↑ gastrointestinale Durchblutung ↓	meist geringe klinische Relevanz
Änderung der Zusammensetzung des Körpers	Anpassung der Initialdosen im Einzelfall
Serumalbumin ↓/↔ Alpha-1-Acid Glycoprotein ↑/↔	Auswirkung auf Arzneistoffe mit hoher PPB, häufig jedoch ohne klinische Relevanz
Lebermasse und Leberdurchblutung ↓	Anpassung von Arzneistoffen mit hoher E_n sowie bei einigen Stoffen mit extensiven Phase-I-Metabolismus; Anpassung bei Leberinsuffizienz
Veralterung des CYP-Systems	unter Umständen Verminderung der metabolischen Kapazität
Nierenfunktion ↓	Dosisanpassung von Pharmaka mit renaler Elimination (= hoher Q_0 -Wert) oder renaler Ausscheidung von aktiven Metaboliten

1.3.3 Änderungen der Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik von Xenobiotika unterliegt durch das Altern des Körpers ebenfalls zahlreichen Veränderungen. Ausschlaggebend hierfür sind wahrscheinlich Änderungen in der Konzentration oder auch in der Art der Aktivierung oder Blockierung der Rezeptoren und der Second-Messenger Aktivität. Daraus kann sich eine verstärkte oder auch verminderte Wirkung einiger Pharmaka ergeben: (7) (13)

- Antikoagulantien zeigen bei ähnlichen Plasmaspiegeln eine verstärkte Wirkung und somit eine erhöhte Gefahr für Blutungen.
- Benzodiazepine haben im Alter eine verstärkte Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Die Sedierung wird schon bei tieferen Plasmaspiegeln erreicht.
- Die analgetische Wirkung von Opioiden ist vergrößert.
- Obwohl die Anzahl der β -Adrenorezeptoren im Alter konstant bleibt, zeigen β -Blocker aufgrund einer verminderten Rezeptorfunktion eine verringerte Wirkung. Eine erhöhte Dosierung kann daher erforderlich sein.
- Dopaminerge oder anticholinerge Pharmaka, wie zum Beispiel trizyklische Antidepressiva oder bestimmte Antipsychotika, können bei älteren Patienten eine verstärkte Wirkung oder auch unerwünschte Wirkungen auslösen. Durch anticholinerge Pharmaka können Verwirrung, Agitation oder ein fatal verlaufendes Delir entstehen.
- Bei Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, besteht im Alter ein erhöhtes Risiko für Torsade des pointes Arrhythmien. Dies gilt vor allem dann, wenn bereits eine Herzerkrankung vorliegt.
- Mit besonderer Vorsicht muss bei allen Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite vorgegangen werden.

1.3.4 Multimorbidität und Polypharmazie

Aufgrund der Multimorbidität und der daraus folgenden Behandlung der Patienten mit einer Vielzahl an verschiedenen Pharmaka, ist die Gefahr von unerwünschten Wirkungen im Alter erhöht. Oft können diese auf die Interaktion der verschiedenen Arzneistoffe untereinander zurückgeführt werden. Da sie typischen Leiden geriatrischer Patienten, wie Inkontinenz, Schwindel oder extrapyramidalen Symptomen entsprechen werden die Wechsel- oder Nebenwirkungen häufig nicht als solche erkannt. (18) Dies kann zu Verschreibungskaskaden führen, da ein neu auftretendes Symptom nicht als Nebenwirkung sondern als Effekt einer Erkrankung interpretiert wird. (13)

Weisen nur 9% der 65 bis 69-jährigen sieben oder mehr Gebrechen auf, so steigt die Rate bei 80-jährigen auf 30%. (7) In Deutschland sind 42% der über 65-jährigen sowie 50% der über 80-jährigen von Polypharmazie betroffen, das heißt sie nehmen fünf oder mehr Medikamente pro Tag ein. Bei der Aufnahme ins Pflegeheim steigt diese Zahl weiter an. Eine Studie der Universitäten Bonn und Witten/Herdecke in elf Altenheimen fand 7.87 UAE/100 Heimbewohnermonaten. 59.7% wurden als vermeid-, 6.5% als verminderbar eingestuft und 30% führten zu zusätzlichen medizinischen Leistungen. Auslöser waren meist die falsche Wahl des Arzneimittels oder der Dosierung und zu geringe Überwachung der Behandlung. (18)

Ein weiteres Problem ist die mangelnde Adherence im Alter. 40-75% der geriatrischen Patienten sollen sich nicht an die Einnahmeempfehlung der Arzneistoffe halten. Neben Polypharmazie oder komplexen Medikationsschemata wurden vorangegangene Nebenwirkungen, lange Behandlungsdauer, verringerte kognitive Fähigkeiten, Depressionen, Therapie asymptomatischer Erkrankungen, Armut, wenig soziale Unterstützung sowie schlechte Kommunikation zwischen Patient, Arzt und Pharmazeut als Auslöser identifiziert. (20)

1.3.5 Klinische Pharmazie in der Geriatrie

Die klinische Pharmazie sollte ein bedeutender Bestandteil der Geriatrie sein. Aufgrund der vielfachen physiologischen Veränderung im Alter sowie der Multimorbidität ist es nötig, die Pharmakotherapie individuell an den Patienten anzupassen. Zudem können sich durch die von Patient zu Patient unterschiedlichen Alterungsprozesse große Differenzen in der Reaktion verschiedener Patienten auf denselben Arzneistoff ergeben.

Ein weiteres Problem ist die geringe Anzahl klinischer Studien an geriatrischen Patienten und dass es nicht möglich ist, die Erfahrung aus der Behandlung von Jüngeren zu übertragen. Im Rahmen der PREDICT Study wurde belegt, dass in 25.5% der Studien zu Herzinsuffizienz Patienten aufgrund eines willkürlich festgelegten Alterslimits ausgeschlossen wurden. Bei 43.4% geschah dies Aufgrund anderer wenig rechtfertigbarer Exklusionskriterien. (70) Da aber ältere Menschen eine große Anzahl an Medikamenten einnehmen ergibt sich die paradoxe Situation, dass Patienten, an denen getestet wurde, anders sind als jene, denen die Pharmaka in der täglichen Praxis verabreicht werden. (14) Folgen davon sind das Verabreichen von unsicheren und wenig wirksamen Medikamenten oder die Vorenthaltung einer effektiven Therapie. Erschwert wird die Therapie von Erkrankungen außerdem durch unspezifische Symptome, lange Krankheitsverläufe und langsame Genesung. (20)

In Studien wurden bessere Endpunkte erzielt, wenn die Pharmazeuten eng mit den Ärzten und Schwestern zusammenarbeiteten, Zugang zu Patientenakten hatten, mit den Patienten in Kontakt standen und auf die Bedürfnisse der Patienten eingegangen wurde. (21) Es müssen Informationen über Verschreibungsgeschichte, momentan eingenommene Medikamente und Compliance des Patienten eingeholt werden, um die Wirkungen eines Medikaments vorherzusagen. Bei multimorbiden, geriatrischen Patienten kann es nötig sein, durch Nutzen-Risiko-Abwägung Behandlungsprioritäten zu setzen, sowie das Therapieschema an die geänderten physiologischen Bedingungen anzupassen. Die zu verabreichenden Medikamente müssen in Hinblick auf Sicherheit, Wirksamkeit sowie möglichst angenehme Verabreichung ausgewählt werden, um eine effektive und nebenwirkungsfreie Therapie zu erreichen. Die Compliance kann durch eine Vereinfachung der Einnahmeschemata verbessert werden. (9) (20).

Nach einem Vortrag von OA Prof. Dr. Thomas Frühwald kann auch durch das Absetzen oder Nicht-Verschreiben von Medikamenten eine Verbesserung des Allgemeinzustands und der Lebensqualität erreicht werden. Dennoch darf dies nie aus Angst vor unerwünschten Effekten oder durch stures Folgen des Dogmas „Less is More“, sondern immer nur aufgrund der Kompetenz des Mediziners geschehen. (14)

Eine bewährte Entscheidungshilfe zur Beurteilung von komplexen Medikationsschemata bietet der Medication Appropriateness Index (MAI) nach Hanlon. (80) Er ermöglicht es, im klinischen Alltag schnell und einfach unangebrachte Pharmaka zu identifizieren, anzupassen oder abzusetzen. (67) Für jede Komponente der Arzneimittelliste werden folgende Fragen gestellt:

- Gibt es eine Indikation für den Arzneistoff?
- Ist der Arzneistoff beim Zustand des Patienten effektiv?
- Ist die Dosis korrekt?
- Sind die Anwendungsvorschriften korrekt?
- Sind die Anwendungsvorschriften praktikabel?
- Gibt es klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Arzneistoffen?
- Gibt es klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen und Erkrankungen?
- Gibt es unnötige Doppelanwendungen von Arzneistoffen?
- Ist die Dauer der Therapie akzeptabel?
- Ermöglicht das verabreichte Medikament die kostengünstigste Therapie?

1.4 Leber

Die Leber ist das wichtigste Organ des Stoffwechsels im menschlichen Körper und stellt die größte exokrine Drüse der Wirbeltierorganismen dar. Stoffe werden synthetisiert, gespeichert, aufbereitet und in andere Organe transportiert. Sie übernimmt wichtige Funktionen bei der Entgiftung, Inaktivierung und Ausscheidung sowohl körpereigener, als auch körperfremder Substanzen und beteiligt sich an der Abwehr und Filterfunktion des Körpers. Bemerkenswert ist die außerordentliche Regenerationsfähigkeit der Leber. Stirbt ein Teil ab, wird beschädigt oder entfernt, kann sie das ursprüngliche Volumen innerhalb einiger Monate wiederherstellen. (22) (23)

1.4.1 Anatomie und Physiologie

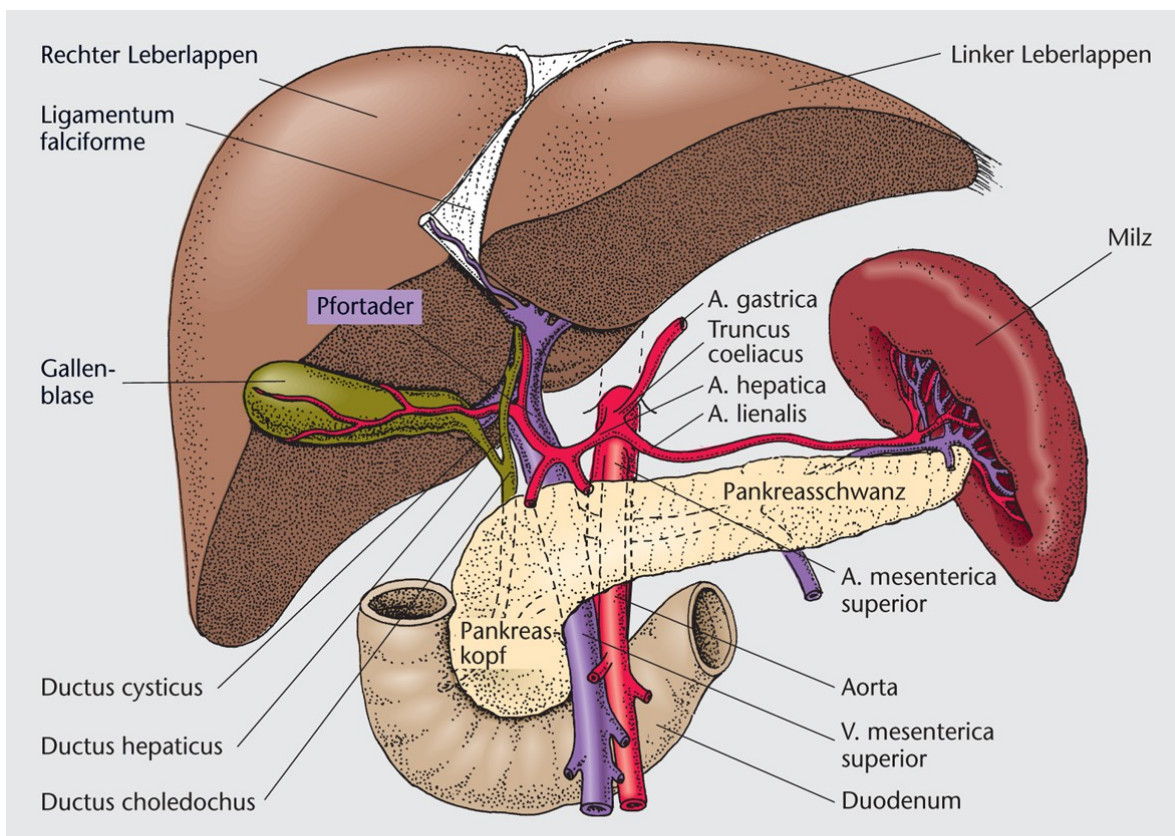


Abbildung 1: Leberanatomie (92)

Die Leber wiegt beim Erwachsenen etwa 1500g und liegt größtenteils im rechten Oberbauch, unter dem rechten Rippenbogen zwischen Magen, Gallenblase und Darm. Sie ist in den großen rechten (Lobus dexter) und den kleinen linken Leberlappen (Lobus sinister) unterteilt. Getrennt sind die beiden durch eine Duplikatur des Bauchfells, dem Ligamentum falciforme. Auf der Unterseite befindet sich die Leberpforte. Hier treten die Leberarterie sowie die Pfortader ein und die Gallengänge aus. Die Blutversorgung erfolgt zu rund 75% (1200ml/min) und unter Umgehung des übrigen Kreislaufs mit venösen, nährstoffreichen Blut über die Pfortader und nur zum kleineren Teil mit sauerstoffreichen Blut durch die Leberarterie. Mittels der Leberkapillaren gelangt das Blut aus beiden Blutgefäßen wieder in das venöse System. (22) (24)

Aufgebaut ist die Leber hauptsächlich aus sechseckigen Leberläppchen, die ihrerseits wieder aus Hepatocyten bestehen, welche in Platten und Balken angeordnet sind. Die Leberzellen besitzen zahlreiche Mitochondrien mit einem großen enzymatischen Spektrum sowie ein stark ausgeprägtes endoplasmatisches Retikulum. Sie sind verantwortlich für Biotransformation exo- oder endogener Stoffe, Proteinbiosynthese, Fettsäuresynthese und Gallensäuresynthese. Endothelzellen und von-Kupffersche-Sternzellen bauen die Wände der Leberkapillaren oder auch Lebersinusoide auf. (22)

Die Gallenkapillaren entstehen aus Aussparungen an den Wänden gegenüberliegender Hepatocyten. Sie verlaufen vom Läppchenzentrum aus vielfach verzweigt nach außen und gehen in die intraglobulären Gallengänge auf. Die Flussrichtung der Galle ist der des Blutes immer entgegengesetzt. Kurz vor der Leberpforte vereinigen sich die großen Gallengänge dann zum linken und rechten Ductus hepaticus und treten aus der Leber aus. (22) (25)

1.4.2 Aufgaben der Leber

Biotransformation von Arzneistoffen

Die Leber gilt als wichtigstes Organ für die Biotransformation, da hier viele Reaktionen des Phase I und II Metabolismus ablaufen. In Phase I werden in die Moleküle funktionelle Gruppen eingefügt. Dies geschieht hauptsächlich mittels oxidativer Prozesse, bei denen das Einbringen eines Sauerstoffatoms in den Fremdstoff die Schlüsselreaktion darstellt. Der Stoff wird wasserlöslicher und besser ausscheidbar. In der Regel werden hierbei bioaktive Stoffe neutralisiert. Aufgrund geringer Substratspezifität kann es aber auch zur Bioaktivierung oder Giftung kommen. Medikamente, die als Pro-Drugs verabreicht werden entfalten erst nach dem Durchlaufen der Biotransformation ihre Wirksamkeit. Die Phase I Reaktionen werden vor allem durch Cytochrom P 450 Enzyme ausgeführt. Danach geht die Biotransformation in Phase II über. Hierbei werden Cosubstrate wie aktivierte Glucuronsäuren, Sulfate oder Acetat an die funktionellen Gruppen der Moleküle angehängt und die Hydrophilie steigt weiter. Schlussendlich erfolgt die Ausscheidung über Urin oder Faeces. (25) (26) (27)

Abwehr

Die Kupfferschen Sternzellen stellen rund 80% der gewebeassoziierten Makrophagen. Sie sind die erste Abwehr gegen aus dem GI-Trakt kommende Pathogene und phagozytieren Erreger, Erythrozyten und Zellbruchstücke. Bei Kontakt mit Toxinen können Zytokine gebildet werden. Auch Komplementfaktoren und akute Phase Proteine werden in der Leber synthetisiert. (25) (28)

Exkretion

Für die Ausscheidung von Substanzen über die Leber ist die Produktion von Galle unerlässlich. Täglich werden ca. 500-1000ml Gallensekret produziert. Die Hauptkomponenten sind Gallensäuren, Gallenfarbstoffe, Cholesterin, Phospholipide und Enzyme. Mit Hilfe der Galle werden Substanzen ausgeschieden, die schwer wasserlöslich sind. Dazu zählen Zwischenprodukte des Stoffwechsels, Medikamente, abgebaute Hormone, Cholesterin und Bilirubin. Weiters werden durch die Galle Fettsäuren emulgiert - sie können dann von Lipasen abgebaut werden. (25)

Bilirubinelimination

Bilirubin entsteht beim Abbau von Hämoglobin in Leber und Milz. Dieses indirekte Bilirubin wird wieder an das Plasma abgegeben. Es ist lipophil und wird zum Transport an Albumin gebunden. Schließlich wird es durch die Hepatozyten mit Glucuronsäure konjugiert. Das nun wasserlösliche, direkte Bilirubin kann mittels der Gallenflüssigkeit über den Darm ausgeschieden werden. 20% des Bilirubins unterliegen dabei dem enterohepatischen Kreislauf und werden rückresorbiert. Ist die Elimination gestört, kann die Konzentration von Bilirubin im Serum ansteigen. Bilirubin reichert sich dann in den Körpergeweben an und färbt Haut und Schleimhaut gelb. Es kommt zum Ikterus. (25)

Proteinstoffwechsel

Die Leber produziert 90% der Plasmaeiweiße. Das Plasmaprotein Albumin ist für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks des Blutes verantwortlich. Es dient als Transportmolekül, da zahlreiche Bindungsstellen für Substanzen, wie Arzneistoffe, Hormone, Fettsäuren oder Anionen, vorhanden sind. Außerdem besitzt Albumin eine antioxidative und anti-inflammatorische Aktivität. Die Plasmaproteine des Komplementsystems bzw. Fibrinogen sind verantwortlich für eine funktionierende Blutgerinnung. (15)

Durch die Nahrung aufgenommenen Aminosäuren werden zur Proteinbiosynthese genutzt oder können abgebaut werden. Die Leber ist ein wichtiger Ort für den Stoffwechsel essentieller aromatischer Aminosäuren. Auch die Aufgabe des primären Zwischenspeichers von Proteinen übernimmt die Leber. (29)

Kohlehydratstoffwechsel

Die Leber stabilisiert den Blutzuckerspiegel und übernimmt eine metabolische Pufferfunktion. So kann bei chronischen Lebererkrankungen eine gestörte Glucosehomöostase nachgewiesen werden. Postprandial wird Energie in Form von Glycogen gespeichert. Bei Bedarf kann Energie auch durch Gluconeogenese zur Verfügung gestellt werden. (30)

Fettstoffwechsel

Die Leber ist ein wichtiges Organ im Fettstoffwechsel. Es findet ein großer Teil des Abbaus und der Synthese von Cholesterin statt. Es wird zur Bildung von Gallensäuren herangezogen. Cholesterin wird, wie die Phospholipide, in Mizellen verpackt, in der Galle in Lösung gehalten und ausgeschieden. Die Fette unterliegen dabei dem enterohepatischen Kreislauf. (22) (30)

Säure-Basen- und Elektrolythaushalt

Die Leber ist im Zusammenspiel mit der Niere an der Erhaltung des physiologischen pH-Wertes beteiligt. Ammoniak wird im Harnstoffzyklus unter Bikarbonatverbrauch abgebaut. Bei Abnahme der Harnstoffsynthese sowie des Bikarbonatverbrauchs kann es zur metabolischen Azidose kommen. Durch entsprechende Zunahme kann daraus Alkalose resultieren. Zudem ist Albumin ein wichtiger Säurepuffer. Eine Hypoalbuminämie kann, aufgrund der hohen Bindungskapazität der Elektrolyte, zu einer Hypomagnesiämie, oder Hypocalcämie sowie zur Bildung von Ödemen führen. (15) (25) (53)

1.5 Leberinsuffizienz

Leberinsuffizienz beschreibt einen teilweisen oder vollständigen Funktionsverlust der Leber. Eine Unterscheidung erfolgt zwischen cholestatischen und hepatozellulären Formen, sowie chronischen und akuten Formen. Akute Erkrankungen können reversibel sein und dauern nur wenige Tage bis Wochen an. Dennoch ist auch akutes Leberversagen, sowie der Übergang zu einer chronischen Erkrankung, möglich. Chronische Erkrankungen dauern mehr als sechs Wochen an, die Leberarchitektur verändert sich, es kann zu Störungen der Syntheseleistung oder zu Enzephalopathien kommen und sie sind nicht reversibel. Sowohl milde und symptomlose, als auch schwere Verläufe mit hoher Mortalität sind möglich. (29) (33)

Hepatozelluläre Lebererkrankungen

Hauptursachen für Lebererkrankungen sind Alkoholmissbrauch, mit rund 60%, und Virushepatiden mit ca. 20%. Andere Gifte, Arzneistoffe, Autoimmunerkrankungen, metabolische Störungen und Hunger oder Überernährung spielen eine geringere Rolle. Zunächst sind Leberkrankungen durch unspezifische Symptome, wie Oberbauchschmerzen, Antriebslosigkeit, Müdigkeit und Erschöpfung, gekennzeichnet. Erst später treten Symptome wie Gerinnungsstörungen, Blutungen und neuropsychiatrische Defizite auf. (34)

Die Entstehung einer hepatischen Schädigung beginnt meist mit der Entwicklung einer Fettleber. Triglyceride lagern sich in die Leber ein. (35) Dies bedeutet an sich noch keinen Funktionsverlust, besteht die Exposition mit den auslösenden Faktoren aber weiterhin, kann sich eine chronische Fettleberhepatitis entwickeln. Hepatozyten sind geschädigt und Zellen vergrößert. Erste Nekrosen oder Vernarbungen entstehen. Eine Hepatitis kann lange symptomlos verlaufen, erst in späten Stadien treten Palmarerytheme, Ikterus, Spinnennävi, Fieber sowie Blutungsneigungen auf. Sowohl Fettleber als auch Fettleberhepatitis sind reversibel wenn die Auslöser, wie Alkohol, entfernt werden. Erkrankungen ohne Zirrhose führen meist zu klinisch nicht relevanten pharmakokinetischen Änderungen. (34) (45)

Aus chronischen Erkrankungen kann eine Leberzirrhose entstehen. Hepatozyten werden in Narben- oder Bindegewebe umgewandelt, die Leberdurchblutung ist gestört und die metabolische Kapazität sinkt. Portale Hypertension, blutende Varizen im Gastrointestinaltrakt und in der Speiseröhre sowie portosystemische Shunts sind möglich. Die Synthese von Albumin und Gerinnungsfaktoren ist vermindert, es treten Störungen im Hormon- sowie Bilirubinstoffwechsel auf und die Gallensäureausscheidung sinkt. Zirrhose wird mit Insulinresistenz assoziiert, bei 60% der Patienten liegt eine verringerte Glukosetoleranz vor. (65) (78)

Aszites, Blutungen, Ikterus und hepatische Enzephalopathie markieren schließlich eine dekompenzierte Leberzirrhose. Der Funktionsverlust wird nicht mehr ausgeglichen. Schreitet die Erkrankung weiter fort vermindert sich das Blutvolumen. Eine Niereninsuffizienz kann entstehen - man spricht vom Hepatorenalen Syndrom. An Zirrhose Erkrankte sterben oft an Blutungen im GIT oder dem Leberkoma und die Gefahr für das Auftreten einer Leberkarzinoms ist erhöht. (68)

Cholestase

Cholestase ist als Verringerung des Galleflusses definiert, wobei sowohl die Gallebildung, als auch der Abfluss ins Duodenum behindert sein kann. Stoffe, die Gesunde über die Leber ausscheiden, werden zurückgehalten. Eine Cholestase kann durch alle Lebererkrankungen ausgelöst werden und tritt intrahepatisch oder extrahepatisch auf. (17) (19)

Sowohl die Resorption von fettlöslichen Stoffen, als auch die Exkretion von hepatisch ausgeschiedenen Stoffen kann verringert sein. Durch Rückstau hepatotoxischer Stoffe, der Schädigung der Hepatozytenmembran sowie Apoptoseinduktion kann aus chronischer Cholestase eine sekundäre biliäre Zirrhose entstehen. Außerdem wird durch Cholestase die Aktivität einiger Cytochrome, wie zum Beispiel CYP2C oder CYP2E1, verringert. Extensiv durch diese CYPs abgebaute Stoffe können eine verminderte Clearance aufweisen. (36)

1.5.1 Die Leber und das Alter

Therapeutisch muss im Alter darauf geachtet werden, dass sich die alters- und krankheitsbedingten Einschränkungen der Leberfunktion sowie Polypharmazie addieren können, wodurch die Elimination von Xenobiotika zusätzlich verändert wird. In über 80 jährigen findet man weniger aber vergrößerte Hepatozyten sowie eine Reduktion der Mitochondrien. Die Leber älterer Personen ist dunkler als bei Jüngeren, vermutlich aufgrund einer verstärkten Einlagerung von Lipofuszin oder durch fehlerhafte Proteinsynthese. Zelluntergänge, Chromosmenabberationen und mitochondriale Veränderungen nehmen zu. (37) (38)

Dennoch gibt es grundsätzlich keine Erkrankungen der Leber, deren Auftreten alterstypisch ist, auch der Verlauf einer Lebererkrankung unterscheidet sich kaum von dem jüngerer Patienten. (39) Menschen im fortgeschrittenen Alter leiden aber häufig unter metabolischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ II oder Lipidstoffwechselstörungen, die auf die Leber rückwirken. Zudem sind Lebererkrankungen eine wichtige Todesursache bei Diabetikern. (65) Fettleber, Hämochromatose und Leberkarzinom kommen im Alter häufiger vor. Die verringerte Fähigkeit, oxidativem Stress zu widerstehen, eine geringere Empfindlichkeit für Wachstumsfaktoren und die möglicherweise gesteigerte Pathogenbelastung aus dem Darm

bedeuten eine erhöhte Erkrankungsgefahr der alten Leber. Durch reduzierte Gallensäuresynthese und LDL-Metabolismus ergibt sich ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Gallensteinen oder gesteigerte Serumcholesterinspiegel. (38) (48)

Ab dem 50. Lebensjahr nimmt die Regenerationsfähigkeit der Leber ab. Daraus kann ein ernsterer Verlauf hepatischer Erkrankungen resultieren. Alte leiden gehäuft an Pankreatitis, Aszites oder einer fulminanten Leberentzündung, die bis zum Leberversagen führen kann. Infekte der Leber können im hohen Alter tragischer verlaufen und eine Aufnahme in Krankenhaus ist vermehrt nötig. Schließlich vervierfacht sich im Alter zwischen 45 und 85 die Sterberate aufgrund von Lebererkrankungen. (40) (41) (48)

Nicht-alkoholische Fettleber

NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) beschreibt die Entstehung einer Fettleber in Personen die keinen erhöhten Alkoholkonsum aufweisen und entspricht schlicht einer Steatose. (35) Die Prävalenz steigt wahrscheinlich mit dem Alter an. 18% der zwischen 20 und 40 jährigen weisen diese Erkrankung auf, während es bei den über 70 Jahre alten Personen über 40% sind. (42) In 25% dieser Fälle liegen entzündliche Veränderungen der Leber, NASH genannt, vor. Davon entwickeln sich wieder rund 10-15% zur Leberfibrose oder Zirrhose weiter. Ob dies mit der verminderten Regenerationsfähigkeit der Leber oder der längeren Erkrankungsdauer älterer Patienten zu tun hat ist nicht geklärt. Die Gefahr der Entstehung eines Leberkarzinoms ist ebenfalls erhöht. Risikofaktoren für das Auftreten von NAFLD sind Adipositas, Insulinresistenz, Dyslipidämien und Hypertension, welche alle Symptome des Metabolischen Syndroms sind. Leberversagen ist dann die häufigste Todesursache bei Patienten mit aus NASH entstandener Zirrhose. (38) (39)

Virale Hepatiden

Hepatitis A nimmt bei gealterten Patienten oft einen drastischeren Verlauf mit schweren hepatozellulären Schädigungen, gehäuftem Auftreten von Gelbsucht und Blutgerinnungsstörungen sowie einer höheren Inzidenz für Komplikationen. Dies spiegelt sich auch in gesteigerten Krankenhausaufnahmen und Mortalität wieder. (43)

Das Risiko einer Hepatitis-B-Infektion liegt bei Personen über 50 Jahren 1.5-2 fach höher als bei Jüngeren und auch das Risiko der Entwicklung einer chronischen Erkrankung ist mit 59% höher als in der jüngeren Bevölkerungsgruppe. Der Grund dafür ist wahrscheinlich in einer verminderten Immunantwort und in der verschlechterten Elimination der Viren zu suchen. Auch die Impfantwort ist im Alter verringert. (43)

Hepatitis C ist die bedeutendste klinische Form in der älteren Bevölkerungsgruppe. Die Prävalenzrate für das Vorliegen von anti-HCV steigt mit dem Alter an. Dennoch liegen die meisten Hepatitis C Erkrankungen im Alter von 40 vor, wobei aber die Gefahr für das Vorliegen von schweren Komplikationen wie einer Zirrhose ab 65 am höchsten ist und die eines hepatozellulären Karzinoms ab 70. (38). Es wird angenommen, dass es, vor allem in Europa, während und nach dem Zweiten Weltkrieg zu einer Steigerung der Infektionsrate durch verunreinigte Blutkonserven oder nicht auswechselbare Infektionsnadeln kam. (39)

Alkoholische Lebererkrankungen

Der Konsum von Alkohol ist im hohen Alter noch üblich. 28% der alkoholischen Lebererkrankung (ALD) werden bei über 60-jährigen diagnostiziert und 8% der Personen über 65, die ins Krankenhaus eingeliefert werden, sind Trinker (38). Die Gefahr einer Alkoholabhängigkeit besteht besonders bei Personen mit wenigen sozialen Kontakten. Zudem wird das Risiko durch das Erleben tragischer Ereignisse die im Alter zunehmen, wie dem Verlust des Lebenspartners, erhöht. Andererseits sinken der Alkoholkonsum und der Anteil an Alkoholikern im Alter, auch aufgrund deren geringen Lebenserwartung. (44)

Problematisch sind aber alterstypische physiologische Änderungen, welche die Reaktionen des Körpers auf Alkohol beeinflussen. Der Wandel der Körperzusammensetzung bedingt einen erhöhten Blutspiegel und eine verlangsamte Elimination. Aufgrund von Polypharmazie ist auch gehäuft mit Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Medikamenten zu rechnen. Eine besondere Gefahr besteht in der Kombination mit psychisch aktiven Pharmaka. (44) Die Entstehung einer Fettleber ist durch Alkoholmissbrauch begünstigt, zudem beschleunigt der übermäßige Genuss von Alkohol die Progression einer Hepatitis-C Infektion zu einer Leberzirrhose. (38) (39).

1.5.2 Hepatotoxische Arzneistoffe

Arzneistoffvermittelte Hepatotoxizität ist eine wichtige aber seltene Form der Leberinsuffizienz. Die resultierenden Leberschäden können sehr ernst oder tödlich sein, bilden sich aber oft durch Absetzen der Medikation vollständig zurück. Drug-induced liver injury (DILI) kann als hepatozelluläre, cholestatische oder gemischte Form auftreten. Die Gründe können idiosynkratisch (1:1000 – 1:100 000 der Verabreichungen), allergisch oder Überdosierungen sein. Idiosynkratische Lebertoxizität gilt als unvorhersehbar, sie ist weder dosis- noch therapiedauerabhängig. Dennoch stehen Arzneistoffe, die in höheren Dosen verabreicht werden, im Verdacht, ein gesteigertes hepatotoxisches Potential gegenüber Stoffen, die in geringeren Mengen eingenommen werden, zu besitzen und auch oral verabreichte Arzneistoffe mit großer hepatischer Elimination stellen ein größeres Risiko dar DILI auszulösen. Des Weiteren treten gemischte Formen der Leberschädigung nur selten bei anderen Arten der Leberschädigungen auf. (50) (54) (69) (75)

Ob das Risiko für arzneimittelinduzierte Leberschäden mit dem Alter ansteigt ist nicht eindeutig geklärt. Häufig wird jedoch angenommen, dass Frauen öfter betroffen sind als Männer und der Anteil cholestatischer Schädigungen mit dem Alter ansteigt. (31) (51) Von einer gesteigerten idiosynkratischen Hepatotoxizität bei vorgeschädigter Leber wird ebenfalls nicht ausgegangen. Dennoch gibt es Pharmaka, wie antiretrovirale oder antituberkulose Präparate, mit gesteigerter Hepatotoxizität bei vorliegender chronischer Lebererkrankung. (52) (54) Tritt DILI bei alter oder geschädigter Leber auf, können die Konsequenzen aber schwerwiegender als bei gesunder Leber sein. Es ist daher wichtig, schnell ein Medikament als Auslöser zu identifizieren, es abzusetzen, um das Fortschreiten zu chronischen Schäden oder akutem Leberversagen zu verhindern. (32)

Bei dosisabhängiger Lebertoxizität besteht die Gefahr der Einnahme verschiedener Arzneispezialitäten mit demselben Wirkstoff. Dies kann ein großes Problem bei rezeptfrei verkauften Arzneistoffen, sogenannten OTC Produkten, darstellen. Ein Paradebeispiel hierfür ist Paracetamol, dessen Einsatz, in niedrigen Dosen, sowohl im Alter als auch bei Zirrhose als sicher gilt. (52) (56) (69)

Diagnose arzneistoffvermittelter Hepatotoxizität

Aufgrund des variablen Erscheinungsbildes und dem Fehlen von eindeutiger diagnostischer Marker ist der Nachweis von DILI schwierig. Um einen Arzneistoff als Auslöser zu identifizieren muss auf die klinische Signatur der Leberschädigung geachtet werden und andere Ursachen müssen ausgeschlossen werden. Zu diesem Zweck werden verschiedene Scoringssysteme verwendet. Der RUCAM-Scale wurde speziell entwickelt, um DILI zu diagnostizieren. Er basiert auf der Unterscheidung zwischen cholestatischen und hepatozellulären Schädigungen und bewertet sieben verschiedene Punkte. (81) Der M&V-Scale ist eine Weiterentwicklung des RUCAM und soll die Anwendung vereinfachen. Es werden fünf verschiedene Punkte bewertet. (82) Auch der Naranjo-Scale/NADRPS kann zur Diagnose eingesetzt werden. Er wurde nicht spezifisch zum Nachweis von DILI entwickelt, sondern ist ein Werkzeug zur Identifizierung der Kausalität von Nebenwirkungen jeder Art. (83) Ein Problem aller drei Methoden ist, dass ein Bewertungspunkt auf der Wiederverabreichung des Medikaments beruht und dies bei schweren hepatotoxischen Reaktionen nicht möglich ist. Daher und aufgrund der komplizierten Anwendung wird die Diagnose häufig ohne Zuhilfenahme dieser Werkzeuge, sondern mittels Recherche in Datenbanken und Fallberichten und durch genauen Vergleich der klinischen Präsentation der Leberschädigung gestellt. Wichtige Punkte dabei sind: (75)

- Zeit bis zum Auftritt nach erstmaliger Verabreichung des Arzneistoffes
- Zeit bis zur Erholung nach Absetzung des Arzneistoffes
- das klinische Erscheinungsbild (Symptome, Muster der Enzymerhöhung)
- Ausschluss anderer Ursachen
- Ist der Arzneistoff bekannt dafür, Leberschäden zu verursachen?
- Reaktion nach Wiederverabreichung des Arzneistoffes (unabsichtlich oder absichtlich)

1.5.3 Klassifizierung der Leberinsuffizienz

Ist es durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance gut möglich, die Schwere einer Nierenschädigung zu bestimmen, gibt es keine endogenen Parameter, die einen zuverlässigen Zusammenhang zwischen Leberfunktionsstörung und dem Ausmaß der Leberzellschädigung herstellen.

Oft wird die Aktivität von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) gemessen, jedoch kann durch eine normale Aktivität eine Hepatitis nicht ausgeschlossen werden und selbst bei einer geringen Erhöhung ist eine Zirrhose möglich. Mittels der alkalischen Phosphatase können Störungen der Gallensekretion und der Exkretionsleistung bestimmt werden, wobei leichte Steigerungen nur bedingte Aussagekraft haben. Sind gamma-GT und AP gleichzeitig erhöht, ergibt dies schon einen besseren Hinweis auf eine Erkrankung der Leber. Gamma-GT ist einer der sensibelsten Indikatoren für Leber- oder Gallenwegserkrankungen. Erhöhte Serumwerte können auf Zellmembranschäden in Leber und Gallengängen hinweisen. Ist das Gesamtbilirubin sowie das direkte Bilirubin und Bilirubin im Harn erhöht, weist dies auf eine Hepatitis, Zirrhose oder einen Verschluss der ableitenden Gallenwege hin. Bei Gallenwegsproblematiken kann das Urobilinogen im Harn vermindert sein oder fehlen, während es bei hepatozellulären Erkrankungen erhöht ist. Eine verringerte Syntheseleistung kann durch Bestimmung des Serum-Albumins, der Pseudocholinesterase sowie der Gerinnungsfaktoren festgestellt werden. Mittels des Ammoniakspiegels kann eine dekompensierte Leberzirrhose beurteilt werden, erhöhte Werte können aber auch schon bei Fettleber oder Hepatitis vorliegen. Als Goldstandard für die Diagnose einer Leberzirrhose gilt daher weiterhin eine Leberbiopsie. (34) (78) (79) (87)

Child-Pugh Einteilung

Mittels der Child-Pugh Kriterien kann Leberzirrhose kategorisiert werden. Ursprünglich wurde das System entwickelt, um die chirurgischen Risiken bei Patienten mit Varizen abzuschätzen. (33) Durch Bestimmung der Parameter Serumalbumin, Serumbilirubin, Prothrombinzeit und dem Vorliegen einer Enzephalopathie oder eines Aszites wird der Grad der Zirrhose in drei Stufen unterteilt. Leider lässt sich durch die Bestimmung des Child-Pugh Scores nur schwer auf die hepatische Clearance oder die Pharmakokinetik von Patienten mit Leberinsuffizienz rückschließen, da es der

Einteilung an Sensitivität mangelt und sie es nicht ermöglicht die Fähigkeit der Leber, spezifische Arzneistoffe zu metabolisieren, zu quantifizieren. (36) (45)

Tabelle 2: Child-Pugh-Score (46)

Werte	1 Pkt	2 Pkt	3 Pkt
Serumbilirubin (mg/dl)	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Serumalbumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<4	4-6	>6
Aszites	keiner	leicht	mittelschwer
hepatische Enzephalopathie (Grad)	keine	1-2	3-4

Auswertung:

- Stadium A = leichte Zirrhose : 5-6 Pkt
- Stadium B = mittelschwere Zirrhose: 7-9 Pkt
- Stadium C = schwere Zirrhose: 10-15 Pkt

Model for End-stage Liver Disease

Zur Berechnung des MELD-Scores (Model for End-stage Liver Disease) werden nur objektive Kriterien herangezogen. Er hat sich als gute Vorhersage der Kurzzeitüberlebensrate von Patientengruppen mit schweren Lebererkrankungen erwiesen. Heute wird MELD angewendet um Kandidaten für eine Lebertransplantation auszuwählen. Die Parameter INR, Serumkreatinin (mg/dl) und Serumbilirubin (mg/dl) werden zur Berechnung mittels folgender Formel herangezogen:

$$\text{MELD} = 9.57 \times \log (\text{Kreatinin}) + 3.78 \times \log (\text{Bilirubin}) + 11.2 \times \log (\text{INR}) + 6.43$$

Die Werte können von 6 (= leichte Leberzirrhose) bis höchsten 40 (= schwere Leberzirrhose) reichen. Leider kann auch hier nicht eindeutig auf die Metabolisierungsfähigkeit der Leber rückgeschlossen werden. (45) (58) (59)

Exogene Marker

Dynamische Leberfunktionstests sind eine Möglichkeit, die Veränderung der metabolischen Kapazität, für spezifische Arzneistoffe festzustellen. Man verabreicht eine exogene Substanz welche durch dieselben Enzyme wie der eigentliche Wirkstoff verstoffwechselt wird.

Beispiele sind Antipyrine (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 CYP2C18, CYP3A4), Monoethylglycinexylidid/MEGX (CYP3A, CYP1A2), Indocyaningrün, Coffein (CYP1A2) oder Galactose. Die Ergebnisse von Antipyrin, Koffein und MEGX korrelieren dabei linear mit dem Child-Pugh Score. Von der EMEA wird eine Kombination des Child-Pugh Scores und exogenen Markern mit geringer hepatischer Extraktionsrate (Antipyrin, Galactose) oder hoher hepatischer Extraktionsrate (Indocyaningrün, MEGX) empfohlen, um Funktionsstörung in Studien zur Pharmakokinetik bei Leberinsuffizienzen zu quantifizieren. (45) (46) (47)

1.6 Pharmakokinetische und -dynamische Aspekte hepatischer Erkrankungen

Eine Leberinsuffizienz kann aufgrund der vielfältigen Aufgaben des Organs zu verschiedensten pharmakologischen Änderungen führen. Änderungen der Pharmakodynamik sind großteils durch die verschlechterte Syntheseleistung der geschädigten Leber bedingt. Für die Dosierung wichtige Faktoren sind auf Seite des Wirkstoffes der Q_0 -Wert (extrarenal eliminiertes Anteil), die Plasmaproteinbindung, die Lipophilie sowie die hepatische Extraktionsrate und auf Seite der Leber der hepatische Blutfluss, die Enzymaktivität sowie der Zugang der Substanzen zu den Leberenzymen. Die hepatische Clearance (Cl_h) kann aus freiem Anteil (f_u), hepatischem Blutfluss (Q_h) und der intrinsischen Clearance (Cl_{int}) berechnet werden:

$$E_h = (f_u \times Cl_{int}) / (Q_h + f_u \times Cl_{int}) \Rightarrow Cl_h = Q_h \times E_h$$

(66)

Beachtet werden muss ebenfalls, dass klinisch relevante metabolische Veränderungen aufgrund einer veränderten Leberarchitektur erst in späten Stadien einer Lebererkrankung auftreten:

Tabelle 3: Metabolische Veränderungen bei Lebererkrankungen (55)

asymptomatische chronische Lebererkrankung ohne Zirrhose	keine Veränderung des Metabolismus
schwere chronische Lebererkrankung ohne Zirrhose (schwere Hepatitis)	Metabolismus könnte verändert sein
kompensierte Zirrhose mit normaler Synthesefunktion	veränderter Metabolismus
dekompensierte Zirrhose und verschlechterte Syntheseleistung (Aszites, Enzephalopathie)	stark veränderter Metabolismus und pharmakodynamische Bedingungen

Eine Anpassung der Dosis ist grundsätzlich dann nötig wenn es, aufgrund der verminderten Clearance, zu einer Verdopplung oder einem noch größeren Anstieg der AUC kommt. (52)

1.6.1 Pharmakokinetik bei Lebererkrankungen

1.6.1.1 Arzneistoffe mit geringer extrarenaler Elimination ($Q_0 \leq 0.5$)

Der Q_0 -Wert

Der Q_0 -Wert beschreibt die bioverfügbare aktive Dosisfraktion die nicht über die Niere aus dem Organismus eliminiert wird. Wobei der Anteil der Niere an der Gesamtclearance substanzspezifisch ist. (11)

Bei Wirkstoffen, die hauptsächlich über die Niere aus dem Körper eliminiert werden, ist auf den ersten Blick keine Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörungen erforderlich. Zu beachten ist aber, dass Patienten mit Zirrhose häufig unter einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden - dies kann bis zum Hepatorenalen Syndrom führen. Die Kreatinin-Clearance kann durch das Vorliegen einer Leberzirrhose an Aussagekraft verlieren. Dies hängt mit dem gesenkten Serumkreatininspiegel,

aufgrund verminderte Muskelmasse und Kreatininsynthese, sowie einer erhöhten tubulären Kreatininsekretion zusammen. So wurde von Granneman et al. Nachgewiesen, dass die renale Clearance von Temafloxacin um 54% abnimmt, während die Kreatinin-Clearance nur um 17% sinkt. (93) Möglicherweise wäre die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mittels des Serum Cystatin- Wertes bei Zirrhosepatienten besser geeignet. (36) (45)

Daher ist bei Zirrhosepatienten bei der Verabreichung renal eliminierten Pharmaka die Bestimmung der renalen Funktion und gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich. Außerdem kann der Serumalbuminspiegel durch eine Zirrhose deutlich vermindert sein. Dies kann aufgrund der Vergrößerung des freien Anteils eine erhöhte renale Clearance oder aber ein gesteigertes Verteilungsvolumen für Arzneistoffe mit hoher Plasmaproteinbindung bedeuten.

1.6.1.2 Arzneistoffe mit hoher extrarenaler Elimination ($Q_0 \geq 0.5$)

Arzneistoffe mit hoher extrarenaler Eliminationsrate werden zu weniger als 50% durch die Nieren aus dem Körper eliminiert. Den größten Anteil an der Elimination dieser Pharmaka übernimmt häufig die Leber. Daher ist beim Vorliegen einer Leberinsuffizienz grundsätzlich von klinisch relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik auszugehen. (33) Zudem müssen die betroffenen Pharmaka in Arzneistoffe mit geringer, hoher oder mittlerer hepatischer Extraktionsrate unterteilt werden, da sich ihre orale Bioverfügbarkeit, Clearance und Halbwertszeit bei Zirrhose auf unterschiedliche Art und Weise ändern kann. Zu Beginn kann sowohl eine Reduktion der Initial-, als auch Erhaltungsdosen, entsprechend des pharmakokinetischen Profils und der Schwere der Erkrankung erforderlich sein. Danach kann die Dosis mit Blick auf Wirkung und Verträglichkeit langsam gesteigert werden. (11)

Der First-Pass-Effekt und hepatische Extraktionsrate

Der First-Pass-Effekt beschreibt jenen Anteil eines oral verabreichten Arzneistoffes der während der ersten Leberpassage metabolisiert wird und somit nicht den systemischen Kreislauf erreicht. Neben der Absorption im Gastrointestinaltrakt ist der First-Pass-Effekt die wichtigste Einflussgröße auf die orale Bioverfügbarkeit eines Medikaments. Ein hoher First-Pass-Effekt bedingt eine geringe Bioverfügbarkeit, die großen Schwankungen unterliegt. Durch die Wahl von Formulierungen die

nicht den Magen-Darm-Trakt passieren, kann er umgangen werden. Da die Bioverfügbarkeit auch von der Absorptionsrate und extrahepatischer Biotransformation beeinflusst wird, ist mit ihrer Hilfe nur eine Abschätzung der hepatischen Extraktionsrate (E_h) möglich. Alternativ kann sie auch mit Hilfe der systemischen Clearance (Cl), dem Q_0 -Wert und dem Blutfluss (Q_h) durch die Leber berechnet werden:

$$E_h = (Q_0 \times Cl) / Q_h$$

(66)

Arzneistoffe mit hoher hepatischer Extraktionsrate

HIGH-E Drugs ($E_h > 0.6$) haben eine geringe Bioverfügbarkeit und einen großen First-Pass-Effekt. Weniger als 40% einer oral verabreichten Dosis erreichen den systemischen Kreislauf. Die Metabolisierung ist vor allem vom Blutfluss durch die Leber abhängig, sie sind flusslimitiert. Weil die Durchblutung bei Leberzirrhose oder geriatrischen Patienten verringert sein kann oder durch einen portosystemischen Shunt nur ein Bruchteil des Arzneistoffes zu den Leberenzymen gelangt, ist bei oral verabreichten Medikamenten ein Anstieg der Bioverfügbarkeit auf über 90% möglich. (36) (45) Zum Beispiel steigt die orale Bioverfügbarkeit von Clomethiazol von 10% bei Gesunden, auf 100% bei Zirrhosepatienten. (57)

Daher ist bei oraler Verabreichung von Arzneistoffen mit hoher hepatischer Extraktionsrate zu Beginn eine Anpassung, sowohl der Initial- als auch der Erhaltungsdosen, auf 10-50% der Norm zu empfehlen. Auch die Anpassung einer Einzeldosis kann erforderlich sein. (29) Die Reduktion ist schwer vorherzusagen da weder das Ausmaß eines portosystemischen Shunts noch die Reduktion der Leberdurchblutung eines Patienten genau bestimmbar sind. Als konservative Annahme gilt, dass die orale Bioverfügbarkeit bei Zirrhose 100% beträgt. Die Anpassung kann so nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Angepasste Dosis} = (\text{Normdosis} \times \text{Bioverfügbarkeit}) / 100$$

Bei der intravenösen Verabreichung eines Medikaments mit hoher hepatischer Extraktionsrate besteht aufgrund der Umgehung des First-Pass Effektes kein Anlass die Initialdosis zu vermindern. Nur die Erhaltungsdosen müssen reduziert werden. (36)

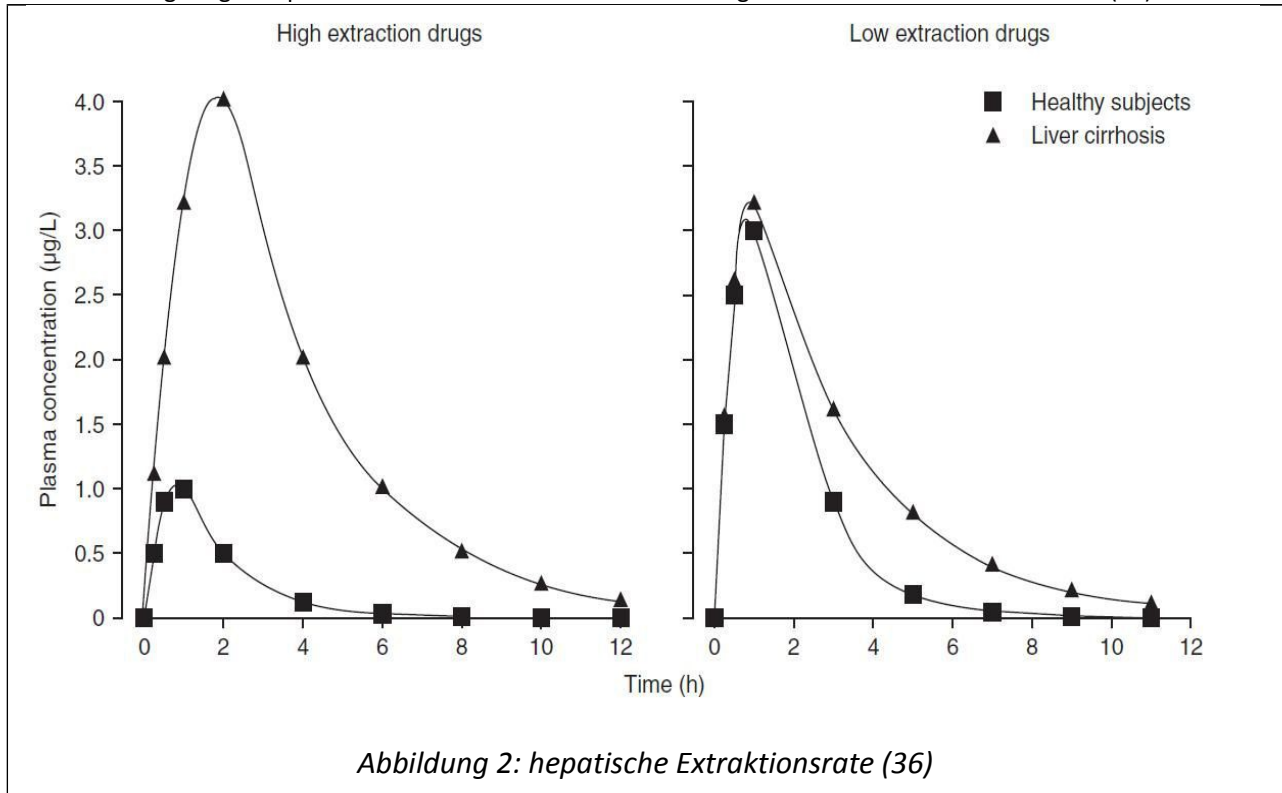
Arzneistoffe mit geringer hepatischer Extraktionsrate

Auf der anderen Seite stehen LOW-E Drugs mit einer geringen Extraktionsrate ($E_h < 0.3$), die zu unter 30% während der ersten Leberpassage metabolisiert werden und deren orale Bioverfügbarkeit über 70% beträgt. Ihre Metabolisierungsrate hängt nicht von der hepatischen Durchblutung, sondern vor allem von der Enzymaktivität ab. Sie sind kapazitätslimitiert. Weder Leberzirrhose, noch portosystemische Shunts verändern die orale Bioverfügbarkeit in klinisch relevanter Weise und die Gefahr einer Überdosierung fällt geringer aus. Aufgrund einer verringerten Hepatozytenzahl und Enzymaktivität kann es aber zu einem verminderten Clearance und einer verlängerten Halbwertszeit kommen. Bei Dauertherapie ist daher eine Akkumulation des Arzneistoffes möglich. (11)

Initial kann eine unveränderte Dosis gegeben werden, die Erhaltungsdosen sollten zunächst in Abhängigkeit von der Schwere der Lebererkrankung auf 25-50% reduziert oder das Dosisintervall verlängert werden. Danach kann in Abhängigkeit von klinischen Effekten wieder auftitriert werden. Einzeldosen können beibehalten werden. (29) (34) Leider ist es auch bei LOW-E Drugs nicht möglich die Änderungen ihrer Pharmakokinetik exakt vorherzusagen. Es wurde aber bewiesen, dass die Reduktion der Enzymaktivität mit dem Child-Pugh Score korreliert. Trotzdem muss beachtet werden dass auch hier wieder große interindividuelle Schwankungen vorliegen können und die Phase II Aktivität weniger betroffen zu sein scheint als die der Phase I. (36)

Zusätzlich muss bei kapazitätslimitierten Stoffen auch auf das Ausmaß der Plasmaproteinbindung geachtet werden. Bei Zirrhosepatienten liegt ein erniedrigter Albuminspiegel sowie eine vergrößerte Fraktion an geschädigtem Albumin vor (15). Für Pharmaka mit einer Plasmaeiweißbindung von über 90% bedeutet dies eine Steigerung des freien und wirksamen Anteils. Eine Erhöhung der Clearance ist trotz Leberzirrhose möglich, da der Zugang zu den Leberenzymen verbessert ist. Dies gilt aber nur wenn die gesamte Arzneistoffkonzentration bestehend aus gebundenem und ungebundenem Anteil betrachtet wird. Will man hier die Dosierung aufgrund des Serumspiegels anpassen muss der ungebundene Anteil bestimmt werden. (11) (36)

Bei Arzneistoffen mit hoher hepatischer Extraktionsrate (links) kann es zu einer deutlichen Vergrößerung der Bioverfügbarkeit kommen, während sie bei Stoffen mit geringer hepatischer Extraktionsrate (rechts) nur wenig verändert ist. Die Halbwertszeit ist in beiden Fällen verlängert. Daher kann bei Stoffen mit hoher hepatischer Extraktionsrate eine Anpassung einer Einzeldosis und von Initial- sowie Erhaltungsdosen notwendig sein, während bei Pharmaka mit geringer hepatischer Extraktionsrate nur die Erhaltungsdosen reduziert werden sollten. (36)



Arzneistoffe mit mittlerer hepatischer Extraktionsrate

INTERMEDIATE-E Drugs ($E_h = 0.3 - 0.6$) haben eine orale Bioverfügbarkeit zwischen 70% und 40%. Die hepatische Clearance dieser Stoffe wird sowohl von der Leberdurchblutung als auch vom freien Arzneistoffanteil sowie der Enzymaktivität beeinflusst. (45)

Der Effekt einer verminderten Leberdurchblutung oder eines portosystemischen Shunts ist weniger stark ausgeprägt als bei Stoffen mit hoher hepatischer Extraktionsrate. Ihre Initialdosis sollte bei Lebererkrankungen im niedrigen Normalbereich liegen oder geringfügig verringert werden, die Erhaltungsdosen müssen auf 25-50% reduziert sein. (36)

Tabelle 4: Pharmakokinetische Veränderungen bei Leberinsuffizienz (11) (29) (36) (45)

Arzneistoff- eigenschaften	LOW-E ($E_h < 0.3$) geringe Proteinbindung (<90%)	LOW-E ($E_h < 0.3$) hohe Proteinbindung (>90%)	INTERMEDIATE-E ($E_h = 0.3 - 0.6$)	HIGH-E ($E_h > 0.6$)
orale Bioverfüg- barkeit	hoch (> 70%)	hoch (>70%)	mittel (40-70%)	gering (<40%)
Effekt einer Leberinsuffizienz				
Änderungen in der Pharmako- kinetik	Bioverfügbarkeit↔	Bioverfügbarkeit↔	Bioverfügbarkeit↑ (meist gering)	Bioverfügbarkeit↑↑
	Clearance↓	Clearance↓/↑	Clearance↓	Clearance↓
	Halbwertszeit↑	Halbwertszeit↓/↑	Halbwertszeit↑	Halbwertszeit↑
		freier Anteil↑ Verteilungsvol↑		große Auswirkung verringertes Durchblutung (Alter, portosystemische Shunts)
Dosis oral	Initial: normal	Initial: normal	Initial: reduzierte bzw. geringe Normdosis	Initial: 10-50%
	Erhaltung: 50-25%	Erhaltung: 50-25%	Erhaltung: 50-25%	Erhaltung: 10-50%
Dosis i. v.	Initial: normal	Initial: normal	Initial: normal	Initial: normal
	Erhaltung: 50-25%	Erhaltung: 50-25%	Erhaltung: 50-25%	Erhaltung: 50-25%
Beispiele				
	Bromazepam Citalopram Carbamazepin Theophyllin	Diazepam Valproinsäure Clindamycin Phenprocoumon	Midazolam Amitryptilin Ciprofloxacin Erythromycin	Sertralin Morphin Metoprolol Propranolol Verapamil Diltiazem Nifedipin Levodopa

1.6.1.3 Arzneistoffe mit hoher biliärer Exkretion

Arzneistoffe werden vor allem renal oder biliär ausgeschieden. Meist werden sie zuvor in inaktive Metaboliten biotransformiert. Ist dies nicht der Fall und der unveränderte Arzneistoff oder bioaktive, toxische Stoffwechselprodukte werden durch Exkretion über die Leber und Galle ausgeschieden, können sie bei vermindertem Gallenfluss akkumulieren oder die Leber durch Rückstau schädigen (29). So wurde nachgewiesen, dass die Ausscheidung von Antibiotika wie Ampicillin, Piperacillin, Clinadamycin, Ciprofloxacin sowie einigen Cephalosporinen bei Patienten mit Schädigungen der Gallengänge deutlich verringert ist. (45)

1.6.1.4 Lipophile oder hydrophile Arzneistoffe

Ein verminderter Gallenfluss kann bei schlecht resorbierten lipophilen Arzneistoffen eine deutlich verminderte oder verlangsamte Resorption und somit eine geringere Bioverfügbarkeit hervorrufen. Für hydrophile Stoffe hingegen erhöht sich beim Vorliegen eines Aszites das Verteilungsvolumen. Ihre Initialdosierung muss gegebenenfalls höher ausfallen.

Da wasserlösliche Stoffe oft renal ausgeschieden werden, muss auch auf die Reduktion der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden. Da Aszites sowie Ödeme eine Vergrößerung des Verteilungsvolumens hydrophiler Pharmaka bedeuten können, ist eine Verlängerung der Halbwertszeit möglich. So wurde zum Beispiel für Furosemid sowie die Antibiotika Ceftazidim und Cefeprozil eine Verminderung der Ausscheidungsgeschwindigkeit nachgewiesen. Dennoch ist der Einfluss von Aszites oder Ödeme auf die Halbwertszeit meist nur von geringem Ausmaß. (36)

1.6.2 Pharmakodynamik bei Lebererkrankungen

Die Änderungen in der Pharmakodynamik bedeuten, dass besonderes Augenmerk auf das Wirkungsprofil und die unerwünschten Wirkungen der bei Lebererkrankungen verabreichten Arzneistoffe gelegt werden muss. Oft kommen diese unerwünschten Wirkungen durch die verminderte Syntheseleistung der Leber zustande: (29) (36) (45) (52)

Die Wirksamkeit von β -Blockern ist beim Vorliegen einer Zirrhose reduziert. Es wird angenommen, dass diese Verminderung mit einer gesenkten Rezeptorkonzentration in Zusammenhang steht. Oft hat dies aber keinen Einfluss auf die Wirkung der β -Blocker im Patienten, da es durch eine Lebererkrankung gleichzeitig zu einer erhöhten Serumkonzentration kommen kann.

Die Blutungsneigung der durch Leberzirrhose ausgelösten Krampfadern in Speiseröhre und Magen kann durch nicht selektive COX-Hemmer oder andere Stoffe die GIT-Ulzerationen verursachen verstärkt werden. Bei der Verabreichung von Antikoagulanzen wie Cumarinen wird die Wirkung aufgrund der verringerten Synthese von Gerinnungsfaktoren verstärkt und es kommt zu einer erhöhten Gefahr von Blutungen. Daher ist bei allen Arzneistoffen, welche zu einer Steigerung der Blutungsgefahr beitragen, besondere Vorsicht geboten.

Patienten mit hepatischer Enzephalopathie reagieren sensibel auf zentral dämpfende Stoffe wie Benzodiazepine oder Opiate. Es kommt zu einer verstärkten Sedierung. Durch die Verabreichung von Diuretika kann aufgrund einer daraus resultierenden Hyponatriämie eine hepatische Enzephalopathie verstärkt oder gar ausgelöst werden. Auch der Einsatz von Arzneistoffen, die Obstipation hervorrufen können, sollte bei hepatischer Enzephalopathie vermieden werden.

Schleifendiuretika weisen zudem bei Zirrhose eine verringerte natriuretische Potenz auf. Da durch die verminderte hepatische Elimination eine erhöhte Konzentration in den Nieren erreicht wird, kann der verringerte Effekt oft maskiert sein.

Ödeme oder Aszites können durch NSAR oder Glucocorticoide ausgelöst werden. Zirrhatische Patienten sind empfindlicher für die nephrotoxische Wirkung der NSAR. Beim Vorliegen von Aszites

oder Ödemen kann das Nierenversagen beschleunigt werden. Insgesamt sollte man vorsichtig mit Arzneistoffen, die Krämpfe auslösen oder nephrotoxisch wirken umgehen. Eine weitere Gefahrenquelle stellen Arzneimittel dar, die die Bildung von Gallensteinen fördern. Bei Ikterus sollten Pharmaka, zu deren Nebenwirkung Juckreiz gehört mit Bedacht eingesetzt werden.

Protonenpumpenhemmer wie Pantoprazol oder Esomeprazol, stehen im Verdacht, bei Leberzirrhose mit Aszites vermehrt spontane bakterielle Peritonitis oder Infektionen mit anderen Keimen wie *Clostridium difficile* auszulösen.

2 Problemstellung

Die Leber stellt das zentrale Organ der Biotransformation dar und hat daher einen großen Anteil an der Elimination und Exkretion vieler Pharmaka aus dem menschlichen Körper. Da die Leber ein gut alterndes Organ ist, sagt das Alter wenig über den Funktionsverlust oder das Vorliegen von hepatischen Erkrankungen aus. Des Weiteren treten Veränderungen erst in späten Stadien der Lebererkrankung auf. Kommt es jedoch zu einer dramatischen Verschlechterung der Leberleistung, kann dies aufgrund der vielfältigen Aufgaben der Leber zu pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Änderungen sowie zu weitreichenden Komplikationen führen.

Des Weiteren liegen keine endogenen Marker, vor um die nachlassende Biotransformationsleistung der Leber exakt zu quantifizieren. Aufgrund dessen, und da der Funktionsverlust nicht linear verläuft, sind die veränderten metabolischen Bedingungen bei Leberinsuffizienz nur schwer abschätzbar. Problematisch kann dies in der Geriatrie, vor allem aufgrund von Multimorbidität und der Verabreichung einer großen Anzahl an unterschiedlichen Pharmaka sein. So müssen die pharmakokinetischen Parameter der Arzneistoffe und die veränderten pharmakologischen Bedingungen im Körper bei schweren Lebererkrankungen genau bekannt sein, um eine gefahrlose Verabreichung zu gewährleisten. Ausgehend von einer vorsichtigen Dosierung kann dann aufgrund der Wirkungen und Nebenwirkungen sowie, wenn möglich, der Bestimmung des Serumspiegels die entsprechende Dosierung für den Patienten gefunden werden.

In dieser, im Krankenhaus Hietzing mit neurologischem Zentrum Rosenhügel durchgeführten, Arbeit sollen die Stoffeigenschaften von in der Geriatrie häufig verwendeten Pharmaka in Bezug auf ihre Leberrelevanz diskutiert werden. So soll ein Beitrag dazu geleistet werden das Nebenwirkungsrisiko bei der Verabreichung von Arzneistoffen an geriatrische Patienten zu minimieren und Leberschädigungen durch Arzneistoffe zu vermeiden.

3 Material und Methodik

Die 33 meistverordneten Arzneistoffe der Entlassungsmedikation, unabhängig von Dosis und Einnahmefrequenz, aus einer retrospektiven Analyse der Medikation von 100 geriatrischen Patienten der Akutgeriatrie des Krankenhauses Hietzing und NZR wurden mit Blick auf ihre bei Leberinsuffizienz relevanten pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften, nach einem von Prof. Dr. Dorothee Dartsch erarbeiteten Vorschlag in die „Checkliste Leberinsuffizienz“ übertragen. (29) (71) (88)

Die Datenerhebung erfolgte dazu zu einem großen Teil mit Hilfe diverser Fachinformationen von Medis des Krankenhauses Hietzing mit neurologischem Zentrum Rosenhügel, www.kompendium.ch dailymed.nlm.nih.gov sowie mit www.livertox.nih.gov (Hepatotoxizität) http://www.kardiolog.ch/CYP450_2J5I.html (Enzymatischer Abbau) www.dosing.de (Q₀-Werte) und den Arzneistoffprofilen (72) (73) (74) (75) (76) (77) (84) Die Verwendung anderer Quellen wurde gesondert vermerkt.

Danach wurden diese Daten mit den pharmakokinetischen und- dynamischen Veränderungen bei hepatischen Erkrankungen und geriatrischen Patienten abgeglichen und eine tabellarische Erfassung ihres Risikopotentials für Wechselwirkungen oder Dosierungsfehler bei der Verabreichung von Einzel-, Initial oder Erhaltungsdosen konnte vorgenommen werden. Außerdem sollten, für jeden dieser 33 Arzneistoffe, mittels Literaturrecherche Vorschläge zur Verabreichung und Anwendung bei hepatischen Erkrankungen erarbeitet werden.

Zuletzt wurden, mit Hilfe der Stabstelle für Risk-Management des Krankenhauses Hietzing, Schemata zur Erleichterung der Risikoabschätzung und -verminderung bei der Verabreichung von Arzneistoffen bei Lebererkrankungen und veränderter hepatischer Leistung sowie dem Auftreten von hepatotoxischen Reaktionen auf Basis der Kompetenzhierarchie im Krankenhaus entwickelt.

Mit Hilfe von Fallbeispielen sollen die komplexen Überlegungen veranschaulicht werden, die erforderlich sind um eine effektive und sichere Therapie bei schweren chronischen hepatischen Erkrankungen zu erreichen oder um hepatotoxische Reaktionen zu erkennen.

3.1 Checkliste Leberinsuffizienz

Arzneimittelinformation

Wirkstoff:

Pharmakokinetik:

Tabelle 5: Checkliste Leberinsuffizienz (29) (71)

Absorption	[Lipophilie -> Absorption durch Cholestase verändert]
Distribution	[Verteilung in Wasser und Fettgewebe, Proteinbindung, Verdrängung durch Bilirubin]
Metabolismus	[Hepatisch eliminiertes Anteil, Extraktionsrate/First Pass-Effekt, Metabolisierung durch CYPs, Pro-Drug/aktive Metaboliten]
Exkretion	[Biliäre Exkretion, alternative Eliminationswege, enterohepatischer Kreislauf]

UAW:

(Wichtig: Sedierung, Obstipation, GIT-Ulzeration, Gerinnungshemmung, Thrombozytenhemmung, Einfluss auf Wasser oder Elektrolythaushalt, Cholelithiasis, Nephrotoxizität, Krampfneigung)

Hepatotoxizität:

Arzneimittelinteraktionen, Alter des Patienten, Nierenfunktion, Kontraindikationen:

Empfehlung:

(29) (71)

3.2 Die 33 häufigsten Arzneistoffe der Entlassungsmedikation

Tabelle 6: Die 33 in der retrospektiven Analyse von 100 geriatrischen Entlassungsmedikationen meistverordneten Substanzen (88)

Colecalciferol	60x	Levothyroxin	19x	Metoprolol	8x
Pantoprazol	42x	Calciumsalze p.o.	18x	Paracetamol	8x
Acetylsalicylsäure	39x	Spironolacton	16x	Zolpidem	8x
Lisinopril	36x	Trazodon	14x	Esomeprazol	7x
Bisoprolol	30x	Enalapril	12x	Hydromorphon	7x
Metamizol	29x	Levodopa	12x	Kaliumchlorid p.o.	7x
Furosemid	27x	Quetiapin	12x	Risperidon	7x
Mirtazapin	26x	Escitalopram	11x	Enoxaparin	6x
Rivastigmin	25x	Amlodipin	9x	Insulin	6x
PEG plus Elektrolyte	24x	Clopidogrel	9x	Phenprocoumon	6x
Folsäure	22x	Benserazid	8x	Valsartan	6x

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Fallbeispiele

Für folgende Fallbeispiele gilt:

Um die Privatsphäre der Patienten zu schützen und Rückschlüsse auf die hausinterne Präperatelliste des Krankenhauses Hietzing mit neurologischen Zentrum Rosenhügel zu vermeiden wurden patientenbezogene Daten der Kasuistik anonymisiert bearbeitet, in der Schilderung verfremdet und die Angaben der Herstellerwahl willkürlich gewählt. Da jeder Patient und seine Therapie individuell betrachtet werden müssen, lassen diese Einzelfallschilderungen nur bedingt Rückschlüsse auf allgemeine Gesetzmäßigkeiten zu.

4.1.1 Zirrhosepatientin

Patientin (82a, 60kg) wurde aufgrund einer Verschlechterung der seit Jahren bestehenden Beinödeme, ausgelöst durch chronische venöse Insuffizienz und Dyspnoe in Behandlung genommen.

Diagnosen bei Aufnahme:

- Rechtsherzinsuffizienz, höhergradige Trikuspidalinsuffizienz, mittelgradige Mitralinsuffizienz
- Vorhofflimmern
- pulmonale Hypertonie
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Zirrhose/Hepatitis/Aszites
- Hyponatriämie, Hyperkaliämie
- Dysurie (2 Wochen)
- in der Vergangenheit wurden ein Weichteil- bzw. Leiomyosarkom entfernt
- orale Antikoagulantien mussten bei früheren Therapien (2x) aufgrund von GIT-Blutungen abgesetzt werden

Aufgrund der Werte für Bilirubin, Kreatinin und INR konnte eine MELD-Score von 16 berechnet werden => leichte bis mittlere Leberinsuffizienz. Die Berechnung des Child-Pugh-Scores war aufgrund fehlender Werte nicht möglich.

Tabelle 7: Medikation Fallbeispiel 1 (52) (55) (72) (77) (84)

Spezialität	Wirkstoff	Pharmakokinetik	Kommentar in Hinblick auf Leberimplikationen
Seretide®	Salmeterol/Fluticason		
Berodual®	Fenoterol/Ipratropium		
Pantoloc®	Pantoprazol	LOW-E	Dosisanpassung ist bei Leberinsuffizienz nicht empfohlen, erhöhtes Risiko für spontane bakterielle Peritonitis bei Zirrhose
Concor®	Bisoprolol	$Q_0=0.5$	zu gleichen Teilen über Leber und Niere eliminiert => bei leichten bis mittleren Leberinsuffizienzen keine Dosisanpassung, dennoch 10mg/d (wie bei schwerer Niereninsuffizienz) nicht überschreiten
Revatio®	Sildenafil	INTERMEDIATE-E	bei Patienten mit leichter – mittlerer Leberzirrhose Dosisanpassung Initial nicht erforderlich => bei schlechter Verträglichkeit Nutzen-Risiko-Bewertung Dosisreduktion auf 20mg 2x täglich; KI: schwere Leberinsuffizienz
Folsan®	Folsäure	Pro-Drug	Biotransformation und Speicherung in Leber => verminderte Plasmaspiegel denkbar
Molaxole®	PEG plus Elektrolyte	keine Resorption	Nettoverlust oder –gewinn von Elektrolyten oder Wasser möglich => auf Elektrolytverschiebungen achten
Legalon®	Extractum fructus silybi mariani		Hemmung von CYP3A4/5/7 => verlangsamter Abbau von Sildenafil möglich
Lasix®	Furosemid	$Q_0<0.5$	verlangsamte Resorption und verminderte natriuretische Potenz bei Zirrhose; keine Metabolisierung => Dosis an Nierenfunktion anpassen, erhebliche biliäre Ausscheidung, => Akkumulation bei Cholestase möglich; Hypokaliämie, Hyponatriämie, Alkalose und Hypovolämie und renale Dysfunktion können entstehen; KI bei schwerer Leberinsuffizienz sowie komatösen und präkomatösen Zuständen

Fortsetzung Tabelle 7: Medikation Fallbeispiel 1 (52) (55) (72) (77) (84)

Spezialität	Wirkstoff	Pharmakokinetik	Kommentar in Hinblick auf Leberimplikationen
Furospirobene®	Spironolacton/Furosemid	Spironolacton => LOW-E	Spironolacton: Leberzirrhose/Aszites => Steady State später erreicht; UAW: metabol. Azidose, Hyperkaliämie, Thrombozytopenie, hepatische Enzephalopathie
Resonium®	Na-Polystyrensulfat		KI: Serumkaliumspiegel < 5 mmol/l
Hydal®	Hydromorphon	HIGH-E	bei Zirrhose schon in niedrigen Dosen eine ausreichende Wirkung möglich => Reduktion der Initial- und Erhaltungsdosen auf 10-50% und langsame Titration, Anwendungsbeschränkung auf 1mg oral alle 4h, Auslösung von Muskelkrämpfen, spastischer Obstipation und hepatischer Enzephalopathie möglich => KI bei komatösen Zuständen bzw. Vermeidung bei Personen mit Enzephalopathie
Lovenox®	Enoxaparin	Q_0 -Wert = 0.23	KI: schwere Leberinsuffizienz, hämorrhagischen Diathese, Blutungen im GIT und Zuständen mit erhöhter Gefahr für Blutungen
Mexalen® (1x)	Paracetamol	LOW-E + hepatotox Metabolit	Paracetamol wird trotz Bildung hepatotoxischer Metaboliten als First-Line-Analgetikum bei Leberzirrhose gesehen. 3-4g/d bei Kurzzeitanwendung gelten als unbedenklich. Vorsicht aufgrund möglicher Nephrotoxizität.

Conclusio zum Fall:

Der Fall zeigt sehr gut die schwierigen therapeutischen Abwägungen zwischen erwünschten Effekten und unerwünschten Wirkungen (Blutungen, Enzephalopathie), die bei Leberzirrhose getroffen werden müssen.

- Hydromorphon wird zur Schmerzbehandlung eingesetzt, da es ein HIGH-E Drug ist, muss bei Leberinsuffizienz vorsichtig dosiert werden.
- Paracetamol wird trotz der Bildung von toxischen Metaboliten bei Lebererkrankungen gut vertragen, muss aber in geringen Dosen angewandt werden.
- Bei Furosemid ist aufgrund der Zirrhose keine Dosisreduktion nötig, jedoch muss auf die

Funktion der Niere geachtet und gegebenenfalls angepasst werden. Sowohl Resorption als auch natriuretische Wirkung können vermindert sein.

- Bisoprolol wird zu gleichen Teilen durch Leber und Niere eliminiert, eine Anpassung ist daher weder bei Leber-, noch bei Niereninsuffizienz empfohlen. Möglicherweise kann aber die Wirksamkeit bei Leberzirrhose aufgrund einer verringerten Konzentration der β -Rezeptoren vermindert sein.
- Hydromorphon, Spironolacton und Furosemid können eine hepatische Enzephalopathie auslösen oder verstärken.
- Enoxaparin wurde aufgrund des VHF und der Herzinsuffizienz verschrieben. Generell ist der Einsatz von blutungsfördernden Stoffen wie Enoxaparin bei Zirrhosepatienten problematisch, da es kommt zu einer Verstärkung ihrer Wirkung kommen kann. Daher muss nach der Verabreichung ein enges Monitoring der Patientin erfolgen.

4.1.2 Mögliche hepatotoxische Reaktion

Patientin (82a, 65kg) wurde wegen einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes in das Krankenhaus eingeliefert.

Diagnosen bei Aufnahme:

- arterielle Hypertonie
- ventrikuläre Tachyarrhythmie
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) 2.Grades
- anamnestischer Verdacht auf möglichen chronischen Alkoholkonsum, von Patientin nicht bestätigt

Nach 3 Wochen stationärem Aufenthalt kam es plötzlich zu einem Ansteigen der Serumenzyme und einem deutlich sichtbaren Ikterus. Der Verdacht als möglichen Auslöser fiel auf eine sekundär sklerosierende Cholangitis.

Tabelle 8: Medikation Fallbeispiel 2 (72) (75) (77) (84)

Spezialität	Wirkstoff	Pharmakokinetik	Hepatotoxizität
Xanor®	Alprazolam	Reduziert Dosis bei älteren Patienten oder Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen Initial: 0.25mg 2x-3x/d Erhaltung: 0.75mg/d => maximal 1.25mg/d auf mehrere Einzelgaben aufgeteilt	Alprazolam wurde einer raren Rate von ALT-Erhöhrungen in Verbindung gebracht. Klinisch relevante Leberschädigungen sind extrem rar. Akute, milde bis moderate Leberschädigungen haben eine Latenzzeit von einigen Wochen und sind cholestatisch oder gemischt. Nach Absetzung schnelle Erholung.
Dependex®	Naltrexon	hoher First-Pass Effekt (keine Beteiligung der CYPs) => Berichte über 5-10x erhöhte Plasmakonzentration	Naltrexon führt in 0-50% der Fälle zu Erhöhungen der Leberenzyme, wird aber oft bei Patienten angewandt die ein hohes Risiko für Enzymerhöhungen haben. 3fache Werte treten bei rund 1% der Patienten auf. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass die ALT-Erhöhrungen der bei Placebothherapie entsprechen. Erhöhungen sind oft mild und selbstlimitierend und bilden sich von selbst wieder zurück. Keine eindeutige direkte Verbindung mit klinisch relevanten Leberschädigungen. Möglicherweise dosisabhängige Hepatotoxizität.
Concor®	Bisoprolol	Q_0 -Wert = 0.5 => gleichmäßige Elimination über Niere und Leber	Geringe Rate von milden Serumamino-transferaseerhöhungen und keine klinisch relevanten Leberschädigungen. Daher sehr geringe bzw. keine Hepatotoxizität durch Bisoprolol.
Euthyrox®	Levothyroxin	Pro-Drug	keine UAW in therapeutischen Dosen, bei Überdosierung sind gesteigerte Leberenzyme möglich
Lisinopril „1A Pharma“®	Lisinopril	hauptsächlich renale Elimination => Anpassung an Nierenfunktion	Geringe Rate von Serumenzymserhöhungen, nicht höher als bei Placebo. Klinisch relevante, meist hepatozelluläre, Leberschäden ebenfalls rar. Dennoch gibt es Berichte über akutes Leberversagen und Tod. Sehr selten Entwicklung einer Cholestase mit Ikterus, Lebernekrose und Tod.

Fortsetzung Tabelle 8: Medikation Fallbeispiel 2 (72) (75) (77) (84)

Spezialität	Wirkstoff	Pharmakokinetik	Hepatotoxizität
Rytmonorma®	Propafenon	Metabolisierung in Leber => hoher First-Pass-Effekt bei Leberinsuffizienz kann Reduktion auf bis zu 20% notwendig sein, bei >65a Therapie einschleichend beginnen	Geringe Rate von Serumenzym erhöhungen. Geringe Rate von klinisch relevanten Leberschäden => cholestatisch => Ikterus (kann 1-3 Monate anhalten), Pruritis (2-8 Wochen nach Verabreichung) Akute cholestatische Hepatitis möglich.
Budo-San®	Budesonid	KI bei Leberzirrhose (gesteigerte Systemische Verfügbarkeit)	
Cipralex®	Escitalopram	Bei Zirrhose in den ersten beiden Behandlungswochen 5mg/d empfohlen => dann mit Blick auf Ansprechen und Nebenwirkungen auf höchstens 10mg/d steigern Bei schweren Leberinsuffizienzen besonders vorsichtige Dosistitration.	Abnorme Leberwerte treten bei unter 1% der Patienten auf. Rare Fälle von klinisch relevanten Schäden (cholestatisch oder hepatozellulär). Keine Fälle von akutem Leberversagen oder chronischen Schäden. Rückbildung häufig noch während der Therapie.
Nexium®	Esomeprazol	Keine Anpassung bei Leberinsuffizienz erforderlich, 20mg/d jedoch nicht überschreiten	ALT- Erhöhungen in weniger als 1% der Patienten, bilden sich oft von selbst zurück. Wenige Fälle von klinisch relevanten Leberschädigungen (oft hepatozellulär) mit kurzer Latenzperiode (1-4 Wochen) die sofortiges Absetzen erfordern. Danach vollständige Erholung.

Aufgrund des Verlaufes der Leberschädigung und der pharmakologischen Daten der Arzneistoffe wurde Esomeprazol abgesetzt, Lisinopril, Alprazolam und Budesonid vorsichtig reduziert und ein Stopp von Naltrexon vollzogen.

Es kam es zu einem raschen Abklingen des Ikterus und die Leberwerte der Patientin normalisierten sich wieder.

4.2 Schmerztherapie bei Leberzirrhose

Geriatrische Patienten leiden häufig an Schmerzen, jedoch ist die Analgetikatherapie bei Zirrhosepatienten problematisch. (91) Zum einen sind viele NSAR schlecht geeignet, da sie ein nephrotoxisches Potential besitzen, thrombozytenaggregationshemmend wirken oder Blutungen im Gastrointestinaltrakt auslösen können. Opiode wiederum wirken zentral dämpfend, können daher hepatische Enzephalopathien überdecken und unterliegen häufig einem großen First-Pass-Effekt, weshalb sie schwer zu dosieren sind.

Paracetamol (Acetaminophen) weist eine dosisabhängige Hepatotoxizität auf. Der toxische Metabolit N-Acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI) entsteht durch Biotransformation mittels CYP2E1 und wird durch Glucuronidation wieder abgebaut. Bei Leberzirrhose ist zwar die Clearance vermindert, jedoch kommt es zu keiner vermehrten Bildung von NAPQI. Die Dauertherapie mit Paracetamol in niedrigen Dosen wird als sicher angesehen. Paracetamol sollte als erstes Analgetikum bei zirrhatischen Patienten in Betracht gezogen werden. (52)

Opiode können eine hepatische Enzephalopathie auslösen oder fördern. Sie sollten daher bei Personen die an einer Enzephalopathie leiden oder litten, vermieden werden. Zudem unterliegen sie oft einem großen First-Pass-Metabolismus. Durch Biotransformation von Morphin, Codein und Oxycodon entstehen zudem bioaktive beziehungsweise toxische Metaboliten. Bei Morphin und Codein kann aufgrund verschlechterter Nierenleistung eine erhöhte Toxizität aktiver Metaboliten entstehen. Besser geeignet sind Tramadol, aufgrund seiner geringeren sedierenden und atemdepressiven Wirkung, oder Fentanyl und Hydromorphon, da durch deren Biotransformation keine aktiven Metaboliten entstehen. Dennoch müssen die Dosen gegenüber Personen ohne Lebererkrankung reduziert werden. (55)

NSAR werden häufig durch das CYP-System metabolisiert. Sie weisen eine idiosynkratische Hepatoxizität auf und die Verabreichung bei Zirrhosepatienten kann vermehrt zu Nierenschäden führen. Außerdem wirken sie thrombozytenaggregationshemmend und können Blutungen im GIT auslösen. Die Verträglichkeit bei leichten chronischen Leberstörungen ist möglicherweise gut, dennoch sollte die Schmerztherapie mit NSAR bei allen Patienten mit Zirrhose vermieden werden. (55)

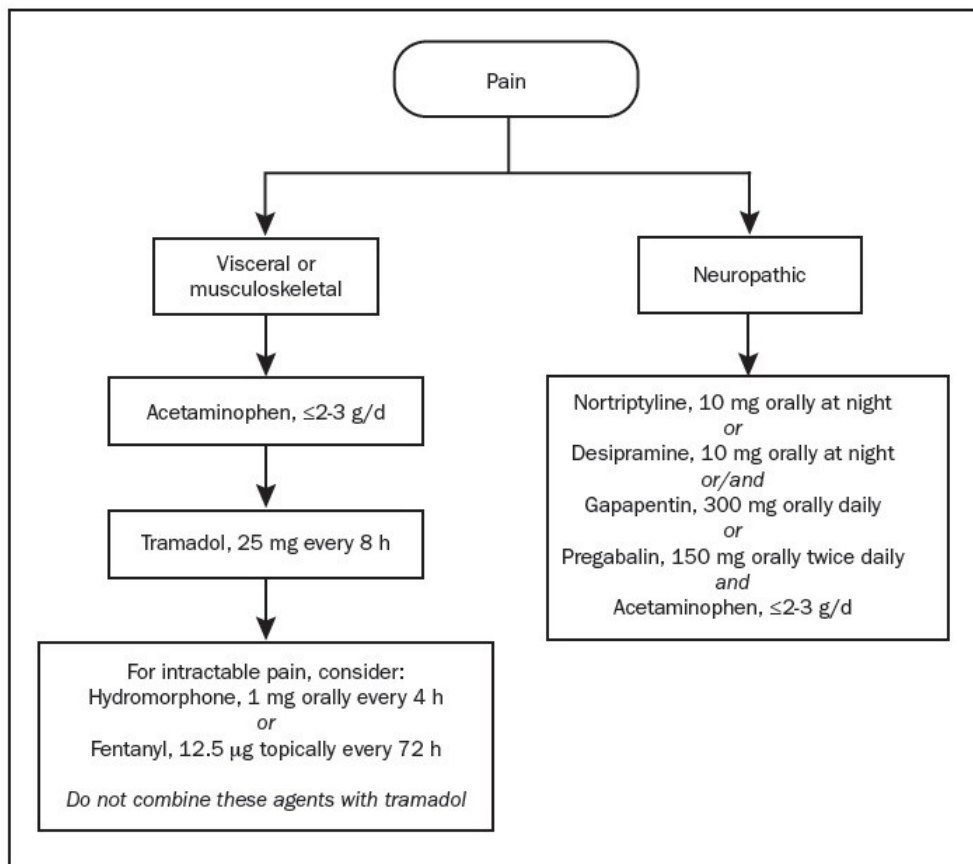


Abbildung 3: Schmerztherapie bei Leberzirrhose (55)

Neuropathische Schmerzen treten nicht selten auch bei Patienten mit Leberzirrhose auf. Die Behandlung kann mittels tricyclischer Antidepressiva erfolgen. Aufgrund des beträchtlichen First-Pass-Effekts und ihrer sedierenden Wirkung muss die Therapie mit niedrigen Dosen gestartet werden.

Weiters spielen Antikonvulsiva eine wichtige Rolle in der Therapie neuropathischer Schmerzen. Gabapentin sowie Pregabalin werden nicht hepatisch metabolisiert und können daher gut bei Lebererkrankungen eingesetzt werden. Die Dosis muss an die Nierenleistung angepasst werden. Probleme können durch Nebenwirkungen wie Sedierung, Nausea oder Schwindel auftreten. (55)

4.3 Risikominimierung zur Verabreichung von Arzneistoffen

Die Tabelle wurde erstellt, um auf Basis der kompetenzbasierten Hierarchie in der Klinik das Risiko für unerwünschte Wirkungen bei der Verabreichung von Arzneistoffen bei Lebererkrankungen zu minimieren. (89) Die Anwendung sollte erfolgen, wenn die Verabreichung von Arzneistoffen mit unzureichender Datenlage (klinische Studien, Herstellerinformationen) zur sicheren Verabreichung bei Leberinsuffizienz erforderlich ist.

Tabelle 9: Risikoabschätzung der Pharmakotherapie bei hepatischen Erkrankungen

Erkrankung	Lebererkrankungen ohne Zirrhose		diagnostizierte Zirrhose oder verringerte hepatische Durchblutung		
	asymptomatische chron. Erkrankung (z.b. NAFLD)	schwere chron. Erkrankung (Hepatitis)	Child-Pugh 1 => gut kompensiert	Child-Pugh 2	Child-Pugh 3 => dekompenziert
	0Pkt	1.5Pkt	3Pkt	3.5Pkt	5Pkt
Pharmakokinetik (Medis)	extrahepatischer Abbau oder hauptsächlich renale Elimination aktiver Stoffe 0.5Pkt	LOW-E 1.5Pkt	LOW-E, PPB>90% 2Pkt	INTERMEDIATE-E 3Pkt	HIGH-E bzw. Pro-Drug oder aktive Metaboliten 4Pkt
mögliche Wirkungen und UAW (Medis) eines/mehrere pro Box treffen zu => 3Pkt	Obstipation Juckreiz	Enzephalopathie Sedierung	Nieren-schädigung, Muskelkrämpfe	GIT-Blutungen, Thrombozyten-störungen,	Wasser- und Elektrolyt-haushalt, Enzephalopathie
Hepatotoxizität (Livertox)	↑Leberenzyme selbst bei Beibehaltung oft reversibel 0.5Pkt	↑Leberenzyme reversibel nach Absetzen 1Pkt		↑klinisch relevante akute Leberschäden 2Pkt	chronische Lebererkrankung akutes Leber-versagen möglich 3Pkt

Auswertung:

- <5 => aus hepatischer Sicht gut zur Verabreichung geeignet, bei renal eliminierten Arzneistoffen sorgfältige Kontrolle der Nierenfunktion erforderlich (insbesondere bei Zirrhose)
- 5-<7 => Rücksprache mit Facharzt und/oder Pharmazeut empfohlen
- 7-10 => Rücksprache mit Facharzt erforderlich, enge Überwachung
- >10 => strenge Nutzen-Risikoabwägung in Rücksprache mit Intensivmediziner und/oder Pharmazeut, enge Überwachung (Nebenwirkungen/Hepatotoxizität)

4.4 Hepatotoxizität

Anwendung der folgenden Vorgehensweise, wenn der Verdacht auf eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung besteht. Der Naranjo Scale wurde gewählt da er einfach und schnell in der Anwendung ist. Alternativ können M&V beziehungsweise RUCAM verwendet oder die Diagnose mittels Recherche in Fallberichten (zum Beispiel: <http://www.livertox.nih.gov/>) gestellt werden. Ziel ist es, mit Hilfe dieses Scores DILI schnell zu erkennen und rasch reagieren zu können. (89)

Tabelle 10: Naranjo Scale (83)

Fragen:	ja	nein	weiß nicht
1. Gibt es frühere schlüssige Berichte über diese Reaktion?	+1	0	0
2. Trat die UAW nach Verabreichung des Arzneistoffes auf?	+2	-1	0
3. Verminderte sich die UAW nach Absetzen des Arzneistoffes?	+1	0	0
4. Kam es zu einem erneuten Auftreten der UAW, als der Arzneistoff wieder verabreicht wurde?	+2	-1	0
5. Gibt es andere Ursachen welche die UAW auslösen können?	-1	+2	0
6. Trat die Reaktion bei Verabreichung eines Placebos wiederauf?	-1	+1	0
7. Wurde der Arzneistoff im Blut oder in anderen Körperflüssigkeiten in toxischen Konzentrationen nachgewiesen?	+1	0	0
8. War die Reaktion bei erhöhter Dosis ernster oder bei verringerter Dosis geringer?	+1	0	0
9. Wies der Patient ähnliche oder gleiche Reaktionen bei vorherigen Behandlungen mit denselben oder ähnlichen Arzneistoffen auf?	+1	0	0
10. Wurde die UAW durch objektive Beweise bestätigt?	+1	0	0

Auswertung:

- ≥ 9 Pkt => Reaktion **sicher** durch Arzneistoff verursacht. **(definite)**
- 5-8 Pkt => Reaktion **wahrscheinlich** durch Arzneistoff verursacht. **(probable)**
- 1-4 Pkt => Reaktion **möglicherweise** durch Arzneistoff verursacht. **(possible)**
- ≤ 0 Pkt => Verursachung durch Arzneistoff ist **zweifelhaft** **(doubtful)**

Nach Auswertung der in Frage kommenden Medikamente folgt die Abklärung des Schweregrades der Leberschädigung und des weiteren Vorgehens anhand folgender Tabelle.

Tabelle 11: Schweregrad der hepatotoxischen Reaktion (75)

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ALT	<1.25	1.25-2.5	>2.5-5	>5-10	>10
AST	<1.25	1.25-2.5	>2.5-5	>5-10	>10
AP	<1.25	1.25-2.5	>2.5-5	>5-10	>10
GGT	<1.25	1.25-2.5	>2.5-5	>5-10	>10
Bilirubin	normal	>1-1.5	>1.5-2.5	>2.5-5	>5

Die Werte der Tabelle müssen jeweils mit dem korrespondierenden oberen Grenzwert multipliziert und dann mit den im Patienten nachgewiesenen Werten abgeglichen werden.

Bei bereits vorliegender Lebererkrankung werden die Ergebnisse der Initialen Untersuchung (Baseline) mit den Werten der Tabelle abgeglichen => Grad 0 <1.25, Grad 1 = 1.25-2.5, Grad 2 = 2.6-3.5, Grad 3 = 3.6-5 und Grad 4 > 5 Mal die Baselinewerte. (75)

=> ein oder mehrere Grad 1 Werte => bei weiteren Kontrollen auf steigende Werte achten, klinische Symptome beachten, mittels Ergebnis des Naranjo Scales ermitteltes Medikament im Auge behalten

=> ein oder mehrere Grad 2 Werte => Rücksprache mit Facharzt und Ergebnissen aus Naranjo Scale über weiteres Vorgehen, Patienten eng überwachen (weitere Enzymsteigerungen, klinische Symptome)

=> ein oder mehrere Grad 3/4 Werte => möglicherweise bedrohlich Werte erreicht, sofortige Beratung mit Facharzt oder Intensivmediziner über Stopp, alternative Therapie und weiteres Vorgehen auf Basis des Naranjo Scales

4.5 Untersuchte Arzneistoffe

4.5.1 Pharmakologische Daten

4.5.1.1 Arzneistoffe mit problematischem Wirk- und Nebenwirkungsprofil bei Leberinsuffizienz

Die Arzneistoffe der folgenden Tabelle können bei Leberinsuffizienz auftretende Komplikationen entweder auslösen oder verstärken. Problematisch sind hierbei vor allem Nebenwirkungen wie Verlängerung der Blutungszeit, gastrointestinale Blutungen, Sedierung, Elektrolytverschiebungen, Muskelkrämpfe, Nierenschädigung, Obstipation und Juckreiz. (siehe Kapitel 1.6.2)

Tabelle 12: Arzneistoffe mit problematischem Wirk- und Nebenwirkungsprofil bei Leberinsuffizienz (29) (36) (45) (52) (72) (77)

Häufigkeit der Reaktionen nach Fachinformation: Sehr häufig: ≥ 1 von 10, Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$, Gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$, Selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$, Sehr selten: $< 1/10.000$, nicht bekannt

Arzneistoff	mögliche Effekte mit Relevanz bei Leberinsuffizienz
Acetylsalicylsäure (NSAR)	verstärkte Blutungsneigung von Krampfadern im GIT, verlängerte Blutungszeit, selten Nephrotoxizität (bei Lebererkrankungen erhöht)
Bisoprolol (β -Blocker)	verminderte Wirksamkeit (Abnahme der β -Rezeptorenkonzentration), häufig Obstipation, gelegentlich Muskelkrämpfe, sehr selten Psoriasis
Clopidogrel (Thrombozytenaggregationshemmer)	Blutungen, häufig GIT-Blutungen, gelegentlich verlängerte Blutungszeit, Thrombozytopenie (sehr selten schwere), Juckreiz, Obstipation; sehr selten Glomerulonephritis
Colecalciferol (Vitamin)	bei Überdosierung: Hypercalcämie, Obstipation, Nephrocalcinose und Verminderung der Nierenleistung
Enalapril (ACE-Hemmer)	Gelegentlich: Obstipation, Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt (Hyponatriämie), selten: Niereninsuffizienz oder –versagen, Thrombozytopenie, Muskelkrämpfe
Enoxaparin (Antithrombotikum)	antikoagulative Wirkung, häufig: leichte Thrombozytopenie, Blutungen (sehr selten schwere)

Fortsetzung Tabelle 12: Arzneistoffe mit problematischem Wirk- und Nebenwirkungsprofil bei Leberinsuffizienz (29) (36) (45) (52) (72) (77)

Arzneistoff	mögliche Effekte mit Relevanz bei Leberinsuffizienz
Escitalopram (SSRI)	Sehr häufig: Somnolenz, häufig: Juckreiz, gelegentlich: Obstipation, Krämpfe, GIT-Blutungen und Hyponatriämie,
Esomeprazol (PPI)	Häufig: Obstipation, selten: Thrombozytopenie, sehr selten: Nephritis
Furosemid (Schleifendiuretikum)	verringerte natriuretische Potenz, sehr häufig Störungen des Elektrolythaushaltes, häufig: Auslösung oder Verstärkung einer hepatischen Enzephalopathie, gelegentlich: Juckreiz, Thrombozytopenie; selten: Nierenentzündung
Hydromorphon (Opioid)	Auslösung oder Verschleierung einer hepatischen Enzephalopathie möglich; häufig: Somnolenz, Obstipation, selten: Krämpfe, Sedierung
Levodopa (Antiparkinsonmittel)	Gelegentlich: Thrombozytopenie, sehr selten: hämolytische Anämien, GI-Blutungen, Somnolenz und plötzliche Schlafattacken
Levothyroxin	unter Umständen Muskelkrämpfe
Lisinopril (ACE-Hemmer)	Häufig: Nierenstörungen, gelegentlich: Hyperkaliämie, selten: Hyponatriämie
Metamizol (Analgetikum, Antipyretikum)	sehr selten: Agranulocytose, Thrombozytopenie, Nierenfunktionsstörungen, bei Überdosierung: Schwindel, Somnolenz, Koma, Krämpfe
Metoprolol (β-Blocker)	verminderte Wirksamkeit, häufig: Obstipation, gelegentlich: Krämpfe, sehr selten: Thrombozytopenie
Mirtazapin (Antidepressivum)	sehr häufig: Sedierung, unbekannt: Thrombozytopenie, Hyponatriämie, Obstipation, sehr selten: Krämpfe
Pantoprazol (PPI)	Gelegentlich: Obstipation, sehr selten: Thrombozytopenie, Entstehung einer spontanen bakterielle Peritonitis bei Leberinsuffizienz gefördert
Paracetamol (Analgetikum, Antipyretikum)	Gelegentlich: reversible akute Niereninsuffizienzen, selten: Thrombozytopenie
Phenprocoumon (Antithrombotikum)	Verstärkung der antikoagulativen Wirkung, Blutungen (5-25% der Patienten)
Quetiapin (Neuroleptikum)	sedierende Wirkung, häufig: Somnolenz, Obstipation, gelegentlich: Thrombozytopenie, Krampfanfälle
Risperidon (Neuroleptikum)	Häufig: Somnolenz, Sedierung, Obstipation, gelegentlich: Thrombozytopenie

Fortsetzung Tabelle 12: Arzneistoffe mit problematischem Wirk- und Nebenwirkungsprofil bei Leberinsuffizienz (29) (36) (45) (52) (72) (77)

Arzneistoff	mögliche Effekte mit Relevanz bei Leberinsuffizienz
Rivastigmin (Cholinesteraseinhibitor)	Häufig: Somnolenz, selten: Krampfanfälle, Magen- und Darm Ulzerationen sehr selten: GIT-Blutungen
Spironolacton (kaliumsparendes Diuretikum)	Ulzerationen und Blutungen im GI-Trakt möglich, selten: Thrombozytopenie, Hyperkaliämie, Hyponatriämie
Trazodon (Antidepressivum)	sedierende Wirkung, selten: Obstipation, vereinzelt Krämpfe, bei langer Anwendung Blutungen im GIT, an der Haut oder im Urogenitaltrakt
Valsartan (AT ₁ -Antagonist)	Niereninsuffizienz bzw. -funktionseinschränkungen, gelegentlich: Hyperkaliämie, sehr selten: Thrombozytopenie
Zolpidem (Hypnotikum)	Sedierung

4.5.1.2 Hauptsächlich renal eliminierte Arzneistoffe

Bei Arzneistoffen, die zum größten Teil mittels der Niere aus dem Körper eliminiert werden, kommt es primär zu keinen Veränderungen der Clearance. Da aber eine Leberzirrhose mit einer Niereninsuffizienz einher gehen kann, ist eine verminderte renale Clearance möglich. Gegebenenfalls muss die Dosierung dieser Pharmaka an die Nierenleistung angepasst werden. (siehe Kapitel 1.6.1.1.)

Tabelle 13: Hauptsächlich renal eliminierte Arzneistoffe (Q₀-Wert < 0.5) (72) (77) (84)

Wirkstoff	Q ₀ -Wert	Anmerkung
Bisoprolol	0.48	gleichmäßig über Leber und Niere eliminiert
Enalapril = Pro-Drug => Enalaprilat	0.2 (Enalaprilat)	Enalapril selbst vollständig metabolisiert
Enoxaparin	0.23	
Furosemid	0.3	keine Biotransformation aber beträchtliche Ausscheidung mit Faeces
Kalium Chlorid	80% im Urin ausgeschieden	
Lisinopril	0.2	verminderte Resorption bei Zirrhose

Q₀-Wert: extrarenal eliminiertes Anteil

4.5.1.3 Arzneistoffe mit extrahepatischer und extrarenaler Elimination

Aufgrund der Elimination unter Umgehung des Enzymsystems sind bei diesen Arzneistoffen im Regelfall nur geringe pharmakokinetische Veränderungen bei Leberinsuffizienz zu erwarten.

Tabelle 14: Arzneistoffe mit hoher extrahepatischer und extrarenaler Elimination (72) (77) (85)

Arzneistoff	Ort der Biotransformation
Benserazid	Biotransformation vor allem in der Darmwand, nur zu geringem Teil in der Leber
Insulin	Elimination in vielen Geweben, auch in Leber und Niere
Rivastigmin	Q ₀ -Wert = 1, Bioverfügbarkeit: 36±13%, aber Biotransformation findet unter Umgehung der Leber statt, nur geringer Teil durch CYP-System metabolisiert

Q₀-Wert: extrarenal eliminiertes Anteil

4.5.1.4 HIGH-E Drugs

Werden Arzneistoffe, die einer hohen hepatischen Extraktionsrate beziehungsweise einem ausgeprägten First-Pass Effekt unterliegen verabreicht, kann es aufgrund verminderter hepatischer Durchblutung (Alter, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, portosystemische Shunts) zu einer Vergrößerung der Bioverfügbarkeit sowie einer Verlängerung der Halbwertszeit kommen.

Daher kann bei diesen Arzneistoffen eine Anpassung von Initial-, Erhaltungs- und Einzeldosen erforderlich sein. (siehe Tabelle 4)

Tabelle 15: HIGH-E Drugs (72) (77) (84)

Wirkstoff	Q ₀ -Wert	orale Bioverfügbarkeit
Hydromorphon	1	32%
Levodopa (Reinsubstanz)	1	30%
Metoprolol (INTERMEDIATE-E bis HIGH-E)	0.8	35-50%
Quetiapin	0.95	9%

Q₀-Wert: extrarenal eliminiertes Anteil

4.5.1.5 LOW-E Drugs

Arzneistoffe mit geringer hepatischer Extraktionsrate unterliegen bei Leberinsuffizienz einer Verlängerung der Halbwertszeit. Ihre orale Bioverfügbarkeit bleibt nahezu unverändert. Bei Dauertherapie von zirrhotischen Patienten ist daher eine Akkumulation dieser Pharmaka möglich. Zudem besteht bei Arzneistoffen mit hoher Plasmaproteinbindung die Gefahr der Vergrößerung des freien und somit wirksamen Anteils und des Verteilungsvolumens.

Bei Dauertherapie kann eine Anpassung der Erhaltungsdosen erforderlich sein. (siehe Tabelle 4)

Tabelle 16: LOW-E mit hoher Plasmaproteinbindung (>90%) (72) (77) (84)

Wirkstoff	Q₀-Wert	PPB	Bioverfügbarkeit oder E_h
Esomeprazol	0.9	97%	64-89% bzw. 50-68%, E _h = 0.9-0.21
Pantoprazol	0.7	98%	77%, E _h = 0.07
Phenprocoumon	1	99%	99%, E _h = 0.00067
Risperidon	0.95	90%, aktiver Metabolit: 77%	70-90%
Trazodon	1	89-95%	72-92%
Zolpidem	1	92%	70%, E _h = 0.2-0.43

Q₀-Wert: extrarenal eliminiertes Anteil; PPB: Plasmaproteinbindung, E_h: hepatische Extraktionsrate

Tabelle 17: LOW-E mit geringer Plasmaproteinbindung (<90%) (72) (77) (84)

Wirkstoff	Q₀-Wert	PPB	Bioverfügbarkeit oder E_h
Escitalopram	0.77 - 0.88	<80%	80%
Metamizol (aktive Metaboliten)	0.8	48%	90%, E _h = 0.12 – 0.21
Paracetamol	0.8	gering, bei Intoxikation 50%	70-99%, E _h = 0.19 – 0.23

Q₀-Wert: extrarenal eliminiertes Anteil; PPB: Plasmaproteinbindung; E_h: hepatische Extraktionsrate

4.5.1.6 INTERMEDIATE-E Drugs

Bei INTERMEDIATE-E Drugs kann aufgrund einer Leberinsuffizienz die Halbwertszeit verlängert werden und die Bioverfügbarkeit in geringerem Maße als bei HIGH-E Drugs ansteigen.

Daher können bei Leberzirrhose eine Verringerung der Erhaltungsdosen sowie eine Verabreichung von Initialdosen im geringen Normalbereich erforderlich sein. (siehe Tabelle 4)

Tabelle 18: INTERMEDIATE-E Drugs (72) (77) (84)

Wirkstoff	Q ₀ -Wert	Bioverfügbarkeit oder E _h
Amlodipin	0.85	Bioverfügbarkeit: 60-65%, E _h = 0.3
Mirtazapin	0.5	Bioverfügbarkeit: 50%

Q₀-Wert: extrarenal eliminiertes Anteil; E_h: hepatische Extraktionsrate

4.5.1.7 Arzneistoffe mit hoher biliärer Elimination

Bei Arzneistoffen, die in großen Anteilen unverändert oder in Form aktiver Metaboliten aus dem Körper ausgeschieden werden, kann es aufgrund einer Gallenstauung oder Cholestase zu einer Verminderung der Ausscheidung kommen. Auch ein Rückstau dieser Substanzen in die Leber ist möglich. (siehe Kapitel 1.6.1.3)

Tabelle 19: Arzneistoffe mit hoher biliärer Elimination (72) (77)

Wirkstoff	biliäre Exkretion	Kommentar zur Resorption
Calciumsalze, p.o.	80%	
Colecalciferol	97%	Resorption↓ bei Cholestase
Furosemid	20%	Resorption↓ chronischer Herzinsuffizienz und Nephrotischem Syndrom
Levothyroxin	ein Teil unverändert über Faeces	
Spironolacton	30-40% der aktiven Metaboliten	
Valsartan	70-83% hauptsächlich unverändert	Resorption↓ bei Cholestase

4.5.1.8 Verteilungseigenschaften

Bei der Verabreichung von Arzneistoffen, die sich vor allem in den wässrigen Kompartimenten des Körpers verteilen, kann es bei Aszites zu einer Zunahme des Verteilungsvolumens kommen.

Die Initialdosis muss gegebenenfalls gesteigert werden. (siehe Kapitel 1.6.1.4)

Tabelle 20: Verteilungseigenschaften (72) (77) (90)

Hydrophile Kompartimente:	Verteilung im gesamten Körper oder bestimmten Kompartimenten
Acetylsalicylsäure: 0.1-0.2 l/kg	Amlodipin: 21l/kg
Enoxaparin: 5l	Benserazid (Verteilung in Organen mit hoher Dopa-Decarboxylaseaktivität)
Esomeprazol: 0.22l/kg	Bisoprolol: 3.5l/kg
Furosemid: 0.2l/kg	Colecalciferol
Insulin: 0.2-0.4l/kg	Enalapril: 1.7±0.7l/kg
Levothyroxin: 0.1-0.2l/kg	Escitalopram: 12-26l/kg
Metamizol	Folsäure (vor allem in Leber und Niere)
Pantoprazol: 0.17l/kg	Hydromorphon: 1,22 ± 0,23 l/kg
Phenprocoumon: 0.10-0.15l/kg	Levodopa: 57l bzw. 0,9–1,6 l/kg
Valsartan: 17l	Lisinopril: 1.7±0.7l/kg
Zolpidem: 0.54l/kg	Metoprolol: 5.5l/kg
	Paracetamol: 0.7-1l/kg
	Quetiapin: 10±4l/kg
	Risperidon: 1-2l/kg
	Rivastigmin: 1.8-2.7l/kg
	Trazodon: 0.89-1.15l/kg bzw. 1.27-1.50l/kg

Verteilung im Plasmavolumen: 0.04l/kg

Verteilung um Extrazellularraum: 0.2l/kg

Verteilung im Gesamtkörperwasser: rund 0.54l/kg

4.5.1.9 Pro-Drugs oder aktive Metaboliten

Pro-Drugs werden erst durch Metabolisierung bioaktiviert. Dies geschieht häufig durch das hepatische Enzymsystem in der Leber. Außerdem kann es auch bei der Verabreichung bioaktiver Substanzen durch die geringe Spezifität des Enzymsystems der Leber zur Entstehung aktiver Metaboliten kommen. Die klinische Relevanz der bei schweren hepatischen Erkrankungen auftretenden Veränderungen in der Bildung und Elimination der aktiven Metaboliten ist nur schwer abschätzbar. (29)

Tabelle 21: Arzneistoffe mit Biotransformation zu aktiven Metaboliten (72) (73) (74) (77) (84)

Arzneistoff:	aktiver Metabolit:
Acetylsalicylsäure	Salicylsäure/Salicylat (schwächere Wirkung auf Thrombozytenaggregation, hauptverantwortlich für analgetische und entzündungshemmende Wirkung)
Benserazid	Trihydroxybenzylhydrazin (vor allem in der Darmwand)
Clopidogrel (Pro-Drug)	Thiolderivat
Colecalciferol (Pro-Drug)	Calcifediol, Calcitriol
Enalapril (Pro-Drug)	Enalaprilat
Escitalopram	Demethylcitalopram
Folsäure (Pro-Drug)	Tetrahydrofolsäure
Levodopa (Pro-Drug)	Dopamin
Levothyroxin (Pro-Drug)	Triiodthyronin
Metamizol (Pro-Drug)	4-Methylaminoantipyrin, 4-Aminoantipyrin
Mirtazapin	N-Demethyl-mirtazapin (schwächere Wirkung)
Paracetamol	NAPQI (hepatotoxisch)
Quetiapin	3 aktive Metaboliten, va. Norquetiapin (ähnliche Wirkung)
Risperidon	9-Hydroxyrisperidon (ähnliche Wirksamkeit)
Spironolacton (Pro-Drug)	Thiomethyl-Spirolacton, Hydroxy-Thiomethylspirolacton
Valsartan	aktiver Hydroxymetabolit (nur 10%)
Trazodon	Chlorphenylpiperazin (ähnliche Wirkung)

4.5.1.10 Durch das CYP-System abgebaute Pharmaka

Sowohl im Alter, als auch bei Leberzirrhose sind die Reaktionen des Cytochrom-Systems stärker eingeschränkt, als die des Phase II Systems. Daher ist bei der Verabreichung von Pharmaka, die hauptsächlich durch die CYPs abgebaut werden, erhöhte Vorsicht geboten. (siehe Kapitel 1.6.1.2)

Tabelle 22: Arzneistoffe mit Abbau durch das Cytochrom-System (76)

fett = Hauptabbauweg, rot = Bildung eines toxischen Metaboliten

Arzneistoff:	Abbauende Enzyme:
Acetylsalicylsäure	CYP2C8/9
Amlodipin	CYP3A4
Bisoprolol	CYP2D6, CYP3A4
Clopidogrel	CYP1A2, CYP2B6 , CYP2C19, CYP3A4
Enalapril	CYP3A4
Escitalopram	CYP2C19 , CYP2D6, CYP3A4
Esomeprazol	CYP2C19 , CYP3A4
Metoprolol	CYP2C19, CYP2D6
Mirtazapin	CYP1A2 , CYP2D6 , CYP3A4 , CYP2C8/9
Pantoprazol	CYP2C19 , CYP3A4
Paracetamol	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2D6, CYP2E1 , CYP3A4
Phenprocoumon	CYP2A6, CYP2C9 , CYP3A4
Quetiapin	CYP2D6, CYP3A4
Risperidon	CYP2D6 , CYP3A4
Trazodon	CYP3A4 , CYP2D6
Zolpidem	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8/9, CYP2D6, CYP3A4

4.5.2 Empfehlungen zu den einzelnen Arzneistoffen

Acetylsalicylsäure

Pharmakokinetische Überlegungen:

Die Biotransformation von ASS zu Salicylsäure findet vor allem in GIT und Leber statt. Salicylsäure wird dann hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Während mit dem alkalischen Urin 85% unveränderte Salicylsäure ausgeschieden werden, sind es im alkalischen nur 5%. Zudem besitzt die Leber eine begrenzte Metabolisierungskapazität für Salicylsäure (hepatische Sättigungskinetik). Möglichkeit der Kumulation im Plasma besteht. (66) (72) (77) => *Gestörte Biotransformation von ASS zu Salicylsäure sowie verminderte Ausscheidung/Kumulation von Salicylsäure bei Leberinsuffizienz zu erwarten*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Sowohl in niedrigen als auch hohen Dosen bestehen Kontraindikationen bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombozytopenie, schweren Leberinsuffizienzen, akutem Leberversagen, sowie bei Magen- und Darmulcera. Besondere Vorsicht ist aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen geboten, da Blutungen der Krampfadern im Magen und der Speiseröhre gefördert werden. Auch die gesteigerte Nephrotoxizität muss, insbesondere bei der Langzeitanwendung hoher Dosen, bei Zirrhosepatienten im Auge behalten werden. Als Analgetika sind andere Pharmaka wie Paracetamol, Tramadol, Fentanyl und Hydromorphon, bei Zirrhose zu bevorzugen. In niedrigen Dosen zur Thrombozytenaggregationshemmung muss keine Anpassung vorgenommen werden, aber eine besondere Überwachung des Patienten ist erforderlich. (60) (72)

Hepatotoxizität:

Bei Langzeittherapie mit mittleren bis hohen Dosen treten häufig erhöhte ALT-, oft gemeinsam mit mild erhöhten AP- und Bilirubinwerten (auch fehlend), auf. Dramatischere Hepatotoxizität tritt ab Werten von 1.8-3.3g/d auf. Die Erhöhungen verschwinden im Normalfall nach Abbruch der Therapie. Verbesserung ist auch bei fortgesetzter Medikation in niedriger oder gleicher Dosis möglich. Die Toxizität ist meist mild und asymptomatisch, in hohen Dosen können Anorexie, Abdominalschmerzen und Enzephalopathie auftreten. Keine Berichte über akutes Leberversagen oder chronische Lebererkrankungen. Nach Dosisreduktion kann die Therapie oft fortgesetzt

werden. (75)

Eine spezielle Form der Hepatotoxizität ist das Reye-Syndrom. Es tritt meist bei Kindern oder Jugendlichen nach viralen Infektionen auf, kann aber auch Erwachsene betreffen. Die Aminotransferasewerte sind deutlich, die Bilirubinwerte gering oder nicht erhöht. Es kommt zu Zeichen von Leberversagen wie Hyperammonämie und Enzephalopathie. Da es sich dabei um eine schwere, potentiell lebensbedrohliche Reaktion handelt, sollte das Reye-Syndrom auf der Intensivstation behandelt werden. (75)

Amlodipin

Pharmakokinetische Überlegungen:

Amlodipin wird langsam aber fast komplett resorbiert. Der Metabolismus findet hauptsächlich in der Leber statt. Amlodipin ist ein Arzneistoff mit mittlerer bis niedriger Extraktionsrate. Die Bioverfügbarkeit ist größer und die Clearance geringer als bei anderen Calcium-Antagonisten. (60) (72) (77) (84) => *Verlängerung der Halbwertszeit ist bei Leberinsuffizienz zu erwarten*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann sich die Halbwertszeit auf 60h erhöhen (= Verdopplung im Vergleich zu Patienten mit gesunder Leber). Bei Dauertherapie ist daher mit einer Akkumulation zu rechnen. (77) Es wird empfohlen, die Initial- sowie Erhaltungsdosen zu halbieren (auf 2.5mg) und dann langsam in 14-tägigen Intervallen aufzutitrieren. (60)

Angaben zum Alter des Patienten:

Auch bei älteren Patienten kann es zu deutlich verlängerten Halbwertszeiten von 48-64h und einer Vergrößerung der AUC kommen. Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht nötig. Dosissteigerungen müssen vorsichtig vorgenommen werden. Oft ist eine Dosis von 5mg/d ausreichend. (77)

Hepatotoxizität:

Bei Dauertherapie liegt geringe Rate milder Serumenzym erhöhungen (cholestatisch, gemischt) ohne Symptome vor, die sich während der Therapie zurückbilden können. Klinisch relevante Schädigungen entstehen nur in Einzelfällen. Keine Fälle von chronischen Leberschäden oder akutem Leberversagen. Nach Absetzen vollständige Erholung. Allergische Reaktionen sind untypisch. (75)

Benserazid

Der Abbau findet vor allem in der Darmwand statt, nur ein geringer Anteil der Dosis wird in der Leber biotransformiert. (77) => *keine Veränderung der Pharmakokinetik bei Leber-insuffizienz zu erwarten (siehe Levodopa, da nur in Kombination verabreicht)*

Bisoprolol

Pharmakokinetische Überlegungen:

Bisoprolol wird zu gleichen Teilen über Leber und Niere eliminiert. Die hepatische Extraktionsrate ist gering und die Plasmaproteinbindung niedrig. Aufgrund von pharmakodynamischen Änderungen ist wie bei allen β -Blockern eine Verminderung der Wirksamkeit möglich. (72) (77) (84) => *Geringe Veränderungen der Elimination sind bei Leber- und Niereninsuffizienz möglich.*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Durch die Ausscheidung zu gleichen Teilen über Leber und Niere ist bei leichten bis mittleren Störungen eine Dosisanpassung nicht erforderlich, dennoch ist die Elimination variabler und die Halbwertszeit kann auf 8.3-21.7h ansteigen. Bei schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen wird empfohlen eine Dosis von 10mg/d nicht zu überschreiten. Bei der Titration muss besonders vorsichtig vorgegangen werden. (72)

Angaben zum Alter des Patienten:

Die Pharmakokinetik ist nicht altersabhängig, daher ist laut Fachinformation keine Dosisanpassung bei älteren Patienten vorgesehen. Es sollte jedoch mit der tiefsten Dosis gestartet werden. (72)

Hepatotoxizität:

Geringe Rate von milden Serumaminotransferaseerhöhungen aber keine klinisch relevanten Leberschädigungen. Daher sehr geringe beziehungsweise keine Hepatotoxizität durch Bisoprolol. (75)

Calciumsalze, p.o.

Aufgrund der relativ hohen Plasmaproteinbindung von Calcium kann es bei Leberinsuffizienzen durch Hypoalbuminämien zu erniedrigten Calciumspiegeln kommen. Um dies auszugleichen kann Calcium in Hinblick auf die Serumspiegel zugeführt werden müssen. (72)

Angaben zum Alter des Patienten:

Verringerte Resorption von Calcium aus dem Verdauungstrakt möglich. (7)

Hepatoxizität:

Keine Informationen in der konsultierten Literatur.

Clopidogrel

Pharmakokinetische Überlegungen:

Clopidogrel ist ein Pro-Drug. Die Aktivierung findet, ebenso wie der Abbau des aktiven Metaboliten, in der Leber statt. (72) (77) (86) => *Gestörte Bildung und Elimination des aktiven Metaboliten bei Leberinsuffizienz zu erwarten.*

Empfehlungen zur Verabreichungen:

Der $C_{\max}$ -Wert von Clopidogrel ist bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz um ein Vielfaches höher als bei Gesunden. Die AUC des aktiven Metaboliten ist ebenfalls geringfügig erhöht. Dennoch ist die Hemmung der Thrombozytenaggregation sowie die Verlängerung der Blutungszeit bei Patienten mit leichten bis mittleren Leberinsuffizienzen ähnlich wie bei Gesunden. Eine Dosierungsänderung ist daher bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz nicht erforderlich. (60) (62) (73) Geachtet werden muss besonders auf eine Verlängerung der Blutungszeit und Blutungen und GIT-Blutungen. Bei schwerer Leberinsuffizienz liegt laut Fachinformation eine Kontraindikation vor (72)

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei Personen ab 75 Jahren war der Effekt auf die Plättchenaggregation ähnlich wie bei jüngeren gesunden Patienten. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. (74)

Hepatotoxizität:

Die Hepatotoxizität von Clopidogrel reicht von milden, transienten Erhöhungen der Serumenzyme (meist hepatozellulär, aber auch cholestatisch oder gemischt) bis zu akutem Leberversagen. Symptome sind Fatigue, Gelbsucht und Juckreiz (nach 2-24 Wochen, im Mittel 6). Meist kommt es nach Absetzen der Therapie innerhalb von 1-3 Monaten zur vollständigen Erholung. (75)

Colecalciferol

Pharmakokinetische Überlegungen:

Colecalciferol ist ein lipophiles Pro-Drug. Die Aktivierung zu Calcifediol oder Clacitriol findet in Leber und Niere statt. Für eine vollständige Resorption muss ein ungehinderter Gallenfluss gewährleistet werden. (72) (77) => *Verminderte Resorption und Ausscheidung bei Cholestase und gestörte Bildung der aktiven Metaboliten bei Zirrhose zu erwarten.*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Häufig sind die physiologischen Calciumspiegel bei Zirrhose vermindert und bei Cholestase kann die Absorption von Colecalciferol vermindert sein. Durch die Aktivierung von Colecalciferol könnten die physiologischen Werte beim Vorliegen einer Leberzirrhose erniedrigt sein und auch bei therapeutischer Einnahme kann der Metabolismus verringert sein. Bei Überdosierungen kann es zu Weichteilverkalkungen, insbesondere der Nieren kommen. (72) (77)

Hepatotoxizität:

Keine Information zu Hepatotoxizität.

Enalapril

Pharmakokinetische Überlegungen:

Enalapril wird zu 60% resorbiert. Es handelt sich um ein Pro-Drug. Der wirksame Metabolit (Enalaprilat) wird in der Leber gebildet. Enalaprilat unterliegt keiner Biotransformation und wird renal ausgeschieden. (72) (77) (84) => *Bei Leberzirrhose ist eine gestörte Biotransformation zu Enalaprilat zu erwarten*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Die verschlechterte Biotransformation zu Enalaprilat bei Leberinsuffizienz wurde nicht in allen Studien nachgewiesen und die pharmakodynamischen Effekte blieben unverändert. (63) (64) Eine Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz ist daher nicht erforderlich, dennoch wäre das Ausweichen auf einen ACE-Hemmer der nicht als Pro-Drug verabreicht wird (Lisinopril) eine gute Alternative. Aufgrund der renalen Exkretion von Enalaprilat kann eine Anpassung an die Nierenfunktion erforderlich sein. (72)

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei älteren Patienten kann die Elimination von Enalaprilat aufgrund der verschlechterten Nierenfunktion vermindert sein. Die Dosis muss an die verminderte renale Leistung angepasst werden. (72) (77)

Hepatotoxizität:

Eine geringe Rate von Serumtransaminaseerhöhungen (<2%). Rare Fälle von klinisch relevanten akuten Leberschäden, meist cholestatisch. Kann über cholestatischen Ikterus und Leberzellnekrose bis zum Tod führen. Bei lang anhaltender Cholestase und erhöhten Werten von alkalischer Phosphatase ist das Vanishing Bile Duct Syndrom möglich. Absetzen kann erforderlich sein. (75)

Enoxaparin

Pharmakokinetische Überlegungen:

Enoxaparin wird zu einem großen Teil unverändert oder wenig verändert renal ausgeschieden. Es hat eine hohe Plasmaproteinbindung und reichert sich auch in der Leber selbst an. Die Biotransformation findet zum Großteil in der Leber statt. (72) (77) (84) => *Bei Leberinsuffizienz gestörte Metabolisierung und verminderte renale Ausscheidung möglich.*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Es liegen keine Studien zu Dosierung von Enoxaparin bei Leberinsuffizienz vor. Besondere Vorsicht ist aufgrund erhöhter Blutungsgefahr bei Zirrhose geboten. Die Normdosen können beibehalten werden, eine enge Überwachung der antikoagulativen Wirkung ist jedoch erforderlich. (Bestimmung des Anti-Faktor-Xa-Spitzenpiegels). (60) Enoxaparin ist laut Fachinformation bei schwerer Leberinsuffizienz, hämorrhagischen Diathese, Blutungen im Gastrointestinaltrakt, sowie Zuständen mit erhöhter Gefahr für Blutungen kontraindiziert. (72)

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei älteren Patienten zeigt sich bei normaler Nierenfunktion keine Veränderung der Pharmakokinetik. Enoxaparin sollte dennoch bei älteren Patienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden. (72)

Hepatotoxizität:

Bei 4-13% steigen die Serumaminotransferasen an (meist nicht über den 5 fachen Wert und oft bei Patienten mit hohen Dosen). Erhöhungen meist symptomlos und verschwinden nach Absetzen bzw. Reduktion der Dosis wieder. Keine Fälle von klinisch relevanten akuten Leberschäden. (75)

Escitalopram

Pharmakokinetische Überlegungen:

Aufgrund der guten Resorption und der hohen Bioverfügbarkeit handelt es sich um einen Arzneistoff mit geringer hepatischer Extraktionsrate der somit kapazitätslimitiert ist. (72) (77) (84)
=> Bei Leberkomplikationen ist eine verlängerte Halbwertszeit zu erwarten.

Empfehlungen zur Verabreichung:

Die Eliminationshalbwertszeit ist bei leichten bis mittelschweren Leberinsuffizienzen im Vergleich zu Gesunden doppelt so lang und die AUC ist um 60% vergrößert. Für die ersten beiden Behandlungswochen wird bei Leberzirrhose eine tägliche Dosis von 5mg empfohlen, die dann, mit Blick auf Ansprechen und Nebenwirkungen, auf höchstens 10mg/d erhöht werden kann. Bei schweren Leberinsuffizienzen besonders vorsichtige Dosistitration. Auf Hyponatriämie, GIT-Blutungen oder Hämorrhagie muss besonders geachtet werden. (72)

Angaben zum Alter des Patienten:

Ältere Patienten scheinen Escitalopram verlangsamt auszuscheiden und die AUC ist um 50% erhöht. Daher sollte mit einer Dosis von 5mg einmal pro Tag gestartet werden. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 10 mg pro Tag erhöht werden. (72)

Hepatotoxizität:

Abnorme Leberwerte treten nur bei unter 1% der Patienten auf. Rare Fälle von klinisch relevanten Leberschäden, meist cholestatisch oder hepatozellulär. Keine Fälle von akutem Leberversagen oder chronischen Schäden. Eine Dosisanpassung oft nicht nötig, da sich die Schäden von selbst zurückbilden. (75)

Esomeprazol

Pharmakokinetische Überlegungen:

Die Bioverfügbarkeit von Esomeprazol liegt zwischen 50% und 89%. Es gehört zu den Stoffen mit mittlerer hepatischer Extraktionsrate. (72) (77) (84) *=> Verlängerte Halbwertszeit und gering gesteigerte Bioverfügbarkeit bei Leberinsuffizienz zu erwarten*

Empfehlung zur Verabreichung:

Der Metabolismus kann bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz verringert sein. Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht angezeigt. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kann es aufgrund verringerter Metabolisierung zu einer Verdopplung bis Verdreifachung der AUC kommen. Es wird empfohlen, Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit maximal 20mg/d behandeln. Keine Anhaltspunkte für eine Kumulation bei 1-mal täglicher Gabe. Weiters scheint ein erhöhtes Risiko für eine spontane bakterielle Peritonitis oder eine Infektion mit *Clostridium difficile* und anderen Keimen gegeben. (52) (72) (77)

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei älteren Patienten (71–80 Jahre) wurde kein veränderter Metabolismus beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. (72)

Hepatotoxizität:

ALT- Erhöhungen in weniger als 1% der Patienten, bilden sich oft von selbst zurück. Wenige Fälle von klinisch relevanten Leberschädigungen (oft hepatozellulär) mit kurzer Latenzperiode von 1-4 Wochen die aber sofortiges Absetzen erfordern. Danach vollständige Erholung der Patienten. (75)

Folsäure

Pharmakokinetische Überlegungen:

Folsäure ist ein Pro-Drug. Die Umwandlung in die aktive Form findet vor allem in der Leber statt, wo auch ein relevanter Anteil gespeichert wird. (72) (77) (84) => *Bei Leberinsuffizienz sind Veränderungen in der Bildung des aktiven Metaboliten zu erwarten.*

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei älteren Patienten kann es aufgrund der Verschlechterung der aktiven Transportmechanismen im Darm, zu einer verminderten Resorption kommen.

Hepatotoxizität:

In therapeutischen Dosen keine Angaben zu Hepatoxizität in der Literatur.

Furosemid

Pharmakokinetische Überlegungen:

Furosemid wird geringfügig in der Leber metabolisiert und hauptsächlich renal eliminiert. Zu rund 30% erfolgt die Ausscheidung über die Galle. Bei Nierenschädigung wird die Exkretion über die Galle erhöht. Die Absorption ist langsamer als bei anderen Schleifendiuretika und wird durch Zirrhose zusätzlich verlängert. (72) (84) => *Elimination durch hepatozelluläre Erkrankung nicht gestört, beeinflussung der Ausscheidung durch Niereninsuffizienz oder Cholestase möglich*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Bei Leberzirrhose ist die renale und nonrenale Elimination von Furosemid vermindert. Verteilungsvolumen und Halbwertszeit können sich verdoppeln. Beim Hepatorenalen Syndrom kann die Halbwertszeit bis auf 20h ansteigen. Bei normaler Nierenfunktion muss keine Dosisanpassung bei Zirrhosepatienten vorgenommen werden. Aufgrund der verminderten natriuretischen Potenz sollten Schleifendiuretika erst nach Spironolacton oder als Ergänzung zur Aszitestherapie eingesetzt werden. Die Anwendung bei Leberzirrhose kann Hypokaliämie, Hyponatriämie, Alkalose und Hypovolämie, die zur renalen Dysfunktion führt, auslösen. Die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie ist möglich. Daher muss Furosemid beim Auftreten komatöser oder präkomatöser Zustände, die auf eine hepatische Enzephalopathie zurückzuführen sind, abgesetzt werden. Eine hochdosierte Anwendung bei schweren Leberinsuffizienzen sollte laut Fachinformation nur nach strengster Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. (52) (60) (61) (72) (77)

Angaben zum Alter des Patienten:

Im Alter kommt es zu einer Verlängerung der Halbwertszeit. Eine Anpassung an die renale Funktion kann erforderlich sein. (72)

Hepatotoxizität

Hepatotoxizität durch Furosemid ist verschwindend gering falls sie überhaupt auftritt. (75)

Hydromorphon

Pharmakokinetische Überlegungen:

Für Hydromorphon liegt ein deutlicher First-Pass Effekt vor. Es unterliegt einer hohen hepatischen Extraktionsrate. Die orale Bioverfügbarkeit von Hydromorphon befindet sich im mittleren bis niedrigen Bereich. Somit handelt es sich um einen blutflusslimitierten Arzneistoff. (72) (77) (84)

=> *Bei Leberinsuffizienz ist ein Anstieg von Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit zu erwarten*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Hydromorphon gilt als Third-Line-Analgetikum (hinter Paracetamol und Tramadol) bei Patienten mit Zirrhose. Aufgrund fehlender Dosierungsvorschläge muss mit 10-50% der Normdosis begonnen und vorsichtig titriert werden. Die Anwendung ist auf 1mg oral alle 4h beschränkt. Der Wirkmechanismus von Hydromorphon kann außerdem eine hepatische Enzephalopathie begünstigen oder verschleiern. Als gefährlichste Folge einer Überdosierung gilt die Atemdepression. Eine Kontraindikation liegt bei Koma vor. (52) (55) (72)

Angaben zum Alter des Patienten:

Auch bei älteren Patienten wurde eine erhöhte AUC festgestellt. Wie auch bei anderen Opioiden ist eine erhöhte Empfindlichkeit zu erwarten. Es wird daher eine Reduktion sowohl der Initial- als auch der Erhaltungsdosen empfohlen. Eine ausreichende Wirkung kann schon in niedrigen Dosen erreicht sein, daher muss die Titration vorsichtig erfolgen. (72)

Hepatotoxizität:

Selten kann es zu Gallenkoliken und sehr selten zu erhöhten Leberenzymen kommen. (72)

Insulin

Pharmakokinetische Überlegungen:

Der Abbau von Insulin findet in vielen Geweben und auch in der Leber statt. (85) => *Veränderung im Abbau von Insulin bei Zirrhose zu erwarten.*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Der Insulinbedarf kann bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose reduziert sein, da die Gluconeogenese sowie der hepatische Abbau von Insulin vermindert sind. Andererseits haben Personen mit kompensierter Leberinsuffizienz oft einen erhöhten Bedarf an Insulin, da eine Insulinresistenz entstehen kann. Ein enges Monitoring mit Kontrolle der Blutglukosewerte ist unumgänglich. Dosisanpassungen können notwendig sein. Bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie die hochkalorische Kost erhalten und eine Hyperglycämie erleiden, kann der Einsatz von schnell wirksamen Insulinen sinnvoll sein. (65)

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei älteren Patienten können auch die Zeichen die auf ein Hypoglykämie hindeuten abgeschwächt sein. Die Insulinelimination kann durch verminderte Nierenleistung reduziert sein. Eine Überwachung der Blutglukosewerte ist erforderlich. (72) (77)

Hepatotoxizität:

Keine Informationen zu Hepatotoxizität in der Literatur gefunden.

Kaliumchlorid

Pharmakokinetische Überlegungen:

90% des Kaliums werden renal ausgeschieden. (72) => *Keine Veränderungen der Elimination bei Leberzirrhose zu erwarten, die Ausscheidung wird durch die Nierenfunktion beeinflusst.*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Bei Leberzirrhose kann eine Zufuhr von Kalium indiziert sein. In Einzelfällen kann es bei der Anwendung zu Verschluss, Blutungen oder Ulzerationen des GIT kommen. Daher liegt ein Kontraindikati-

on bei Gastrointestinalen Ulcera vor. Gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika ebenfalls kontraindiziert. (72)

Hepatotoxizität:

Keine Information zu Hepatotoxizität.

Levodopa

Pharmakokinetische Überlegungen:

Levodopa ist ein Pro-Drug, dessen Wirksubstanz Dopamin ist. Nur Levodopa kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Dort muss es zu Dopamin biotransformiert werden, um seine Wirkung zu entfalten. Als Reinsubstanz hat Levodopa eine geringe Bioverfügbarkeit und ist daher ein Arzneistoff mit hoher hepatischer Extraktionsrate. (72) (77) (84) => *Anstieg von Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit bei Leberzirrhose zu erwarten*

Empfehlungen für die Verabreichung:

Beim Vorliegen einer Leberinsuffizienz und verminderter hepatischer Durchblutung müssten sowohl Initial- als auch Erhaltungsdosen reduziert werden um sie dann vorsichtig zu steigern. Wird Levodopa jedoch gemeinsam mit einem Decarboxylasehemmer (Benserazid, Carbidopa) verabreicht, muss bis zu mäßigen Leberfunktionsstörungen keine Anpassung vorgenommen werden. Dennoch sollte mit besonderer Vorsicht vorgegangen werden. Eine Kontraindikation für die Kombination mit Benserazid besteht laut Fachinformation bei schwerer Leberinsuffizienz. (72) (77)

Angaben zum Alter des Patienten:

In Kombination mit Benserazid ist die Halbwertszeit bei älteren Patienten (65 – 78 Jahre) mit Morbus Parkinson ungefähr 25% länger (Normwert=1,5h). Diese Veränderung ist klinisch von geringer Bedeutung und bei der Dosierung vernachlässigbar. (72)

Hepatotoxizität:

Die Kombination Levodopa/Carbidopa führt in 9% der Verabreichungen zu Aminotransferaseerhöhungen. Sie sind meist mild, transient und selbstlimitierend. Eine Erhöhung auf das 5 - 10 fache der Normalwerte ist rar und erfordert eine Modifikation der Medikation. Kleine Anzahl an Fällen von

klinisch relevanter Leberschädigungen. Insgesamt aber verschwindend geringe klinisch relevante Hepatotoxizität. (75)

Levothyroxin

Pharmakokinetische Überlegungen:

Levothyroxin unterliegt einer sehr langen Halbwertszeit, sehr geringen Clearance sowie einer hohen Plasmaproteinbindung. Die Elimination findet hauptsächlich extrarenal statt, ein Teil wird unverändert durch den Faeces ausgeschieden. (72) (77) (84) => *Beeinträchtigung der Ausscheidung durch Cholestase und Veränderungen in der Bildung des aktiven Metaboliten oder Plasmaproteinbindung bei Leberinsuffizienz möglich*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Bei Leberzirrhose ist daher aufgrund der möglichen metabolischen Veränderungen eine besonders vorsichtige Verabreichung und enges Monitoring der Schilddrüsenwerte erforderlich. (72) (77)

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei älteren Patienten muss die Dosierung besonders vorsichtig erfolgen. Es sollte zunächst eine niedrige Initialdosis (z.B. 12,5 Mikrogramm/Tag) gegeben werden, die dann langsam in längeren Intervallen (stufenweise Erhöhung um 12,5 Mikrogramm alle 14 Tage) und unter häufiger Kontrolle der Schilddrüsenhormonwerte gesteigert werden. Eine Dosis, die nicht zur vollständigen Substitution reicht und deshalb den TSH-Wert nicht vollständig normalisiert, muss erwogen werden. (72)

Hepatotoxizität:

Keine Informationen zu Hepatotoxizität in der Literatur

Lisinopril

Pharmakokinetische Überlegungen:

Lisinopril bindet in geringem Ausmaß an die Plasmaproteine, wird nicht in der Leber metabolisiert und beinahe vollständig und unverändert renal eliminiert. (72) (77) (84) => *Keine veränderte Elimination durch Zirrhose, die Ausscheidung wird durch renale Leistung beeinflusst.*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Obwohl es beim Vorliegen einer Leberzirrhose zu einer verminderten Resorption um etwa 30% kommt, wird die Exposition trotzdem um ca. 50% erhöht. Eine Dosisanpassung ist dennoch bei Leberzirrhose nicht nötig. Liegt aber aufgrund der Zirrhose eine verminderte renale Leistung vor kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Die Verabreichung von Lisinopril kann zu Nierenstörungen führen. (60) (72) (77)

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei älteren Patienten konnte keine Änderungen des Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofils festgestellt werden. Bei renaler Insuffizienz vor muss die Dosis an die Nierenfunktion angepasst werden. Insgesamt muss vorsichtig im niedrigen Normalbereich dosiert werden. (72) (77)

Hepatotoxizität:

Geringe Rate von Serumentzymerhöhungen, nicht höher als bei Placebo. Klinisch relevante, meist hepatozelluläre, Leberschäden durch Lisinopril ebenfalls rar. Dennoch gibt es Berichte über akutes Leberversagen und Tod. In sehr seltenen Fällen Entstehung eines cholestatischen Ikterus mit fortschreiten über Gelbsucht bis zum Tod. (75)

Metamizol

Pharmakokinetische Überlegungen:

Metamizol ist ein Pro-Drug. Die Biotransformation in den aktiven Metaboliten 4-Methylaaminoantipyrin und dessen Elimination findet vor allem in der Leber statt. Der Metabolit besitzt eine geringe Plasmaproteinbindung und niedrige hepatische Extraktionsrate. (72) (77) (84) => *Gestörte Bildung und Elimination der aktiven Metaboliten bei Leberinsuffizienz zu erwarten*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Halbwertszeit von 4-Methylaminoantipyrin auf das dreifache verlängert sein. Die Verabreichung sollte nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung nur über einen kurzen Zeitraum und mit reduzierter Dosierung (50-25%) erfolgen. Bei Einzeldosen ist wahrscheinlich keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Von der Verwendung hoher Dosen wird abgeraten. Unter Umständen ist das Ausweichen auf ein anderes Analgetikum in Betracht ziehen. Bei akuter intermittierender hepatischer Porphyrie gilt eine Kontraindikation. (72) (77)

Angaben zum Alter des Patienten:

Auch bei älteren Patienten und Personen mit verschlechtertem Allgemeinzustand sollte die Dosis vermindert werden, da die Ausscheidung der aktiven Metaboliten verzögert sein kann. (72)

Hepatoxizität:

Keine Informationen zu Hepatoxizität in der verwendeten Literatur.

Metoprolol

Pharmakokinetische Überlegungen:

Metoprolol unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 35-50%. Metoprolol gehört zu den Arzneistoffen mit hoher bis mittlerer hepatischen Extraktionsrate. Die Elimination hängt in erster Linie vom Blutfluss durch die Leber ab. (72) (77) (84) => *Klinisch relevante Steigerung der Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit bei Leberzirrhose oder reduzierter hepatischer Durchblutung zu erwarten.*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Beim Vorliegen einer leichten oder mittleren Leberzirrhose empfiehlt die Fachinformation keine Anpassung der Dosis. Bei einer schweren Leberzirrhose kann jedoch eine Verringerung erforderlich sein. Aufgrund portosystemischer Shunts kann es bei schwerer Leberinsuffizienz zu einem Ansteigen der Bioverfügbarkeit und einer reduzierten Clearance kommen. Durch eine Portacava Anastomose sinkt die Clearance auf ca. 0.3l/min und die AUC kann sich versechsfachen. Bei peroraler Verabreichung kann es daher nötig sein, Initial-, als auch Erhaltungsdosen drastisch zu reduzieren (auf 10-50%) und an die klinische Reaktion des Patienten anpassen. (60) (72) (77)

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei älteren Patienten kann es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration kommen, jedoch ist diese Änderung klinisch nicht relevant. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. (72)

Hepatotoxizität:

Geringe Rate von milden bis moderaten Erhöhungen der Transaminasewerte, häufig symptomlos und auch bei anhaltender Therapie reversibel. Wenige Fälle von klinisch relevanten, akuten Schädigungen, nach Absetzen vollständig reversibel. Insgesamt sehr geringe Hepatotoxizität. (75)

Mirtazapin

Pharmakokinetische Überlegungen

Mirtazapin besitzt eine mittlere hepatische Extraktionsrate, es wird zu rund 50% während der ersten Leberpassage aus dem Blut eliminiert. Dabei entsteht ein schwach aktiver Metabolit. (72) (77) (84) => *Verlängerte Halbwertszeit und gering gesteigerte Bioverfügbarkeit bei Zirrhose zu erwarten*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz ist die Clearance um rund 35% verringert und die Plasmakonzentration um 55% erhöht. Es liegen keine Dosierungsempfehlungen vor. Daher vorsichtig mit Initialdosis im geringen Normbereich und mit verringerten Erhaltungsdosen (50-25%) starten und vorsichtig titrieren. Besondere Vorsicht ist aufgrund der sedierenden Wirkung von Mirtazapin geboten. Eine strenge Überwachung bei Patienten mit Leberzirrhose ist erforderlich. (72) (77)

Angaben zum Alter des Patienten:

Ältere Patienten reagieren oft empfindlicher auf die Nebenwirkungen von Antidepressiva. Bei Mirtazapin wurde aber keine Erhöhung der unerwünschten Effekt gegenüber Jüngeren beobachtet. Dennoch kann auch bei gealterten Patienten die Clearance von Mirtazapin verringert sein. (72)

Hepatotoxizität:

Veränderung der Leberwerte bei bis zu 10% der Patienten meist gering und Dosisveränderung oder Absetzen nicht erforderlich. Rare Fälle von akuten Leberschädigungen mit oder ohne Ikterus und erhöhten Transaminasen. Meist hepatozellulär aber auch gemischte oder cholestatische Fälle. Ebenfalls rares Auftreten von chronischen Lebererkrankungen oder akutem Leberversagen. Abbruch der Therapie bei Auftritt von Gelbsucht. (75)

Pantoprazol

Pharmakokinetische Überlegungen:

Pantoprazol wird rasch und vollständig resorbiert und die orale Bioverfügbarkeit beträgt 77%. Die hepatische Extraktionsrate ist sehr gering und die Plasmaproteinbindung hoch. (72) (77) (84)

=> *Verlängerte Halbwertszeit und vergrößerter freier Anteil bei Leberinsuffizienz zu erwarten*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz ist die Halbwertszeit auf 3-6h (7-9h = leicht - schwer) verlängert, die AUC vergrößert sich um das 3-5fache (5-7 = leicht – schwer) während die maximale Serumkonzentration nur um den Faktor 1.3 (1.5 = leicht - schwer) steigt. Es kommt zu einer minimalen Akkumulation und eine Dosisanpassung ist bei Leberinsuffizienz nicht empfohlen. Bei schwerer Leberinsuffizienz soll eine Tagesdosis von 40mg/d (Ausnahme: Heliobactereradikation) nicht überschritten werden. Es wird empfohlen das Intervall auf 40mg jeden 2. Tag zu verlängern. Weiters ist möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine spontane bakterielle Peritonitis oder eine Infektion mit Clostridium difficile und anderen Keimen gegeben. (52) (72) (74) (77)

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei älteren Patienten stieg die AUC um 43% und C_{max} um 23% an und auch das Auftreten von UAW glich der Zahl bei jüngeren Patienten. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Dennoch sollten bei geriatrischen Patienten 40mg/d nicht überschritten werden. (72) (74) (77)

Hepatotoxizität:

ALT-Erhöhen in weniger als 1% der Patienten, können sich auch ohne Abbruch der Therapie wieder zurückbilden. Nur eine geringe Zahl an klinisch relevanten Leberschädigungen, die sich aber als akute hepatische Nekrose äußern. Nach Absetzen kommt es zu einer schnellen Erholung. Verschwindend geringe Berichte über akutes Leberversagen. Allergische oder Autoimmunreaktionen ebenfalls rar. (75)

Paracetamol

Pharmakokinetische Überlegungen:

Paracetamol unterliegt einer variablen aber geringen hepatischen Extraktionsrate und einer geringen Plasmaproteinbindung. Die Elimination ist kapazitätslimitiert. Bei Leberzirrhosen ist mit einer Verlängerung der Halbwertszeit zu rechnen. CYP2E1 bildet den hepatotoxischen Metaboliten NAPQI der durch Überdosierungen akkumulieren kann. (72) (76) (77) (84) => *Verlängerte Halbwertszeit und Veränderungen in der Bildung von NAPQI bei Leberinsuffizienz zu erwarten.*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist die Plasmahalbwertszeit weitgehend unverändert während sie sich bei starken Störungen erheblich verlängert (bis zu 10h). Trotz dosisabhängiger Hepatotoxizität gilt Paracetamol in niedrigen Dosen als First-Line-Analgetikum bei Patienten mit Leberzirrhose (<2-3g/d für länger als 14 Tage oder <3-4g/d bei Kurzzeitanwendung), noch vor Tramadol, Hydromorphon, Fentanyl oder NSARs. Dennoch ist erhöhte Vorsicht bei der Anwendung gefordert. Bei chronischem Alkoholismus wird zur Vorsicht geraten. Eine Dosis von 2g/d sollte in solchen Fällen nicht überschritten werden. Alkohol darf während der Behandlung mit Paracetamol nicht eingenommen werden. (52) (54) (55) (72)

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei älteren Personen kann es ebenso zu einer verminderten Clearance und verlängerten Halbwertszeit kommen. Weniger als 3g/d gelten auch bei Patienten über 75 Jahren als sicher. (56)

Hepatotoxizität:

Durch therapeutische Dosen (4g/d) ist ein Ansteigen der Serumaminotransferasen möglich (39% der Patienten). Normalisierung durch Absetzen oder Dosisreduktion aber auch ohne Änderung der Therapie möglich. Bei Überdosierungen (ab 7.5g als Einzeldosis) kann es durch die Erschöpfung der Entgiftungskapazität der Leber zu lebensgefährlichen Leber- und Tubuluszellnekrosen kommen. 24-72h nach der Einnahme steigen ALT und AST oft bis über 2000 U/L an, nach 48-96h folgen Symptome wie Gelbsucht, Leberversagen und Verwirrung. Eine Intoxikation kann bis zum Tod führen. Überdosierungsreaktionen können bei schwer Kranken, Malnutrition oder Alkoholikern auch mit therapeutischen Dosen auftreten. (56) (72) (75) (

PEG plus Elektrolyte

Pharmakokinetische Überlegungen:

PEG wird praktisch nicht resorbiert und daher auch nicht biotransformiert. Die Ausscheidung von PEG erfolgt unverändert über den Faeces. (72) => *Keine veränderte Pharmakokinetik bei Leberzirrhose zu erwarten*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Die in Kombination verabreichten Elektrolyte werden über die Darmmukosa mit dem Serum-Elektrolyten ausgetauscht und mit dem Faeces ausgeschieden. Hierbei kann es zu einem Nettogewinn oder –verlust von Kalium, Natrium oder Wasser kommen. Daher muss auf Elektrolytverschiebungen geachtet werden. (72)

Hepatotoxizität:

Hepatotoxizität durch PEG sehr unwahrscheinlich, da keine Resorption stattfindet. (72)

Phenprocoumon

Pharmakokinetische Überlegungen:

Phenprocoumon unterliegt einer geringen hepatischen Extraktionsrate, einer hohen Plasmaproteinbindung und besitzt eine sehr lange Plasmahalbwertszeit. (72) (77) (84) => *Steigerung der Halbwertszeit und des freien Anteils bei Leberzirrhose zu erwarten*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Die durch den verminderten Albuminspiegel ausgelösten Veränderungen von Phenprocoumon sind in der Regel klinisch nicht relevant, dennoch ist eine strenge Überwachung erforderlich (Thromboplastinzeit-Bestimmung, Quick-Wert, INR-Wert) und bei der Titration muss vorsichtig vorgegangen werden. Weiters besteht bei Leberzirrhose erhöhte Gefahr von Blutungskomplikationen. Kontraindikationen liegen für Erkrankungen die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen vor (hämorrhagische Diathesen, Leberparenchymerkrankungen, schwere Thrombozytopenie, manifeste Niereninsuffizienz) (72) (77)

Angaben zum Alter des Patienten:

Durch verringerte Albuminsynthese im Alter ist ein erhöhter freier Anteil möglich. Der Quick- oder INR-Wert muss genau überwacht und bei der Dosistitration mit Vorsicht vorgegangen werden. (72)

Hepatotoxizität:

Unter der Langzeitbehandlung mit Phenprocoumon können gelegentlich Hepatiden mit Ikterus und sehr selten Leberparenchymerkrankungen auftreten. Die Leberfunktion ist bei Patienten, die unter Phenprocoumondauertherapie stehen, sorgfältig zu überwachen. (72)

Quetiapin

Pharmakokinetische Überlegungen:

Quetiapin hat eine hohe Resorptionsrate aber eine geringe orale Bioverfügbarkeit (9%). Es handelt sich um einen Stoff mit einer hohen hepatischen Extraktionsrate, die Elimination ist vom Blutfluss durch die Leber abhängig. (72) (74) (84) => *Steigerung der Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit bei leberinsuffizienten Patienten zu erwarten*

Empfehlungen für die Anwendung:

Bei Personen mit Leberzirrhose wurde eine Verminderung der Clearance um rund 30% (25-35%) beobachtet. $C_{\max}$ und AUC können auf das 3fache ansteigen. Initial-, als auch Erhaltungsdosen müssen angepasst werden. Es wird empfohlen die Therapie mit 25mg/d zu starten um dann täglich mit Blick auf Wirkung und Verträglichkeit in Schritten von 25-50mg/d zu bis zur wirksamen Dosis zu steigern. Zusätzlich wird Quetiapin zum Großteil durch CYP3A4 metabolisiert, wodurch es bei Therapie mit Inhibitoren bzw. Induktoren dieses Enzyms ebenfalls zur Veränderung der Clearance kommen kann. Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren ist kontraindiziert. (72)

Angaben zum Alter:

Bei älteren Patienten wurde im Vergleich zu jüngeren Patienten eine im Mittel um 30-50% erniedrigte Plasmaclearance festgestellt als zwischen 18 und 65 Jahren. Ausgehend vom klinischem Ansprechen und Verträglichkeit des Patienten kann es notwendig sein, die Dosis langsamer zu titrieren und eine geringere therapeutische Tagesdosis zu wählen als bei jüngeren Patienten. (72)

Hepatoxizität:

Abnorme Leberwerte werden in 30% der Patienten hervorgerufen. Die Aminotransferaseerhöhungen sind meist mild, transient und asymptomatisch und können sich noch während der Therapie zurückbilden. Klinisch relevante Leberschäden sind rar, meist hepatozellulär. Ikterus tritt dann 1-4 Wochen nach erster Verabreichung auf. Über Fälle von akutem Leberversagen wurde berichtet. Wahrscheinlich ist auch eine Kreuzreaktion mit Risperidon möglich. Daher soll Risperidon nicht als Alternativpräparat nach hepatotoxischer Reaktion auf Quetiapin verwenden werden und umgekehrt. (75)

Risperidon

Pharmakokinetische Überlegungen:

Risperidon hat eine hohe orale Bioverfügbarkeit (70-90% je nach galenischer Darreichungsform) und eine geringe hepatische Extraktionsrate. Die Plasmaproteinbindung liegt mit 90% im hohen Bereich. (72) (77) (86) => *Steigerung der Halbwertszeit und des freien Anteil bei Leberinsuffizienz möglich*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz wird zu einer Reduktion der Initial- und Folgedosen um 50% und einer vorsichtigen Titration geraten. Bei verringerter Nierenleistung sinkt die Clearance der antipsychotischen Fraktion um 60% (=aktiver Metabolit 9-Hydroxy-Risperidon) => Vorsicht beim Hepatorenalen Syndrom. Hier wird empfohlen die Initial sowie Folgedosen zu halbieren und dann aufzutitrieren. Eine engmaschige Überwachung ist dabei erforderlich. (72)

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei älteren Patienten zeigt sich eine um 43% gesteigerte Plasmakonzentration, eine um 38% verlängerte Halbwertszeit sowie eine um 30% verminderte Clearance der antipsychotischen Fraktion. Es wird eine Anfangsdosierung von 0.5mg 2x täglich empfohlen, die dann in Schritten von 0.5mg auf 1-2mg 2x täglich angepasst werden kann. (72)

Hepatotoxizität:

Abnorme Leberwerte bei 30% aller Patienten. ALT-Erhöhungen sind meist gering bzw. vorübergehend und können sich noch während der Therapie von selbst zurückbilden. Meist keine Anpassung der Medikation nötig. Zusätzlich können die ALT- und AP-Werte auch stärker, mit oder ohne Gelbsucht erhöht sein. Die meist cholestatischen Schädigungen treten oft kurz nach Therapiebeginn auf und verschwindet nach Absetzen wieder. Keine Berichte über akutes Leberversagen. Möglicherweise Kreuzreaktion mit Quetiapin (siehe Quetiapin). Rare Fälle von allergischen Reaktionen. (75)

Rivastigmin

Überlegungen zur Pharmakokinetik:

Rivastigmin wird schnell und nahezu vollständig im Magen-Darm-Trakt resorbiert hat aber nur eine orale Bioverfügbarkeit von rund 36%. Die Biotransformation findet unter Umgehung der Leber statt und die Plasmaproteinbindung ist gering. (72) (84)

Empfehlungen zur Verabreichung:

$C_{\max}$ kann bei leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz um 80% erhöht und die AUC mehr als verdoppelt sein. Die Clearance ist mittel, um 60-65% im Vergleich zu Lebergesunden erniedrigt. Es wurde jedoch kein Effekt auf Inzidenz und Schwere von unerwünschten Wirkungen beobachtet. Trotzdem wird empfohlen, bei der Dosistitration besonders vorsichtig vorzugehen und sie genauestens einzuhalten. Schwere Leberinsuffizienzen wurden nicht untersucht. In diesem Fall liegt eine Kontraindikation vor. (72)

Angaben zum Alter des Patienten:

Obwohl die Bioverfügbarkeit von Rivastigmin bei älteren Probanden höher ist als bei jüngeren, zeigten Studien mit Alzheimer-Patienten im Alter zwischen 50 und 92 Jahren keine altersabhängige Veränderung der Bioverfügbarkeit in der untersuchten Altersgruppe. (72)

Hepatotoxizität:

Bei 30% der Patienten können abnorme Leberwerte auftreten. ALT-Erhöhungen sind meist gering und vorübergehend, können sich noch während der Therapie zurückbilden und erfordern daher meist keine Anpassung der Medikation. ALT- oder AP-Werte könne aber auch stärker ansteigen. Entstehung eines Ikterus ist möglich. Die Schädigung setzt einige Tage nach erster Verabreichung ein und bildet sich durch Absetzen wieder zurück. Schäden meist cholestatisch. (75)

Spironolacton

Pharmakokinetische Überlegungen:

Spironolacton ist ein Pro-Drug. Es wird zum Großteil über die Leber eliminiert und hat eine hohe Bioverfügbarkeit und Plasmaproteinbindung. (72) (73) (84) => *Veränderungen in der Bildung der aktiven Metaboliten und verlängerte Halbwertszeit sowie erhöhter freier Anteil bei Zirrhose zu erwarten*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Spironolacton sollte in einer Dosis von 100-200mg/d, aufgrund der besseren Natriurese, noch vor Schleifendiuretika wie Furosemid, das Medikament der ersten Wahl zur Behandlung von Aszites

sein. Bei Leberzirrhose oder Aszites wird Steady State später erreicht. Gynäkomastie ist die wichtigste Nebenwirkung von Spironolacton, aber es kann auch zu metabolischer Azidose mit oder ohne Hyperkaliämie und Verschlechterung der Nierenleistung kommen. Auch auf die Stoffwechsellage, die Entwicklung einer Thrombozytopenie, Eosinophilie oder einer hepatischen Enzephalopathie muss bei Leberzirrhose geachtet werden. (52) (72)

Angaben zum Alter des Patienten:

Insbesondere bei älteren Patienten müssen regelmäßig Kontrollen des Elektrolythaushalts, der stickstoffhaltigen harnpflichtigen Stoffe sowie der Serum-Harnsäure durchgeführt werden. (72)

Hepatoxizität:

Klinisch relevante Leberschäden sind rar und mild, meist hepatozellulär oder gemischt. Nach Absetzung der Medikation wieder vollständig reversibel. Allergische Reaktionen ebenfalls rar. (75)

Trazodon

Pharmakokinetische Überlegungen:

Trazodon sowie dessen aktiver Metabolit werden beinahe ausschließlich durch Biotransformation in der Leber aus dem Körper eliminiert. Die Absorption aus dem GI-Trakt erfolgt schnell und vollständig und die Bioverfügbarkeit liegt bei 72-92%. Es handelt sich um einen Arzneistoff mit geringer hepatischer Extraktionsrate und hoher Plasmaproteinbindung. (72) (76) (77) (84) => *Verlängerung der Halbwertszeit und Vergrößerung des freien Anteils bei Leberzirrhose möglich*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Bei Leberzirrhose kann daher mit der üblichen Initialdosis (50 – 100 mg/d) gestartet werden, wobei dann langsam und vorsichtig auf die wirksamen Erhaltungsdosen titriert wird. Im Endeffekt fallen die Erhaltungsdosen bei Leberzirrhose niedriger aus als jene bei Personen mit gesunder Leber. (Erhaltungsdosis Gesunder: 150 – 300 mg /d) (72) (73)

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei älteren Patienten ist die Elimination ebenfalls verzögert. Dosen von 150–300 mg/d werden üblicherweise gut vertragen, sie sprechen oft auf eine niedrige Dosis (50–150 mg/d) an. (72)

Hepatotoxizität:

Moderate Enzymerhöhungen sind möglich, erfordern meist keine Modifikation der Medikation. Akute klinisch relevante Leberschädigungen, meist hepatozellulärem Ursprungs ohne Ikterus sind rar. Einige Fälle von immunoallergischen Reaktionen. Akutes Leberversagen und chronische Schädigungen sind ebenfalls rar. Möglicherweise erhöhte Lebertoxizität bei älteren oder leberinsuffizienten Patienten. (75)

Valsartan

Pharmakokinetische Überlegungen

Valsartan unterliegt einer raschen aber geringen und sehr variablen Resorption. Die Bioverfügbarkeit beträgt je nach Zubereitung 23-39%. Es werden nur ca. 20% in der Leber metabolisiert, wobei auch ein aktiver Metabolit entsteht. Die Ausscheidung erfolgt mit 70-83% hauptsächlich unverändert über den Faeces. (72) (77) (84) => *Verminderte Resorption und Ausscheidung bei cholestatischen Lebererkrankungen zu erwarten*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Hepatozelluläre Erkrankungen ohne Cholestase haben keinen Einfluss auf die systemische Bioverfügbarkeit, während sich die AUC bei Patienten mit biliärer Zirrhose oder Gallenwegsstenosen im Durchschnitt verdoppeln kann. Daher ist eine Anpassung der Dosierung bei leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz nicht erforderlich. Eine Tagesdosis 80 mg/d sollte nicht überschritten werden. Bei schwerer Leberinsuffizienz sowie Cholestase ist Valsartan laut Fachinformation kontraindiziert. (72) (77)

Angaben zum Alter des Patienten:

Bei älteren Patienten (Schnitt 76) können $C_{\max}$ um 53% und AUC um 24% erhöht sein. Dies geht jedoch nicht auf die verminderte Leber- oder Nierenfunktion zurück. Die Änderungen sind nicht klinisch relevant, daher muss die Dosierung nicht geändert werden. (72)

Hepatotoxizität:

Rare Fälle von klinisch relevanten Leberschädigungen sind typischerweise hepatozellulär. Symptome ähnlich einer Hepatitis. In einigen Fällen trat Cholestase auf, aber kein akutes Leberversagen oder chronische Schädigung. (75)

Zolpidem

Pharmakokinetische Überlegungen:

Zolpidem ist ein Stoff mit einer geringen hepatischen Extraktionsrate mit hoher oraler Bioverfügbarkeit (72) (77) => *Verlängerte Halbwertszeit bei Leberzirrhose zu erwarten*

Empfehlungen zur Verabreichung:

Bei leberinsuffizienten Patienten steigt die Plasmakonzentration an, die Clearance ist deutlich vermindert und die Halbwertszeit beträgt 10h. Es wird eine Anfangsdosis Dosis von 5mg/d empfohlen. 10mg/d dürfen nicht überschritten werden. Vorsicht ist aufgrund der sedierenden Wirkung von Zolpidem geboten. Bei schweren Leberinsuffizienzen liegt eine Kontraindikation vor. (72) (

Angaben zum Alter des Patienten:

Ältere Personen reagieren besonders stark auf Zolpidem. Die Clearance sinkt und die Plasmaspitzenkonzentration steigt um 50%. Das Verteilungsvolumen wird auf $0,34 \pm 0,05\text{l/kg}$ verringert. Die Halbierung der Dosis wird vorgeschlagen (=5mg). 10mg/d sollten auf keinen Fall überschritten werden. (72)

Hepatotoxizität:

In Einzelfällen schwere Hepatitis mit Ikterus und Erhöhung der Leberenzyme. (73)

5 Zusammenfassung

Die Leber ist das zentrale Organ der Biotransformation im menschlichen Körper. Sie besitzt eine große Reservekapazität, daher treten klinisch relevante metabolische Veränderungen erst in späten chronischen Stadien hepatischer Erkrankungen, wie zum Beispiel Leberzirrhose auf. Dabei kann es aufgrund einer verminderten Syntheseleistung auch zu pharmakodynamischen Veränderungen kommen. Leider gibt es nur unzureichende diagnostische Marker, um den Funktionsverlust der Leber exakt zu quantifizieren. Werden Arzneistoffe an zirrhotische Patienten verabreicht kann daher eine Anpassung der Dosierung und vorsichtige Titration bis zur klinischen Wirkung erforderlich sein, um Nebenwirkungen oder toxische Überdosierungen zu vermeiden.

Auch im Alter kann die Leber ihre Funktion gut aufrechterhalten, sie ist ein gut alterndes Organ. Dennoch ist sie von einer Verminderung ihrer Durchblutung und einem Verlust an Masse betroffen. Weiters gibt es keine hepatischen Erkrankungen deren Auftreten typisch für das Alter ist, jedoch können die Erkrankungen schneller fortschreiten oder drastischer verlaufen. Ein großes Problem in der Geriatrie stellen Multimorbidität und darauffolgende Polypharmazie dar. Da der Abbau vieler Medikamente hepatisch erfolgt, ist für die Gewährleistung der optimalen Therapie eine gute Kenntnis ihres Verhaltens bei verminderter Leberleistung erforderlich.

In dieser Arbeit wurden daher die pharmakologischen Eigenschaften der 33 retrospektiv ermittelten häufigsten Arzneistoffe der Entlassungsmedikation der Abteilung für Akutgeriatrie des Krankenhauses Hietzing mit neurologischem Zentrum Rosenhügel analysiert und tabellarisch erfasst. Auf Basis dieser Daten und mittels Literaturrecherche konnten dann für jedes einzelne dieser Pharmaka Verabreichungsempfehlungen erarbeitet werden. Zudem wurden Risikoscores erstellt, um mit Hilfe der kompetenzbasierten Hierarchie in der Klinik bei der Verschreibung von Arzneistoffen bei Leberinsuffizienz Fehler zu vermeiden und Hepatotoxizität schnell zu erkennen.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Morley J.E.: A Brief History of Geriatrics, Journal of Gerontology 59A; 2004, S.1132-1152
- (2) Bömer F., Rohmberger H.P., Weber E.: Grundlagen der Geriatrie, Verlagshaus der Ärzte, 1.Aufl., 2003, S.20
- (3) Jaehde U., Radziwill R., Mühlebach S., Schunack W.: Lehrbuch der Klinischen Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1. Aufl., 1998, S.3-5
- (4) Stermer G., Laml-Wallner G., Kuegler I., et al.: Comprehensive evaluation of clinical pharmacists' interventions in a large Austrian tertiary care hospital, European Journal of Hospital Pharmacy 19, 2012, S.529-534
- (5) Eichler H.-G., Abadie E., Breckenridge A.; et al.: Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulators perspective on addressing variability of drug response, Nature Reviews/Drug Discovery 10, 2011, S.495-505
- (6) Kucukarslan S.N., Peters M., Mlynarek M., et al.: Pharmacists on Rounding Teams Reduce Preventable Adverse Drug Events in Hospital General Medicine Units, Archives of Internal Medicine 163(17); 2003 S. 2014-2018
- (7) Mangoni A.A., Jackson S.H.D.: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications, British Journal Clinical Pharmacology 57(1), 2003, S. 6-14
- (8) Platt D., Mutschler E.: Pharmakotherapie im Alter, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 3. Auflage, S.35-37
- (9) Bömer F., Rohmberger H.P., Weber E.: Grundlagen der Geriatrie, Verlagshaus der Ärzte, 1.Aufl., 2003, S.11f
- (10) Jaehde U., Radziwill R., Mühlebach S., Schunack W.: Lehrbuch der Klinischen Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1. Aufl., 1998, S.298f
- (11) Högger P., Strehl E.: Repetitorium der klinischen Pharmazie, Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, 1. Auflage, 2007, S.26-36
- (12) Perrie Y., Singh Badhan R.K., Kirby D.J. et al.: The impact of ageing on the barriers to drug delivery, Journal of Controlled Release 161, 2012, S.389-398
- (13) Högger P., Strehl E.: Repetitorium der klinischen Pharmazie, Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, 1. Auflage, 2007, S.207-211
- (14) Frühwald T.: Therapeutische Entscheidungen in der Geriatrie - Wo bleibt die Evidenz?, Vortrag gehalten im Haus der Barmherzigkeit, Wien, am 29.05.2013
- (15) Kramer L., Humanalbumin – simpler Plasmaexpander oder evolutionäres Multifunktionsmolekül?, Vortrag gehalten im Krankenhaus Hietzing mit NZR, Wien am 8.4.2013
- (16) Platt D., Mutschler E.: Pharmakotherapie im Alter, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 3. Auflage, 1999, S.7-9
- (17) Dancygier H.: Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2003, S. 329f
- (18) Jaehde U., Thürman P.A.: Arzneimitteltherapiesicherheit in Alten- und Pflegeheimen, Zeitschrift für Evidenz und Qualität im Gesundheitswesen 106, 2012, S.712-716
- (19) http://www.medunigraz.at/gastroenterologie/pdf/Trauner_Cholestase_Innere_Medizin_Compact_Wien_2007.pdf (Stand 27.04.2013)
- (20) Topinková E., Baeyens J.P., Michael J.P., et al.: Evidence-Based Strategies for the Optimization of Pharmacotherapy in Older People, Drugs Aging 29(6), 2012, S.477-494

- (21) Spinewine A., Faviola D., Byrne S.: The Role of the Pharmacist in Optimizing the Pharmacotherapy in Older People, *Drugs Aging* 29(6), 2012, S.495-510
- (22) Thews G., Mutschler E., Vaupel P.: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1980, S.351-361
- (23) <http://www.deutsche-leberstiftung.de/Leber-Buch/1-Kapitel.pdf> (Stand 07.03.2013)
- (24) Müller-Esterl W.: Biochemie: Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler, Elsevier, 1. Auflage, 2004, S.618
- (25) <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/III.htm> (Stand 07.03.2013)
- (26) <http://www.storckverlag.de/wp-content/uploads/2012/06/Fortbildung-2009-05-Fremdstoffmetabolismus-Teil-1.pdf> (Stand 07.03.2013)
- (27) Jaehde U., Radziwill R., Mühlebach S., Schunack W.: Lehrbuch der Klinischen Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1. Aufl., 1998, S.56
- (28) Dancygier H.: Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2003, S.101
- (29) Dartsch D.: Pharmakotherapie bei Patienten mit Leberinsuffizienz, Vortrag gehalten am 2.2.2013
- (30) Siegenthaler W., Blum H.E.: Klinische Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag, 9. Auflage, 2006, S.863-866
- (31) Lee W.M.: Drug-induced Hepatotoxicity, *New England Journal of Medicine* 349, 2003, S.474-485
- (32) Bernal W., Auzinger G., Dhawan A. et al.: Acute Liver Failure, *Lancet* 376, 2010, S.190-201
- (33) Wunder C.: ÖAZ 5, 2013, S.52-54
- (34) <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=37164> (Stand 02.04.2013)
- (35) http://www.medunigraz.at/gastroenterologie/pdf/Trauner_NAFLD.pdf (Stand 02.04.2013)
- (36) Delcò F., Tchambaz L., Schlienger R., et al.: Dose Adjustment in Patients with Liver Disease, *Drugs Safety* 28(6), 2005, S.529-545
- (37) Platt D., Mutschler E.: Pharmakotherapie im Alter, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 3. Auflage, S.7-9
- (38) Frith J., Jones D., Newton L.N.: Chronic liver disease in an ageing population, *Age and Ageing* 38, 2009, S. 11-18
- (39) Floreani A.: Liver Diseases in the Elderly: An Update, *Dig Dis* 25, S.138-143
- (40) <http://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2011/oeaez-1314-15072011/leberfunktion-im-alter-lebererkrankungen-lebervolumen.html> (Stand 02.04.13)
- (41) Hansen W.: Medizin des Alterns und des alten Menschen, Schattauer Stuttgart, 1. Auflage, 2007, S.163
- (42) Gan L., Chitturi S., Farrell G.C.: Mechanisms and Implications of Age-Related Changes in the Liver: Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Elderly, *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2011, S.1-12
- (43) Viral Hepatitis in the Elderly, Carrion A.F., Martin P., *American Journal of Gastroenterology* 107(5), 2012, S.691-697
- (44) http://www.dhs.de/fileadmin/user_upload/pdf/Factsheets/Alkohol_im_Alter_2008.pdf (Stand 05.04.2013)
- (45) Verbeek R.K.: Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction, *European Journal of Clinical Pharmacology* 64, 2008, S.1147-1161
- (46) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003122.pdf

(Stand 25.04.2013)

- (47) <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072123.pdf> (Stand 22.04.2013)
- (48) Schmucker D.L.; Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease?, *Experimental Gerontology* 40, 2005, S.650-659
- (49) Zeeh J.: The aging liver: consequences for drug treatment in old age, *Arch Gerontol Geriatr* 32, 2001, S.255-263
- (50) <http://www.livertox.nih.gov/index.html> (Stand 05.06.2013)
- (51) Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N., et al.: Phenotypic Characterization of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: The Influence of Age and Sex, *Hepatology* 49(6), 2009, S.2001-2009
- (52) Lewis J.H., Stine J.G.: Prescribing medications in Patients with cirrhosis – a practical guide, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2013, S.1-25
- (53) <http://www.clinchem.med.uni-goettingen.de/downloads/elektrolytewassersaeurebasenhaushalt021121.pdf> (Stand 16.05.2013)
- (54) Gupta N.K., Lewis J.H.: The use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 28, 2008 S.1021-1041
- (55) Chandok N., Watt K.D.S.: Pain Management in the Cirrhotic Patient: The Clinical Challenge, *Mayo Clinic Proceedings* 85(5), 2010, S.451-458
- (56) Wehling M.: Paracetamol - Wirksam und sicher bis ins hohe Alter, *Schmerz* 27, 2013, S.20-25
- (57) Pentikäinen P. J., Neuvonen P. J., Jostell K.-G.: Pharmacokinetics of chlormethiazole in healthy volunteers and patients with cirrhosis of the liver, *European Journal Clinical Pharmacology* 17(4), 1980, S.275-284
- (58) Kamath P.S., Kim W.R.: The Model for End-Stage Liver Disease (MELD), *Hepatology* 45(3), 2007, S.797-805
- (59) <http://www.idir.uniklinikum-jena.de/meld.html> (Stand 22.05.2013)
- (60) Sokol S.I., Cheng A., Frishman W.H., et al.: Cardiovascular Drug Therapy in Patients with Hepatic Diseases and Patients with Congestive Heart Failure, *The Journal of Clinical Pharmacology* 40, 2000, S.11-32
- (61) Moore K.P. Wong F, Gines P. et al.: The Management of Ascites in Cirrhosis: Report of the Consensus Conference of the International Ascites Club, *Hepatology* 38(1), 2003, S.258-266
- (62) Slugh P.H., Much D.R., Smith W.B.; et al.: Cirrhosis Does Not Affect the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel, *Journal of Clinical Pharmacology* 40, 2000, S.396-401
- (63) Ohnishi A., Tsuboi Y, Ishizaki T. et al.: Kinetics and dynamics of enalapril in patients with liver cirrhosis, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 45, 1989, S.657-665
- (64) Baba T., Murabayashi S., Tomiyama T. et al.: The pharmacokinetics of enalapril in patients with compensated liver cirrhosis, *British Journal of Clinical Pharmacology* 29, 1990, S.766-769
- (65) Tolman K.G.: Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease, *Diabetes Care* 30(3), 2007, S.734-743
- (66) <http://sepia.unil.ch/pharmacology/index.php?id=100> (Stand 22.05.2013)
- (67) Dovjak P.: Tools in polypharmacy – Current evidence from observational and controlled studies, *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 45, 2012, S.468-472
- (68) Thews G., Mutschler E., Vaupel P.: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, *Wissenschaftliche*

Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1980, S.382-389

- (69) David S., Hamilton J.P.: Drug-induced Liver injury, US Gastroenterol Hepatol Rev 6, 2010, S.73-80
- (70) Cherubini A., Oristrell J.: The Persistent Exclusion of Older Patients From Ongoing Clinical Trials Regarding Heart Failure, Archives of Internal Medicine 171(6), S.550-556
- (71) North-Lewis P.: Drugs and the Liver, Pharmaceutical Press London, 1. Auflage, 2008
- (72) <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm> (Stand 22.05.2013)
- (73) www.kompendium.ch (Stand 22.05.2013)
- (74) <http://dailymed.nlm.nih.gov> (Stand 22.05.2013)
- (75) <http://www.livertox.nih.gov/> (Stand 22.05.2013)
- (76) http://www.kardiolog.ch/CYP450_2JSI.html (Stand 22.05.2013)
- (77) Braun R.: Arznesitoff-Profil: Basisinformation über arzneiliche Wirkstoffe, GOVI-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eshborn, 1982-2011
- (78) Schuppan D., Afdahl N.H.: Liver Cirrhosis, Lancet 371(9615), 2008, S.838-851
- (79) Högger P., Strehl E.: Repetitorium der klinischen Pharmazie, Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, 1. Auflage, 2007, S.160-163
- (80) Hanlon J.T., Schmader K.E., Samsa G.P. et al.: A method for assessing drug therapy appropriateness, Journal of Clinical Epidemiology 45(10), 1992, S.1045-1051
- (81) Danan G., Benichou C.: Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of International Consensus Meeting: application to drug-induced liver injuries 46(11), Journal of Clinical Epidemiology, 1993, S.1323-1330
- (82) Maria V.A.J., Victorino R.M.M.: Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis, Hepatology 26(3), 1997, S.664-669
- (83) Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al.: A method for estimating the probability of adverse drug reactions, Clinical Pharmacology and Therapeutics 30, 1981, S.239-245
- (84) <http://www.dosing.de/> (Stand 22.05.2013)
- (85) Duckworth W.C., Bennet R.G., Hamel F.G.: Insulin Degradation: Progress and Potential, Endocrine Reviews 19, 1998, S. 608-624
- (86) http://www.mh-hannover.de/fileadmin/institute/klinische_pharmakologie/downloads/Q0_2011.pdf (Stand 22.05.2013)
- (87) http://www.med4you.at/med4you_start.htm (Stand 22.05.2013)
- (88) Kulzer L, Pharmakokinetik in der Geriatrie am Beispiel der renalen Elimination von Arzneimitteln, 2013
- (89) Pateisky N, Härtig H.: Patientensicherheit im Krankenhaus, Austrian Standards plus Publishing Wien, 1.Aufl., 2013, S.84-89
- (90) http://campus.doccheck.com/uploads/tx_dcmedstudscripts/3316_pharmakokinetik.pdf (10.05.2013)
- (91) Benvenuti-Falger U., Böhmendorfer B., Dovjak P.: Polypharmazie, Österreichische Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie Wien, 2009
- (92) <http://www.beekay.ch/verdauung/gruppe2/Leberdokument.html> (Stand 16.05.2013)
- (93) Granneman G.R., Mahr G., Locke C. et al: Pharmacokinetics of Temafolxacin in Patients with Liver Impairment, Clinical Pharmacokinetics 22, 1992, S.24-32

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersphysiologische Veränderungen und klinische Relevanz (13).....	7
Tabelle 2: Child-Pugh-Score (46).....	24
Tabelle 3: Metabolische Veränderungen bei Lebererkrankungen (55).....	26
Tabelle 4: Pharmakokinetische Veränderungen bei Leberinsuffizienz (11) (29) (36) (45).....	31
Tabelle 5: Checkliste Leberinsuffizienz (29) (71).....	37
Tabelle 6: Die 33 in der retrospektiven Analyse von 100 geriatrischen Entlassungsmedikationen meistverordneten Substanzen (88).....	38
Tabelle 7: Medikation Fallbeispiel 1 (52) (55) (72) (77) (84).....	40
Tabelle 8: Medikation Fallbeispiel 2 (72) (75) (77) (84).....	43
Tabelle 9: Risikoabschätzung der Pharmakotherapie bei hepatischen Erkrankungen.....	47
Tabelle 10: Naranjo Scale (83).....	48
Tabelle 11: Schweregrad der hepatotoxischen Reaktion (75).....	49
Tabelle 12: Arzneistoffe mit problematischem Wirk- und Nebenwirkungsprofil bei Leberinsuffizienz (29) (36) (45) (52) (72) (77).....	50
Tabelle 13: Hauptsächlich renal eliminierte Arzneistoffe (Q0-Wert < 0.5) (72) (77) (84).....	52
Tabelle 14: Arzneistoffe mit hoher extrahepatischer und extrarenaler Elimination (72) (77) (85)....	53
Tabelle 15: HIGH-E Drugs (72) (77) (84).....	53
Tabelle 16: LOW-E mit hoher Plasmaproteinbindung (>90%) (72) (77) (84).....	54
Tabelle 17: LOW-E mit geringer Plasmaproteinbindung (<90%) (72) (77) (84).....	54
Tabelle 18: INTERMEDIATE-E Drugs (72) (77) (84).....	55
Tabelle 19: Arzneistoffe mit hoher biliärer Elimination (72) (77).....	55
Tabelle 20: Verteilungseigenschaften (72) (77) (90).....	56
Tabelle 21: Arzneistoffe mit Biotransformation zu aktiven Metaboliten (72) (73) (74) (77) (84).....	57
Tabelle 22: Arzneistoffe mit Abbau durch das Cytochrom-System (76).....	58
Tabelle 23: Pharmakokinetik Acetylsalicylsäure (66) (72) (76) (77) (84).....	94
Tabelle 24: Pharmakokinetik Amlodipin (72) (77) (76) (84).....	95
Tabelle 25: Pharmakokinetik Benserazid (72) (77).....	96
Tabelle 26: Pharmakokinetik Bisoprolol (72) (76) (77) (84).....	96
Tabelle 27: Pharmakokinetik Calcium, p.o. (72).....	97
Tabelle 28: Pharmakokinetik Clopidogrel (72) (76) (77) (86).....	98
Tabelle 29: Pharmakokinetik Colecalciferol (72) (77).....	99

Tabelle 30: Pharmakokinetik Enalapril (72) (77) (76) (84).....	100
Tabelle 31: Pharmakokinetik Enoxaparin (72) (77) (84).....	101
Tabelle 32: Pharmakokinetik Escitalopram (72) (77) (76) (84).....	102
Tabelle 33: Pharmakokinetik Esomeprazol (72) (77) (76) (84).....	103
Tabelle 34: Pharmakokinetik Folsäure (72) (77) (84).....	104
Tabelle 35: Pharmakokinetik Furosemid (72) (77) (84).....	105
Tabelle 36: Pharmakokinetik Hydromorphon (72) (77) (84).....	106
Tabelle 37: Pharmakokinetik Insulin (72) (77) (85).....	107
Tabelle 38: Pharamkokinetik Kalium Cholrid (72).....	107
Tabelle 39: Pharmakokinetik Levodopa (72) (77) (84).....	108
Tabelle 40: Pharmakokinetik Levothyroxin (72) (77) (84).....	109
Tabelle 41: Pharmakokinetik Lisinopril (72) (77) (84).....	110
Tabelle 42: Pharmakokinetik Metamizol (72) (77) (84).....	111
Tabelle 43: Pharmakokinetik Metoprolol (72) (77) (76) (84).....	112
Tabelle 44: Pharmakokinetik Mirtazapin (72) (76) (77) (84).....	113
Tabelle 45: Pharmakokinetik Pantoprazol (72) (76) (77) (84).....	114
Tabelle 46: Pharmakokinetik Paracetamol (72) (76) (77) (84).....	115
Tabelle 47: Pharmakokinetik PEG plus Elektrolyte (72).....	116
Tabelle 48: Pharmakokinetik Phenprocoumon (72) (76) (77) (84).....	116
Tabelle 49: Pharmakokinetik Quetiapin (72) (73) (74) (76) (84).....	118
Tabelle 50: Pharamkokinetik Risperidon (72) (76) (77) (86).....	119
Tabelle 51: Pharmakokinetik Rivastigmin (72) (84).....	120
Tabelle 52: Pharamkokinetik Spironolacton (72) (84).....	121
Tabelle 53: Pharamkokinetik Trazodon (72) (76) (77) (84).....	122
Tabelle 54: Pharmakokinetik Valsartan (72) (77) (84).....	123
Tabelle 55: Pharamkokinetik Zolpidem (72) (76) (77) (84).....	124

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Leberanatomie (92).....	12
Abbildung 2: hepatische Extraktionsrate (36).....	30
Abbildung 3: Schmerztherapie bei Leberzirrhose (55).....	46

9 Curriculum Vitae

Zur Person:

Name:	Pichler
Vorname:	Florian
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	Österreich
Geburtstag:	10.09.1988
Geburtsort:	Wien

Ausbildung:

seit 2008:	Studium der Pharmazie an der Universität Wien
Oktober 2007 – März 2008:	Österreichische Bundesheer
1999 – 2007:	Don Bosco Gymnasium Unterwaltersdorf
	Matura 18.06.2007
1995 -1999:	Volksschule Kottingbrunn

Praktikum:

März – Juni 2013:	Anstaltsapotheke des Krankenhaus Hietzing mit neurologischem Zentrum Rosenhügel (Wien)
-------------------	---

10 Anhang

Acetylsalicylsäure

Tabelle 23: Pharmakokinetik Acetylsalicylsäure (66) (72) (76) (77) (84)

Absorption	oral: beinahe vollständig im Magen oder oberen Dünndarm rektal: unvollständig, unzuverlässig
Distribution	Verteilungsvolumen: 0.1-0.2 l/kg (Dosisabhängig) PPB _{ASS} : relativ gering, PPB _{Salicylat} : 80-90%
Metabolismus	großer Teil der oralen Dosis bereits im GIT bzw. Leber zu Salicylat (=aktiver Metabolit, geringere Wirkung auf Thrombozytenaggregation) abgebaut (auch durch CYP2C8/9) Q ₀ -Wert _{ASS} = 1, Q ₀ -Wert _{Salicylat} = 0.2-0.9 Bioverfügbarkeit _{ASS} : große Schwankungen, Bioverfügbarkeit _{Salicylat} : 80-100% Eliminationskinetik von Salicylat ist Dosisabhängig (hepatische Sättigungskinetik) => niedrige Dosen vor allem Phase II Clearance _{ASS} : 39l/h, Clearance _{Salicylat} : 3.6l/h HWZ _{ASS} : 15min, HWZ _{Salicylat} : <3g: 2-3h, >3g: 15-30h
Exkretion	im alkalischen Urin 85% unverändertes Salicylat, im sauren 5% => renale Ausscheidung von Salicylat durch alkalische Diurese verbessert

UAW:

häufig: GIT-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Magen- und Darmgeschwüre, Blutungen des GI-Traktes);
selten: Hauterscheinungen, Bronchospasmen/Asthma, Hypoglykämie; in hohen Dosen zentralnervös toxisch; sehr selten: allergische Überempfindlichkeitsreaktionen oder Leber- und Nierenfunktionsstörungen (bei Leberinsuffizienz erhöht); Salicylat-Konzentrationen von über 300mg/l führen zu Zellmembranschäden mit Proteinurie, Hypoproteinämie und Steigerung des pulmonalen Drucks mit Lungenödemen (72) (77)

Hepatotoxizität:

Bei Langzeittherapie in hohen Dosen wird die Kontrolle der Hämoglobin- und Leberwerte (Transaminasen: ALT, AST) empfohlen. Leberschäden die durch hohe Dosen hervorgerufen werden können sind mild, selbstlimitierend und durch Absetzen oder Dosisanpassung vollständig reversibel. Leberschädigungen durch Acetylsalicylsäure sind meist asymptomatisch, jedoch können Bauchschmerzen, Nausea, Anorexie und auch Enzephalopathie auftreten. Geringe oder fehlende Erhöhungen des Bilirubinspiegels. Keine Fälle von akutem Leberversagen sowie chronischen Lebererkrankungen.

Eine spezielle Form der durch Acetylsalicylsäure hervorgerufenen Hepatotoxizität ist das Reye-Syndrom. Es tritt meist bei Kindern und Jugendlichen auf, wurde aber auch bei Erwachsenen beobachtet. Es treten Leberverfettung, hepatische Dysfunktion und Enzephalopathie auf. Der Verlauf ist häufig drastisch, in milden Fällen kann es aber schnell zur Erholung kommen. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: Schwangerschaft (Spätphase), hämorrhagischen Diathesen, Thrombozytopenie, schwere Leber- oder Nierensuffizienz, Magen- und Darmulzera, schwere nicht ausreichend behandelte Herzinsuffizienz, Überempfindlichkeit; bei Kindern nur wenn andere Maßnahmen nicht wirksam; besondere Überwachung: Leber-, Nieren-, Herzerkrankungen, Magen-Darmbeschwerden, Asthma, Allergie, Gicht, Nasenschleimhautschwellung (72) (77)

Interaktionen: Verlängerung der Blutungszeit mit Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer; bei gleichzeitiger Einnahme anderer NSAR erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen; in Kombination mit systemischen Glucocorticoiden ist das Risiko für eine Magen-Darm-Blutung erhöht; Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffe) => Hypoglykämie; bei gleichzeitiger Verabreichung mit Digoxin, Barbituraten oder Lithium können erhöhte Plasmaspiegel entstehen; Wirkverstärkung in Kombination mit Methotrexat, Sulfonamide, Trijodthyronin oder Valproinsäure; abgeschwächt wird die Wirkung von Aldosteronantagonisten, Schleifendiuretika, Urikosurika, Antihypertensiva (insbesondere ACE-Hemmer) (72)

Amlodipin*Tabelle 24: Pharmakokinetik Amlodipin (72) (77) (76) (84)*

Absorption	langsame aber nahezu vollständig, max. Plasmakonzentration erst nach 6-9h
Distribution	Plasmaproteinbindung: 98% Verteilungsvolumen: 21l/kg
Metabolismus	Q ₀ -Wert: 0.85 Bioverfügbarkeit: 60-65% => Biotransformation vorwiegend in der Leber (CYP3A4) Clearance: 0.42l/h/kg, E _n = 0.3 HWZ: 34-35h mit deutlicher Zunahme im Alter (48-64h) bzw. Leberfunktionsstörungen (60h)
Exkretion	Ausscheidung überwiegend renal 60% und 20-25% im Faeces, nur rund 10% der Dosis unverändert

UAW:

am häufigsten: Knöchelödeme, Kopfschmerzen, Schwindel, Flush; häufig: Schläfrigkeit; sehr selten: Reflextachykardien; weiters Übelkeit, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Atemnot, Sehstörungen, Husten, Polyurie, Schwäche, Nervosität, Gingivahyperplasie, Gynäkomastie, Impotenz, Juckreiz, Hautreaktionen, Parkinsonismus, Teleangiektasien (72) (77)

Hepatotoxizität:

Bei Dauertherapie eine geringe Rate von erhöhten Serumenzymen, meist ohne Symptome und können sich noch während der Therapie wieder zurückbilden. Enzymerhöhungen meist cholestatisch oder gemischt. Klinisch relevante Leberschädigungen sehr rar, nur in Einzelfällen. Es sind keine Fälle von chronischen Lebererkrankungen oder akutem Leberversagen bekannt. Die Schädigungen sind selbst limitierend und durch Absetzen von Amlodipin kommt es zur vollständigen Erholung. Allergische Reaktionen sind untypisch. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

Interaktionen: Vorsicht bei Arzneistoffen die CYP3A4 hemmen oder fördern, es besteht die Gefahr von erhöhten oder

erniedrigten Amlodipinserumspiegeln, die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin addiert sich mit der anderer antihypertensiver Medikamente (72) (77)

KI: Überempfindlichkeit, schwere Hypotonie, Herz-Kreislaufchock, Abflussbehinderung im linken Ventrikel (z.b. höhergradige Aortenstenose), hämodynamische Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt (72)

Benserazid

Tabelle 25: Pharmakokinetik Benserazid (72) (77)

Absorption	zu 53-74% und rasch, bei Verabreichung mit Levodopa etwas höher
Distribution	Sehr geringer Umfang ins Hirn, Verteilung vor allem in Organen mit hoher Dopa-Decarboxylaseaktivität
Metabolismus	weitgehend metabolisiert, hauptsächlich an der Darmwand und weniger in Leber => aktiver Metabolit: Trihydroxybenzylhydrazin (starke Decarboxylasehemmung)
Exkretion	88-99% über den Harn ausgeschieden

UAW:

siehe Levodopa, da in Kombination verabreicht

Hepatotoxizität:

keine Angaben

Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit (77) bzw. siehe Levodopa da in Kombination verabreicht

Bisoprolol

Tabelle 26: Pharmakokinetik Bisoprolol (72) (76) (77) (84)

Absorption	nahezu vollständig
Distribution	Plasmaproteinbindung: 30% Verteilungsvolumen: 3.5l/kg
Metabolismus	Q_0 -Wert = 0.48, rund 50% unverändert durch Niere ausgeschieden, 50% in Leber metabolisiert (CYP2D6 und v.a. CYP3A4) First-Pass-Effekt: <10%, Bioverfügbarkeit: 90%, Clearance: 15l/h, $E_h = 0.08$, HWZ: 10-12h
Exkretion	unverändertes Bisoprolol (50%) und Metaboliten über Niere ausgeschieden

UAW:

häufig: Kälte und Taubheit in den Extremitäten, gelegentlich orthostatische Hypotonie und sehr selten:

Bewusstlosigkeit, Psoriasis; gelegentlich: Überleitungsstörungen, Bradykardie, Verschlimmerung der Herzinsuffizienz bzw. bestehender, peripherer Durchblutungsstörungen, depressive Verstimmungen, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Muskelkrämpfe und –schmerzen; zu Beginn der Therapie häufig Müdigkeit, Kopfschmerz und Schwindel; selten: Angst, Nervosität und Halluzinationen, Potenz und Libidostörungen; häufig: Diarrhö, Obstipation, Erbrechen; selten: Mundtrockenheit und Geschmacksveränderungen; selten oder sehr selten: Nebenwirkungen am Auge oder Ohr; bei Patienten mit erhöhtem Atemwegswiderstand Atemnot möglich; latenter Diabetes mellitus kann manifest werden (72) (77)

Hepatotoxizität:

Durch Bisoprolol tritt in seltenen Fällen eine leichte bis moderate asymptotische Erhöhung der Serumaminotransferasen auf, die sich schon während der Therapie wieder vollständig zurückbilden kann. Meist hepatozelluläres Muster der Enzymerhöhung. Insgesamt aber eine sehr geringe oder keine Hepatotoxizität durch Bisoprolol. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Alter des Patienten, Nierenfunktion, Kontraindikationen:

Kontraindikationen: symptomatische Hypotonie oder Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block des 2. oder 3. Grades, höhergradige SA-Blocks, periphere Gefäßerkrankungen, Insuffizienz des linken Ventrikels, sinuatrialem Block, schwere Atemwegserkrankungen, metabolische Azidose, unbehandeltes Phäochromozytom, kardiogener Shock Überempfindlichkeitsreaktionen (72) (77)

Interaktionen: Verstärkung der Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika, kann Hypoglykämiesyndrome maskieren; verstärkt Wirkung von Antihypertensiva bzw. Ca-Kanalblocker vom Nifedipin-Typ, bei zeitgleicher Verschreibung von Ca-Kanalblockern vom Diltiazem-, Verapamiltyp oder Antiarrhythmika können negativ inotrope Effekte, Bradykardie oder Arrhythmien folgen; Verstärkung der kardiodepressiven Wirkung von Inhalationsnarkotika; starke Blutdruckanstiege durch Sympathomimetika, bei Cocainabhängigen Todesfälle beschrieben; MAO-Hemmer nicht gleichzeitig Einnehmen (außer MAO-B-Hemmer); NSAID können blutdrucksenkenden Effekt verringern; Potenzierung der negativ chronotropen und dromotropen Wirkung durch Reserpin, Alpha-Methyldopa, Clonidin, Guanfacin und Herzglykosiden möglich; Patienten die mit anderen Betarezeptorenblockern behandelt werden überwachen (72)

Calcium p.o.

Tabelle 27: Pharmakokinetik Calcium, p.o. (72)

Absorption	25-50% (30%) im Dünndarm, durch sauren Darm-pH erhöht, durch alkalischen pH vermindert
Distribution	99% in Knochen und Zähnen, 1% im Serum und davon 50% in der aktiven ionisierten Form, 45% an Plasmaproteine (Albumin) gebunden
Metabolismus	
Exkretion	Ausscheidung über Schweiß, 20% mit dem Urin 80% im Faeces (zum Teil nicht resorbiert)

UAW:

Hypercalcämie => mild: symptomlos, Muskelschwäche oder gastrointestinale Beschwerden; schwer: Bewusstseinsstörungen wie Lethargie, in Extremfällen auch Verwirrung, Stupor und Koma (72)

Hepatotoxizität:

keine Angaben

Arzneimittelinteraktionen, Alter des Patienten, Nierenfunktion, Kontraindikationen:

Interaktionen: Durch Ergocalciferol (Vitamin D2), Cholecalciferol (Vitamin D3) und besonders Calcitriol und Alfacalcidol gesteigerte Calciumresorption und Mobilisierung von Calcium aus den Knochen; Hemmung der Aufnahme von Biphosphonaten, Schilddrüsenhormonen, Tetracyclinen, Cephalosporinen, Chinolonen, Fluorid-, Estramustin- und oral applizierten Eisenpräparaten sowie Ketokonazol ins Blut und Verstärkung der Wirkung von HWG (72)

KI: Überempfindlichkeit, Hypercalciämie, Hypophosphatämie, calciumhaltige Nierensteine, Vitamin-D3-Therapie; bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kommt es zu einer verminderten Ausscheidung von Calcium, die tubuläre Rückresorption kann teilweise oder auch komplett eingeschränkt sein (72)

Clopidogrel

Tabelle 28: Pharmakokinetik Clopidogrel (72) (76) (77) (86)

Absorption	mindestens 50%, rasch nach oraler Aufnahme
Distribution	Clopidogrel und der hauptsächlich zirkulierende (inaktive) Metabolit binden reversibel zu 98% und 94% an Plasmaproteine
Metabolismus	Q_0-Wert: >0.8 Pro-Drug => keine messbaren Plasmaspiegel von Clopidogrel, Biotransformation zu aktiven Metaboliten in Leber, aber 85% werden zu Carboxylsäurederivat (unwirksam) Bioaktivierung: CYP1A2 Inaktivierung: CYP2B6, CYP2C19 und CYP3A4 Inaktivierung der Thrombozyten ebenfalls in der Leber Clearance: 4.1 ± 1.2 ml/min HWZ: ca. 6 bzw. 7.2 -7.6h
Exkretion	50% im Urin und ca. 46% im Stuhl ausgeschieden

UAW:

Blutungen, häufig: GIT-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Blutungen; gelegentlich: Obstipation, Thrombozytopenie, Juckreiz, verlängerte Blutungszeit; in Einzelfällen/sehr selten: Arthritis, Angioödem, anaphylaktische Reaktionen, schwere Thrombozytopenie (72) (77)

Hepatotoxizität:

Gesteigerte Serumtransaminasen in 1-3% der Patienten. Einige Berichte von klinisch signifikanten Leberschädigungen. Meist hepatozellulär aber auch cholestatische oder gemischte Schäden sind möglich. Meist selbstlimitierend und die Erholung tritt nach 1-3 Monaten ein, dennoch gibt es rare Fälle von akutem Leberversagen. Erste Symptome sind Fatigue, Gelbsucht und Juckreiz (nach 2-24 Wochen, im Mittel 6). Bei Wiedereinnahme treten die Schädigungen erneut auf. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: schwere Leberfunktionsstörungen, akute pathologische Blutungen, Überempfindlichkeit (72)

Interaktionen: Verringerte Bildung des aktiven Metaboliten durch Hemmer von CYP1A2 denkbar; Clopidogrel verstärkt die Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern, Cumarinen; Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von NSAR da es in Kombination mit Naproxen zu erhöhtem gastrointestinalen Blutverlust kommt; Kombination mit Heparin (72)

Colecalciferol

Tabelle 29: Pharmakokinetik Colecalciferol (72) (77)

Absorption	ungestörter Gallenfluss => vollständige Resorption
Distribution	mit geringer Affinität an Alpha-Globulin gebunden Verteilung in Leber, Fett, Muskeln, Haut, Hirn, Milz, Darm, Knochen, Nebennieren
Metabolismus	Vitamin-D-Vorstufe, Pro-Drug => Umwandlung in der Leber zu Calcifediol, weitere Umwandlung in der Niere zu Calcitriol (=Metabolit mit höchster Aktivität), HWZ = 20h (aber nach einmaliger Verabreichung => Konzentration von Calcifediol über Monate erhöht)
Exkretion	Elimination der Vit-D-wirksamen Verbindungen größtenteils über die Galle, nur ca. 3% renal

UAW:

geringe therapeutische Breite => Gefahr der Hypervitaminose mit Nierenschädigung (Nephrocalcinose) und -versagen, akuter oder chronischer Pankreatitis, Obstipation, Kalkablagerungen im Bindegewebe, in der Haut oder Hornhaut des Auges, Gefäßverkalkungen, Decalcifizierung der Knochen mit Osteoporose (72) (77)

Hepatotoxizität:

keine Angaben

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

Interaktionen: Abschwächung der Wirkung durch Barbiturate, Antikonvulsiva, Glukokortikoide und Colestyramin; Wirkverstärkung durch Androgene, Estrogene und Thiazid-Diuretika; Laxantien können Vitamin-D Mangel auslösen; Resorption von Magnesium aus Antazida und Laxantien wird gesteigert => Magnesiumintoxikationen (72) (77)

KI: Überempfindlichkeit, Hypercalcämie, Hypercalcurie, calciumhaltige Nierensteine, Hypervitaminose D, Lungentuberkulose, schwere Arteriosklerose, Nierenerkrankungen (72)

Enalapril

Tabelle 30: Pharmakokinetik Enalapril (72) (77) (76) (84)

Absorption	ca. 60% und schnell, durch Nahrung nicht beeinflusst
Distribution	Plasmaproteinbindung: <50% Verteilungsvolumen: $1.7 \pm 0.7 \text{ l/kg}$
Metabolismus	Pro-Drug => Wirksubstanz Enalaprilat durch Hydrolyse in der Leber (CYP3A4) Bioverfügbarkeit _{Enalaprilat} : $41 \pm 15\%$ Plasmaclearance: $4.9 \pm 1.5 \text{ ml/min/kg}$ HWZ: 35h $Q_0\text{-Wert}_{\text{Enalaprilat}} = 0.2$ außer der Biotransformation zu Enalaprilat kein bedeutender Metabolismus
Exkretion	Enalaprilat (40%) und Enalapril (20%) vorwiegend renal ausgeschieden,

UAW:

Lebensbedrohlicher Blutdruckabfall, insbesondere bei Behandlung mit Saluretika, bei Salz- oder Flüssigkeitsverlust, bei reninabhängigem schweren Hochdruck, bei Herzinsuffizienz; gelegentlich: Muskelkrämpfe, Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt (Hyperkaliämie, Hyponatriämie), Obstipation, selten: Störungen der Nierenfunktion und -versagen, Störungen des blutbildenden Systems und des Magen-Darm-Trakts, Jucken und Hautreizung; Überempfindlichkeitsreaktionen mit Störungen des Herz-Kreislauf-Systems, Schwindel, Übelkeit, Schwäche, vereinzelt Synkopen; 15% der Patienten leiden an trockenem Husten (ACE-Hemmer Husten) (72) (77)

Hepatotoxizität:

Wie bei anderen ACE-Hemmern eine geringe Rate von Serumtransaminaseerhöhungen (<2%). Rare Fälle von klinisch relevanten akuten Leberschäden, meist cholestatisch. Selten tritt bei Behandlung mit ACE-Hemmern ein Symptom mit unbekanntem Mechanismus auf das mit einem cholestatischen Ikterus beginnt und über eine Leberzellnekrose zum Tod führen kann. Bei Anstieg der Leberwerte oder dem Auftreten einer Gelbsucht muss das Medikament abgesetzt werden. Nach der Erholung sollten keine ACE-Hemmer mehr eingenommen werden. (72) (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: zweites oder drittes Trimester der Schwangerschaft oder Stillzeit, Überempfindlichkeit, angioneurotisches Ödem bei vorhergehender Behandlung durch ACE-Hemmer, hereditäres oder idiopathisches Angioödem, von Anwendung bei primären hepatischen Erkrankungen wird abgeraten, Vorsicht bei Aorten- oder Mitralstenose sowie hypertropher Kardiomyopathie; Vorsicht bei Niereninsuffizienz (72) (77)

Interaktionen: Additive Blutdrucksenkungen mit β -Blockern, Ca-Antagonisten, Vasodilatoren, Diuretika und während Narkose; Wirkminderung bei Gabe von NSAID, gesteigerter Kaliumspiegel bei Einnahme mit kaliumsparenden Diuretika, Verminderung der Leukozyten bei Einnahme mit Immunsuppressiva, Zytostatika oder Glucocortikoiden; verringerte Elimination von Lithium, Alkoholwirkung verstärkt (77)

Enoxaparin

Tabelle 31: Pharmakokinetik Enoxaparin (72) (77) (84)

Absorption	parenterale Applikation, nach subkutaner Injektion zu 91% resorbiert
Distribution	Verteilungsvolumen: 5l, Anreicherung in Leber Milz und Niere, Plasmaeiweißbindung: 90%
Metabolismus	Q_0 -Wert = 0.23 => passt nicht ganz zusammen mit Exkretion HWZ: 4h bei Einzelgabe, 7h bei wiederholter Verabreichung Gesamtclearance: s.c.=15ml/min, i.v.=26ml/min Metabolismus hauptsächlich in der Leber durch Desulfatierung und Depolymerisation,
Exkretion	10% unverändert und 30% gering verändert über die Niere ausgeschieden

UAW:

sehr häufig: Anstieg der Leberenzyme; häufig: offene oder okkulte Blutungen, besonders bei vorhandenen Risikofaktoren, leichte Thrombozytopenien; gelegentlich: allergische Komplikationen, Pruritis, Erythem, Urtikaria, angioneurotische Ödeme, Exantheme, Übelkeit, Erbrechen, Temperaturanstieg, Blutdruckabfall, Bronchospasmus, Dyspnoe, Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenie; sehr selten schwere Blutungen (72) (77)

Hepatotoxizität:

Bei 4% bis 13% der Patienten kommt es zu einem Anstieg der Serumaminotransferasen aber meist nicht über den fünfachen Normalwert und wenn, dann oft bei Patienten mit hohen Dosen. Die Erhöhungen sind meist mild, symptomlos und verschwinden nach dem Absetzen der Therapie bzw. durch Reduktion der Dosis, oder von selbst. Es gibt keine Fälle von klinisch relevanten, akuten Leberschäden.

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

absolute KI: Überempfindlichkeit gegen niedermolekulare Heparine oder Heparin, klinisch relevante Gerinnungsstörungen, allergisch bedingte Thrombozytopenie, Verletzungen oder Operationen am ZNS, Ohr oder Auge in den letzten 6 Wochen, klinisch relevante Blutungen in den letzten 30 Tagen, akuter hämorrhagischer Schlaganfall oder andere interkraniale Blutungen in den letzten sechs Monaten, Magen- und Darmulcerationen, schwere Leber- oder Pankreasinsuffizienz, Abortus imminens, schwere Hypertension, Endokarditis, vaskuläre Retinopathie, Glaskörperblutungen (72) (77)

Interaktionen: Es wird empfohlen, Substanzen, welche die Hämostase (Blutgerinnung) beeinflussen, vor einer Therapie mit Enoxaparin abzusetzen. Werden Substanzen angewendet die die Gerinnung beeinflussen sind eine Nutzen-Risiko Abwägung und strikte Überwachung erforderlich. Dazu gehören Medikamente wie Acetylsalicylsäure und nicht steroidale Entzündungshemmer inkl. Ketorolac, Dextran, Ticlopidin und Clopidogrel, systemisch verabreichte Glukokortikoide, Thrombolytika und Antikoagulantien, andere Inhibitoren der Plättchenaggregation inkl. Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten. (73)

Escitalopram

Tabelle 32: Pharmakokinetik Escitalopram (72) (77) (76) (84)

Absorption	nahezu vollständig resorbiert
Distribution	Verteilungsvolumen: 12-26l/kg Plasmaeiweißbindung: <80%
Metabolismus	Bioverfügbarkeit: 80% Plasmaclearance: 0.6l/min Eliminationshalbwertszeit: 30h (Mehrfachgabe) Metabolisierung durch CYP2C19! und CYP3A4 => Demethylcitalopram (=aktiver Metabolit, weniger Lipophil => weniger im Gehirn) im Steady-State ca. 10% Escitalopram hemmt CYP2D6 => schwache Inhibition des eigenen Abbaus
Exkretion	hauptsächlich über den Urin, nur 12-23% davon als unveränderte Substanz => hoher Q_0 -Wert

UAW:

zu Beginn der Therapie verstärkte Angst und Suizidgedanken, Nebenwirkungen vor allem in den ersten zwei Behandlungswochen; sehr häufig: Schwitzen, Kopfschmerzen, Tremor, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Asthenie, häufig: Ausschlag, Juckreiz, Schwindel, Fieber, Seh- und Geschmacksstörungen, trockener Mund, Unruhe, Verwirrung, Gewichtssteigerung, Miktionsproblem, Erschöpfung, Impotenz, Menstruationsstörungen; gelegentlich: GIT-Blutungen, Obstipation, Photosensibilität, Tinnitus, Krämpfe, Hyponatriämie, Aggressivität, Husten, Atemnot, Bradykardie, Allergie; selten: Hyperthermie, Hautblutungen; sehr selten: Pankreatitis, Hepatitis, Hyponatriämie besonders bei Zirrhose (72) (77)

Hepatotoxizität:

Abnormale Lebertestergebnisse treten nur bei unter 1% der Patienten auf, wobei die Erhöhungen meist moderat sowie selbstlimitierend sind und keine Dosisanpassung nötig ist. Rare Fälle akuter, klinisch relevanter Leberschädigungen von cholestatischen oder hepatozellulären Ursprung. Keine Fälle von akutem Leberversagen. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

Kontraindikationen: Überempfindlichkeiten, Intoxikation mit Alkohol oder zentraldämpfenden Stoffen, stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20ml/min), unter 18 Jahren, Schwangerschaft und Stillzeit
relativ: gleichzeitige Gabe von Stoffen mit serotonergem Potential, schwere Leberschäden, koronare Herzerkrankungen, Epileptiker (72) (77)

Interaktionen: Kombination mit MAO-Hemmer kann zu Serotoninsyndrom führen => KI, Lithium und L-Tryptophan steigern die serotonerge Wirkung, Hemmung des Abbaus von Substanzen die über CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert werden, Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von AS die die Krampfschwelle herabsetzten, gleichzeitige Gabe von Johanniskraut vermeiden, nicht gemeinsam mit zentraldämpfenden Stoffen oder Alkohol, Vorsicht bei Anwendung mit Medikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen (72) (77)

Esomeprazol

Tabelle 33: Pharmakokinetik Esomeprazol (72) (77) (76) (84)

Absorption	schnelle Aufnahme, max. Plasmaspiegel nach 1-2h, durch Nahrungsaufnahme verzögert
Distribution	Verteilungsvolumen: 0.22l/kg Plasmaproteinbindung: 97%
Metabolismus	Q_0 -Wert > 0.9, Biotransformation vollständig durch CYP-System (va. CYP2C19, CYP3A4) Bioverfügbarkeit: 64% (Einzeldosis 40 mg) bzw. 89% (tägliche Einmalgabe) oder 50% bzw. 68% (20mg), dosis- und zeitabhängige Clearance: 17l/h (Einzeldosis) bzw. 9.2l/h (Mehrfachdosis) bei 40mg oder 21l/h bzw. 15.5l/h bei 20mg => $E_h = 0.09 - 0.21$ HWZ: 0.8-1.3h
Exkretion	80% als Metaboliten mit Urin ausgeschieden, nur 1% unverändert

UAW:

häufig: Kopf- und Bauchschmerzen, Durchfall, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung; gelegentlich: Dermatitis, Pruritis, Urticaria, Schwindel, Mundtrockenheit; selten: Überempfindlichkeiten, Thrombozytopenien; sehr selten: Nephritis (72) (77)

Hepatotoxizität:

Steigerungen der Serum ALT-Werte nur bei weniger als 1% der Patienten, meist nur gering und können sich auch während der Therapie wieder zurückbilden. Nur Einzelfälle von klinisch relevanten Leberschädigungen durch Esomeprazol, typischerweise hepatozellulären Ursprungs und mit schneller Rückbildung nach dem Absetzen. Kurze Latenzperiode von 1-4 Wochen. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

Interaktionen: GI-Resorption von anderen Stoffen mit pH-abhängiger Resorption durch Säurehemmung beeinträchtigt, Esomeprazol hemmt CYP2C19 => möglicherweise verminderte Elimination von Substanzen die über dieses Enzym abgebaut werden (77) (72)

KI: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder substituierte Benzimidazole; keine Anwendung zusammen mit Nelfinavir (72)

Folsäure

Tabelle 34: Pharmakokinetik Folsäure (72) (77) (84)

Absorption	aktive und vollständige Resorption im Dünndarm bis zu 15µg/Tag (Einzeldosis 12-15mg), hydrophil
Distribution	Plasmaproteinbindung: rund 70% vor allem in der Leber (50%) und Niere gespeichert
Metabolismus	Pro-Drug => Biotransformation zu Tetrahydrofolsäure (=aktive Form) in der Leber, Clearance (ab über 10µg/l): 50ml/min
Exkretion	kleine Dosen (<100µg) werden zu 2% über die Niere ausgeschieden, bei hohen Dosen wird ein höherer Anteil unverändertes Folat renal ausgeschieden (5/10mg => 50%, 15mg => 90%)

UAW:

gelegentlich: gastrointestinale Störungen, besonders in hohen Dosen; Verwirrung und Aggressivität bei schizophrenen Patienten schon bei niedrigen Dosen; neurologische Effekte wie Konzentrationsschwäche, veränderte Schlafmuster, Angstträume, Verwirrung, Erregung, Überaktivität und depressive Zustände bei Tagesdosen von 5mg, verschwinden nach Absetzen schnell wieder; sehr selten allergische Reaktionen (72) (77)

Hepatotoxizität:

keine Angaben

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: pernizöse, aplastische und normocytäre Anämie; Megaloplastenanämie nur gemeinsam mit Vitamin-B12 behandeln bzw. wenn Vitamin-B12-Mangel als Ursache ausgeschlossen wurde auch alleine (77)

Interaktionen: Folsäure in Dosen von 15-10mg täglich senkt die Serumkonzentration von Antiepileptika, Antiepileptika senken ihrerseits die Serumkonzentration von Folat; p-Aminosalicylsäure und Acetylsalicylsäure senken die Serumkonzentration von Folat durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung; Cyclosporin und Sulfasalazin stören die Resorption; Pyrimethamin, Trimethoprim, Methotrexat, Aminopterin und Triamteren hemmen die Umwandlung in Tetrahydrofolsäure; orale Kontrazeptiva verursachen Folat Mangel, Colestyramin reduziert die Serumkonzentration (77)

Furosemid

Tabelle 35: Pharmakokinetik Furosemid (72) (77) (84)

Absorption	60-70%, verringert bei chronischer Herzinsuffizienz bzw. nephrotischem Syndrom
Distribution	Plasmaproteinbindung: $96 \pm 2\%$, bei Niereninsuffizienz um 10% verringert, Verteilungsvolumen: 0.2l/kg
Metabolismus	Q_0 -Wert = 0.3, in der Leber nur geringfügig metabolisiert (10%) und unverändert ausgeschieden Bioverfügbarkeit: 65% Clearance: $2.2 \pm 0.3 \text{ ml/min/kg}$ HWZ: ca. 90min
Exkretion	90% unverändert, davon 66% renal, Rest mit Faeces, bei verminderter renal Ausscheidung steigt Exkretion über Galle an

UAW:

sehr häufig Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes; häufig Auslösung einer hepatischen Enzephalopathie; durch Überdosierung auch Hypovolämie mit erhöhtem Thromboserisiko; nach längerer Anwendung: Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie oder hypochlorämische Alkalosen; Anstieg von Harnstoff und Harnsäure, Gichtanfälle; gastrointestinale Symptome wie Erbrechen, Übelkeit, Diarrhöen bzw Blutungen; gelegentlich Juckreiz, Thrombozytopenien; selten: Nierenzündungen, Hautreaktionen, Agranulocytosen, Thrombopenien, sehr selten Hyperglykämien; bei sehr schneller i.v. Verabreichung kann Innenohrschwerhörigkeit auftreten, sowie Druckgefühl oder Tinnitus (72) (77)

Hepatotoxizität:

Furosemid wurde mit einer gesteigerten Rate an erhöhten Serumtransaminasen in Verbindung gebracht. Nur rare und nicht überzeugende Reporte über Störungen der Leberfunktion. Daher sehr seltene wenn überhaupt vorhandene klinisch relevante Lebertoxizität. Keine Fälle von akutem Leberversagen oder chronischen Leberschädigungen. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit, Anurie, Coma hepaticum (durch hepatische Enzephalopathie), schwere Hypokaliämie oder Hyponatriämie, Hypovolämie, Dehydration (72)

Arzneimittelinteraktionen: gegenseitige Verstärkung der Ototoxizität mit Aminoglykosidantibiotika; Verdrängung von oralen Antikoagulantien aus Plasmaproteinbindung möglich, insbesondere bei Niereninsuffizienz, Hypoalbuminurie oder hohen Dosen von Furosemid; Nephrotoxizität von Cephalosporinen kann verstärkt werden; Verstärkung der Wirkung von Digitalis-Glykosiden; erhöhte Lithiumtoxizität; verstärkte Alkoholwirkung oder Intoleranz; Wirkungsminderung durch NSAR, Phenytoin oder Sucralfat; Verstärkung der Wirkung anderer Antihypertensiva, Diuretika oder Pharmaka mit blutdrucksenkendem Potential (72) (77)

Hydromorphon

Tabelle 36: Pharmakokinetik Hydromorphon (72) (77) (84)

Absorption	maximale Plasmakonzentration nach 1h, lipophil
Distribution	Plasmaproteinbindung: 5-10%, Verteilungsvolumen: 1,22±0,23 l/kg
Metabolismus	Q ₀ -Wert: 1 Bioverfügbarkeit: 32% (17-62%) in der Leber verstoffwechselt, Biotransformation durch Konjugation, anschließender Reduktion und erneuter Konjugation, kein Einfluss des CYP-Systems Clearance: 1.96 l/min HWZ: 2.5h
Exkretion	inaktive Metaboliten im Urin, geringer Teil unverändert

UAW:

Hemmung des Atemzentrums bis zum Tod (Atemdepression), leichte Blutdrucksenkung; häufig: Übelkeit, Somnolenz, Obstipation (regelmäßige spastische Obstipation und Tonuserhöhung des Magen- und Harnblasenschließmuskels sowie der Gallen- und Pankreasgänge), Erbrechen, selten: Sedierung, Krämpfe; nach langer Verabreichung: Störung der Libido oder Potenz, manchmal Hauterscheinungen mit Juckreiz, Gefahr der Abhängigkeit; Auslösung oder Verschleierung einer hepatischen Enzephalopathie möglich (72) (77)

Hepatotoxizität:

Selten Gallenkoliken und sehr selten Erhöhung der Leberenzyme. (72)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit, Atemdepression mit Hypoxie oder Hyperkapnie, Koma, schwere chronische obstruktive Lungenerkrankungen, akutes Abdomen, paralytischer Ileus (72)

Interaktionen: Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer zentralwirksamer Arzneistoffe kann es zu einer Verstärkung der Wirkung auf das zentrale Nervensystem kommen (z.B.: Sedierung oder Atemdepression), Hydromorphon nicht mit Alkohol einnehmen, keine gleichzeitige Anwendung mit MAO-Hemmern da es zu Hypotonie oder Hypertonie kommen kann, Hydromorphon kann die Wirkung von neuromuskulär blockierenden Stoffen verstärken (72)

Insulin

Tabelle 37: Pharmakokinetik Insulin (72) (77) (85)

Absorption	parenterale Verabreichung
Distribution	Verteilungsvolumen: 0.2-0.4l/kg Plasmaeiweißbindung: 5-25% (bei Insulinresistenz sehr viel höher)
Metabolismus	Abbau in verschiedenen Körpergeweben, 40-50% des Insulins bei einer Leberpassage inaktiviert, 30% Anteil der Niere an der Inaktivierung HWZ: i.v.=5-15min, i.m.=2h, s.c.=4h
Exkretion	1.5% des Insulins unverändert mit Harn ausgeschieden

UAW:

Generalisierte Insulinallergien mit Urtikaria, Dyspnoe, Röcheln, arterieller Hypotonie, Tachycardie und Schwitzen; Hypoglykämien oder Hyperglykämien; Augenleiden vor allem zu Beginn der Therapie; Reaktionen an der Injektionsstelle wie Fettgewebsschwund oder -zunahme, Rötung, Schwellung und Juckreiz (72) (77)

Hepatotoxizität:

Keine Angaben

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: Insulinom oder Hypoglykämie, Immunreaktionen vom Soforttyp, auch Kreuzreaktionen mit tierischem Insulin möglich (72) (77)

Interaktionen: Aufgrund der Stoffwechselwirkung von Insulin bei Kombination mit anderen Arzneistoffen hypo- oder hyperglykämische Wirkungen möglich. Es gilt daher, bei Kombination mit anderen Arzneistoffen oder Alkohol die generelle Empfehlung den Blutglucosespiegel zu überwachen und die Insulindosis gegebenenfalls anzupassen.

Kalium Chlorid

Tabelle 38: Pharmakokinetik Kalium Chlorid (72)

Absorption	vollständige Resorption
Distribution	98% des Kaliums befinden sich intrazellulär => Normalwerte: 140 bis 150 mmol/l intrazellulär und 3,5 – 5,0 mmol/l im Plasma
Metabolismus	
Exkretion	90% mit Urin

UAW:

selten: Übelkeit, Blähungen, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe; Hautausschläge, Pruritis, Urtikaria; in Einzelfällen: Verschluss, Blutungen oder Ulzerationen des GI-Traktes; bei Überdosierung kardiovaskuläre oder neuromuskuläre Störungen (72)

Hepatotoxizität:

keine Angaben

Arzneimittelinteraktionen, Alter des Patienten, Nierenfunktion, Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit, Hyperkaliämie, ausgeprägte Niereninsuffizienz, Anwendung nicht-kaliumsparenden Diuretika, Ösophagusverschluss (total oder partiell), Stenosen oder Atonien im Magen-Darm-Trakt, gastrointestinale Ulcera (72)

Interaktionen: Arzneistoffe die die Kaliumausscheidung beeinflussen, können Hyperkaliämie fördern => kaliumsparende Diuretika; nur mit Vorsicht gemeinsam mit Stoffen anwenden, die zu einer Hyperkaliämie führen können (ACE-Hemmer, Sartane, Digoxin, Cyclosporin, NSAR, Betablocker, Heparin) (72)

Levodopa

Tabelle 39: Pharmakokinetik Levodopa (72) (77) (84)

Absorption	Resorption in den oberen Abschnitten des Dünndarms, mittels sättigbarem Transportmechanismus, $c_{\max}$ nach 0.5-2h (abhängig von Entleerungszeit des Magens und Nahrungsaufnahme)
Distribution	Plasmaeiweißbindung: <10%, Verteilungsvolumen: 57l Dopamin kann die Blut-Hirnschranke nicht passieren, Transportsysteme für Levodopa haben eingeschränkte Kapazität => andere Aminosäuren bzw. Metabolit 3-O-Methyl-Dopa verringern Austritt aus Darm und Eintritt in das ZNS => nur der Anteil des Levodopas der in das ZNS eintritt wirksam
Metabolismus	Pro-Drug, Q_0 -Wert = 1, sehr schnell metabolisiert, in fast allen Organen aber vor allem in der Magen und Darmschleimhaut Bioverfügbarkeit: 30%, mit Decarboxylasehemmer 2-3x höher => Hauptmetaboliten: Dopamin und 3-O-Methyldopa (Hemmung der peripheren Bildung von Dopamin durch Decarboxylasehemmstoff), Plasmaclearance: 25 ml/min/kg (mit Decarboxylasehemmstoff rund 50%) HWZ mit Decarboxylasehemmstoff: 1.5h
Exkretion	Metaboliten hauptsächlich über Niere ausgeschieden

UAW:

sehr häufig: gastrointestinale und psychische Störungen; häufig: Verschwommensehen, Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit, Metallgeschmack; gelegentlich: hypotone orthostatische Kreislaufstörungen, kardiale Arrhythmien, Herzklopfen, Hitzegefühl, Atemnot, Thoraxschmerzen, Geschwüre im Magen- Darmbereich, Krämpfe, Hypertonus Thrombozytopenien; sehr selten: Somnolenz, Schlafattacken, hämolytische Anämien, GI-Blutungen, Hautveränderungen (77)

Hepatotoxizität:

Die Kombination Levodopa/Carbidopa führt in 9% der Verabreichungen zu Aminotransferaseerhöhungen. Sie sind meist mild, transient und selbstlimitierend. Eine Erhöhung auf das 5 bis 10fache der Normalwerte ist rar, erfordert aber

eine Modifikation der Medikation. Kleine Anzahl an Fällen von klinisch relevanten Leberschädigungen. Insgesamt verschwindend geringe klinisch relevante Hepatotoxizität. (77)

Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit, pharmakogene Parkinsonerkrankungen und psychiatrische Erkrankungen, unter 25, Hypotonien und Hörschäden, Vorsicht bei Nieren-, Leber-, Bronchienerkrankungen, Störungen des hämatopoetischen Systems, Prostataadenom, Phäochromozytom, Hyperthyreose, Melanomen; gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmern (2 Wochen warten), Schwangerschaft und Stillperiode (77)

Levothyroxin

Tabelle 40: Pharmakokinetik Levothyroxin (72) (77) (84)

Absorption	fast ausschließlich im oberen Dünndarm bis zu 80%, $t_{\max}$ bei 5-6h, Wirkungseintritt nach 3-5d, Maximum nach 9d, hydrophil
Distribution	Plasmaeiweißbindung: 99.5%, vor allem an thyroxinbindendes Globulin und weniger an Albumin, nicht kovalent gebunden=> rascher Wechsel Verteilungsvolumen: 0.1-0.2l/kg
Metabolismus	Pro-Drug: Q_0 -Wert: 1, Q_0 -Wert _{Metaboliten} : 1 Dejodierung zu T3 vor allem in Leber und Niere, großer Teil in Leber konjugiert Clearance: 1.2l/d HWZ ca. 7d, bei Hyperthyreose verkürzt (3-4d) und bei Hypothyreose verlängert (9-10d),
Exkretion	Metaboliten über Urin und Faeces ausgeschieden, Teil des Hormons erscheint unverändert in der Faeces, keine unveränderte Ausscheidung über Urin

UAW:

bei optimaler Dosierung keine UAW (72)

Hepatotoxizität:

keine Angaben

Arzneimittelinteraktionen, Alter des Patienten, Nierenfunktion, Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit, akuter Myokardinfarkt, akute Myokarditis, akute Pankarditis, unbehandelte Hyperthyreose, unbehandelte Nebennierenunterfunktion, unbehandelte hypophysäre Insuffizienz (72)

Interaktionen: Estrogene fördern Bindung an Globuline, verstärkte Wirkung von HWG, Colestyramin hemmt die Resorption, Phenobarbital induziert Abbau, Schilddrüsenhormone können Wirkung von Antidiabetika vermindern und den Katabolismus von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren fördern (72) (77)

Lisinopril

Tabelle 41: Pharmakokinetik Lisinopril (72) (77) (84)

Absorption	langsam und unvollständig, $c_{\max}$ nach ca. 7h, durch gestörte Leberfunktion verringert (etwa 30%) aber eine Zunahme der Exposition um 50% (verminderte Clearance)
Distribution	Verteilungsvolumen: 1.7 ± 0.7 l/kg nach multipler oraler Verabreichung sehr niedrige Plasmaproteinbindung
Metabolismus	Q_0 -Wert = 0.2, nicht metabolisiert und als intakte Substanz ausgeschieden Bioverfügbarkeit: 20-35% Clearance: ca. 50 ml/min HWZ: 12h, Eliminationshalbwertszeit ca. 30h
Exkretion	fast vollständig renal eliminiert

UAW:

Lebensbedrohlicher Blutdruckabfall; häufig Störungen der Nierenfunktion => Reduktion oder akutes Nierenversagen, vereinzelt Proteinurie und nephrotisches Syndrom, innerhalb der ersten sechs Monate nach Abbruch der Therapie reversibel; Überempfindlichkeitsreaktionen mit Juckreiz, Hautrötungen, Fieber meist ohne Therapie reversibel; Störungen des Herz-Kreislauf-Systems, des blutbildenden Systems, Magen-Darm-Trakt, im Bereich der Atemwege vor allem mit trockenem Husten; Einfluss auf den Mineralstoffwechsel: gelegentlich Hyperkaliämie, Einfluss auf Laborparameter (Abnahme von Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Hyponatriämie und Zunahme von Harnstoff, Kreatinin, Leberenzymen und Bilirubin zumindest vorübergehend) (72) (77)

Hepatotoxizität:

In weniger als 2% Erhöhung der Serumtransaminasen (wie Placebo). Rare Fälle von klinisch relevanten akuten Leberschäden, meist hepatozellulär. Trotzdem einige Berichte über akutes Leberversagen und Tod. Sehr selten kommt es während der Einnahme von Lisinopril zu einem cholestatischen Ikterus der sich zu einer Lebernekrose weiterentwickelt die dann schließlich zum Tod führen kann. Der Mechanismus dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt. Lisinopril sollte daher bei einem Anstieg der Leberenzyme oder beim Auftreten von Gelbsucht abgesetzt werden. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Alter des Patienten, Nierenfunktion, Kontraindikationen:

KI: Behandlung während zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft und Stillperiode vermeiden, angioneurotisches Ödem bei vorhergehender Behandlung mit ACE-Hemmer, hereditäres oder idiopathisches Angioödem (72)

Interaktionen: Wirkungsverstärkung von β -Blockern, Ca-Antagonisten, Vasodilatoren, Diuretika, Wirkungsverminderung in Kombination mit NSAID, Steigerung der Serumkaliumkonzentration bei Anwendung mit Kaliumsparenden Diuretika, bei gleichzeitiger Gabe von Immunsuppressiva, Zytostatika, systemischen Glucocorticoiden oder Allopurinol => Verminderung der Leukozyten, Überwachung der Serumkonzentration von Lithium bei gleichzeitiger Gabe, Wirkung von Alkohol wird verstärkt (77)

Metamizol

Tabelle 42: Pharmakokinetik Metamizol (72) (77) (84)

Absorption	mittelmäßig aber schnell, maximale Plasmakonzentration nach 1.4h bzw. 3.2-6.7h
Distribution	Plasmaproteinbindung: 58% bei 4-Methylaminoantipyrin bzw. 48% 4-Aminoantipyrin hydrophile Verteilung
Metabolismus	Pro-Drug => aktive Metaboliten: 4-Methylaminoantipyrin und 4-Aminoantipyrin Q ₀ -Wert der aktiven Metaboliten: 0.8 Bioverfügbarkeit _{4-Methylaminoantipyrin} : 90% bioverfügbar, nicht lineare Kinetik der aktiven Metaboliten (Akkumulation bei Langzeittherapie) Clearance _{4-Methylantipyrin} : 4.0 ± 1.6 ml/min/kg => E _n =0.12-0.21 HWZ: 3.3h bzw. 3.8-5.5h
Exkretion	orale Applikation: 3% bzw. 6% der aktiven Metaboliten mit Urin ausgeschieden, Metamizol selbst im Urin nicht ausgeschieden intravenöse Applikation: 96% im Urin, Rest im Faeces

UAW:

wichtigste UAW wegen Überempfindlichkeit: Schock oder Agranulazytose, selten, können aber tödlich sein; bei sehr hohem Fieber und rascher Injektion kann es zu starkem Blutdruckabfall kommen; Analgetika-Asthma; gelegentlich Hyperhidrosis; bei Injektionen lokale Schmerzen, Hauterscheinungen und vereinzelt Phlebitiden; sehr selten: Thrombozytopenie, Nierenfunktionsstörungen; bei Überdosierung: Somnolenz, Koma, Krämpfe (72) (77)

Hepatotoxizität:

Keine Angaben

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit, auch gegen andere Antirheumatika (Analgetika Intoleranz oder Asthma), akute intermittierende hepatische Porphyrie, genetisch bedingter Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Mangel, gestörte Knochenmarksfunktion (Blutbildung), Hypotonie und instabile Kreislaufverhältnisse, schwere Nierenfunktionsstörungen, letztes Trimenon der Schwangerschaft (72) (77)

Interaktionen: Verringerte Serumkonzentration von Ciclosporin, Gefahr einer Hypothermie mit Chlorpromazin (nicht in Österreich erhältlich), Clozapin erhöht Risiko der Agranulocytose, Trimethoprim/Sulfonamid gesteigertes Risiko einer Blutbildungsstörung, Goldpräparate steigern wechselseitig die Toxizität, in Kombination mit Cimetidin erfolgt gesteigerte Bioverfügbarkeit, verminderte Clearance und verlängerte Eliminationshalbwertszeit, Alkoholkonsum vermeiden (72) (77)

Metoprolol

Tabelle 43: Pharmakokinetik Metoprolol (72) (77) (76) (84)

Absorption	oral >95% resorbiert, bei gleichzeitiger Aufnahme von Nahrung gesteigerte Resorption
Distribution	Verteilungsvolumen: 5.5l/kg Plasmaeiweißbindung: 10-12%
Metabolismus	Q ₀ -Wert ≥ 0.8 Bioverfügbarkeit: 35-50% (70% bei wiederholter Verabreichung), ausgeprägter First-Pass Effekt Clearance: 43.2-92.4l/h bzw. 1l/min Biotransformation durch CYP2C19 und v.a. CYP2D6, geschlechtsabhängiger Metabolismus => Frauen: deutlich höhere Plasmaspiegel, 50% verringertes Verteilungsvolumen und Clearance HWZ: 3.5h
Exkretion	95% renal, nur 5% davon unverändert

UAW:

Herz-Kreislauf-System: orthostatische Hypotonie, sehr selten Bewusstlosigkeit, häufig Kältegefühl in den Extremitäten und Palpitationen, gelegentlich Überleitungsstörungen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz, kardiogener Schock nach einem Infarkt, sehr selten Arrhythmien, kardiale Leistungsstörungen und Verschlechterung bestehender Durchblutungsstörungen; sehr häufig zu Beginn der Therapie Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen; gelegentlich: Depressive Stimmungen, Schlafstörungen und verstärkte Traumaktivität sowie Parästhesien und Muskelkrämpfe; häufig: Diarrhoe, Obstipation, gelegentlich Erbrechen, selten Mundtrockenheit und Geschmacksveränderungen; sehr selten Thrombozytopenien (72) (77)

Hepatotoxizität:

Durch die Verabreichung von Metoprolol kann es zu einer geringen Rate von milden bis moderaten Erhöhungen der Transaminasewerte kommen. Die Steigerung der Transaminasen ist häufig symptomlos und auch bei fortgesetzter Therapie reversibel. Einige wenige Fälle von klinisch relevanten akuten Leberschäden, meist hepatozellulärem Ursprungs. Insgesamt sehr geringe Hepatotoxizität. Die Schädigungen sind meist selbstlimitierend und bilden sich nach Absetzen wieder zurück. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit, schwere Bradykardie, „Sick-Sinus“-Syndrom, AV-Block des 2. oder 3. Grades, hochgradige SA-Blockierungen, dekompensierte Herzinsuffizienz, schwere periphere Durchblutungsstörungen, Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90mmHg), Asthma Bronchiale oder Bronchospasmen, Überempfindlichkeitsreaktionen, unbehandeltes Phäochromozytom, metabolische Azidose (72) (77)

Interaktionen: Die Plasmakonzentration kann sich erhöhen falls Metoprolol zugleich mit anderen Arzneien eingenommen wird die über CYP2D6 verstoffwechselt werden, Imatinib erhöht den Plasmaspiegel, die Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika kann verstärkt werden, die Zeichen einer Hypoglykämie werden verschleiert, Metoprolol kann die Wirkung anderer Antihypertensiva verstärken (77)

Mirtazapin

Tabelle 44: Pharmakokinetik Mirtazapin (72) (76) (77) (84)

Absorption	schnell und vollständig, maximaler Plasmaspiegel nach ca. 1h
Distribution	Plasmaproteinbindung: 85%,
Metabolismus	Q_0 -Wert = 0.5 Bioverfügbarkeit: ca. 50% in der Leber metabolisiert => Hydroxylierung, N-Demethylierung, N-Oxidation und Konjugation => CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 und weniger CYP2C8/9 Aktiver Metabolit => N-Demethyl-mirtazapin, pharmakologisch schwächer aktiv HWZ: ca. 20-40h
Exkretion	85% der Menge mit Urin, Rest mit Faeces ausgeschieden

UAW:

sehr häufig: Sedierung; Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Parästhesie, Vaskulitis der Ödeme; Benommenheit, Verwirrung, Müdigkeit, Schwindel, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Obstipation, Mundtrockenheit, selten Tremor; häufig: Schlaflosigkeit, Angst; unbekannte Häufigkeit: Krämpfe, Blutbildungsstörungen wie Agranulocytose oder Thrombozytopenie, suizidale Gedanken oder suizidales Verhalten; Möglichkeit von Todesfällen bei Überdosierung (72) (77)

Hepatotoxizität:

Zu einer Veränderung der Leberwerte kommt es bei rund 10% der Patienten. Meist sind die Veränderungen nur gering oder moderat und erfordern kein Absetzen oder eine Veränderung der Dosierung. Rare Fälle von akuten Leberschädigungen mit oder ohne Gelbsucht und Erhöhung der Transaminasen. Leberschädigung meist hepatozellulär aber auch gemischte und cholestatische. Ebenfalls rare Fälle von chronischer Hepatitis oder akutem Leberversagen. Bei Auftreten von Gelbsucht muss die Behandlung abgebrochen werden. Möglicherweise ähnliche Reaktionen bei ähnlichen Antidepressiva. Autoimmunreaktionen oder allergische Reaktionen sind unüblich. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit, bei Wechsel zwischen Mirtazapin und MAO-Hemmer 14 Tage Pause, keine gleichzeitige Anwendung, unter 18 nur unter Beobachtung, Überwachung bei Verschreibung für Epileptiker, bei schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz strenge Überwachung (72)

Interaktionen: gesteigerte Elimination durch Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin, verminderte Elimination bei Gabe von Cimetidin, Erythromycin und HIV-Proteasehemmer, verschlechterte motorische und kognitive Fähigkeiten durch Kombination mit Diazepam und Ethanol, Serotoninsyndrom bei Kombination mit serotonergen Stoffen, Kontrolle der Wirkung von oralen Antikoagulantien bei gleichzeitiger Gabe (72) (77)

Pantoprazol

Tabelle 45: Pharmakokinetik Pantoprazol (72) (76) (77) (84)

Absorption	rasch und vollständig, max. Serumkonzentration von 1.1-3.1mg/l bei Gabe von 40 mg (magensaftresistent) bereits nach 2-4h erreicht
Distribution	Verteilungsvolumen: 0.17l/kg Plasmaproteinbindung: 98%
Metabolismus	Q_0 -Wert = 0.7 Bioverfügbarkeit: 77% fast vollständig durch Leber metabolisiert (Demethylierung durch CYP2C19 und anschließende Sulfatierung bzw. Oxidation durch CYP3A4) Plasmaclearance: 0.13 l/h/kg $\Rightarrow E_h = 0.07$ HWZ: 1.9h, HWZ der Metabolite geringfügig höher
Exkretion	Metaboliten hauptsächlich über Niere ausgeschieden, der Rest biliär

UAW:

UAW bei 5% der Patienten, am häufigsten (1%) Diarrhö und Kopfschmerzen, gelegentlich: Obstipation, selten erhöhte Bilirubinwerte, sehr selten Thrombozytopenie (77)

Hepatotoxizität:

ALT-Erhöhen nur in weniger als 1% der Patienten, können sich auch ohne Abbruch der Therapie wieder zurückbilden. Nur eine geringe Zahl an klinisch relevanten Leberschädigungen, kann sich aber durch hepatische Nekrose äußern. Dennoch schnelle Erholung nach Abbruch der Therapie daher ist eine sofortige Absetzung erforderlich. Sehr rare Fälle von akutem Leberversagen. Allergische oder Autoimmunreaktionen sind ebenfalls rar. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

Interaktionen: Pantoprazol kann die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen verringern deren Resorption vom pH-Wert des Magens abhängt; führt bei gleichzeitiger Anwendung von Atazanavir und ähnlichen HIV Medikamenten zu einer verringerten Bioverfügbarkeit und zu verringerter Wirkung; bei gleichzeitiger Anwendung von Cumarinderivaten wenige Einzelfälle von Änderungen der Prothrombinzeit/INR, Vorsicht bei Verabreichung mit anderen Medikamenten die über CYPs abgebaut werden (77)

KI: Überempfindlichkeiten (72)

Paracetamol

Tabelle 46: Pharmakokinetik Paracetamol (72) (76) (77) (84)

Absorption	rasch und vollständig
Distribution	niedrige, variable Plasmaproteinbindung: bei Intoxikation 20-50%, 10-20% an Erythrocyten Verteilungsvolumen: 0.7-1l/kg
Metabolismus	Q_0 -Wert = 0.9 Bioverfügbarkeit = dosisabhängig: 70-90% 80% in der Leber konjugiert (schnell gesättigt), in geringem Anteil hochreaktiver, arylisierender Metabolit NAPQI durch CYP2E1 in der Leber gebildet (hepatotoxisch)=> normalerweise rasch inaktiviert und über Niere ausgeschieden Clearance: 4.5 -5.5 ml/min/kg => $E_h = 0.19 - 0.23$ HWZ: 1-3h, bei älteren Patienten verlängert; Überdosis: >4h, Leberkoma: >12h
Exkretion	Ausscheidung 90% über den Urin, nur 2- 5% davon unverändert

UAW:

selten: Bronchospasmen, Schock, Quincke-Ödeme oder schwerwiegende Leukopenien, Thrombozytopenien und Panzytopenien; Reaktionen ähnlicher Weise in Patienten mit acetylsalicylsäureinduziertem Asthma; gelegentlich akute Niereninsuffizienz mit akuten Tubulusnekrosen (reversibel), allergische Hautreaktionen eventuell mit Temperaturanstieg und Schleimhautläsionen; Anfälle bei Asthmatikern (72) (77)

Hepatotoxizität:

Durch therapeutische Dosen (4g/d) ist ein Ansteigen der Serumaminotransferasen möglich (39% der Patienten). Normalisierung durch Absetzen oder Dosisreduktion aber auch ohne Änderung der Therapie möglich. Bei Überdosierungen (ab 7.5g als Einzeldosis) kann es durch die Erschöpfung der Entgiftungskapazität der Leber zu lebensgefährlichen Leber- und Tubuluszellnekrosen kommen. 24-72h nach der Einnahme steigen ALT und AST oft bis über 2000 U/L an, nach 48-96h folgen Symptome wie Gelbsucht, Leberversagen und Verwirrung. Eine Intoxikation kann bis zum Tod führen. Überdosierungsreaktion kann bei schwer Kranken, Malnutrition oder Alkoholikern auch mit therapeutischen Dosen auftreten. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit, Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Mangel (hämolytische Anämie), übermäßiger oder chronischer Alkoholkonsum, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (siehe Kapitel 4.2.) (72)

Interaktionen: Leberenzyminduzierende Arzentsstoffe wie Barbiturate, Antiepileptika oder Rifamycin können zu einer verstärkten Bildung des toxischen Metaboliten führen; Einnahme von Mitteln die zu einer verlangsamten Magenentleerung führen, wie Metoclopramid, kann den Wirkeintritt von Paracetamol verzögern; die Einnahme von Paracetamol über eine Woche kann die Wirkung von oralen Antikoagulantien verstärken; hohe Dosen Paracetamol können die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin reduzieren; Alkohol verstärkt die Hepatotoxizität von Paracetamol; Probenecid vermindert die Paracetamolclearance; Cholestyramin verringert die Resorption von Paracetamol; Kombination mit Zidovudin erhöht die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie (72)

PEG plus Elektrolyte

Tabelle 47: Pharmakokinetik PEG plus Elektrolyte (72)

Absorption	so gut wie keine Absorption
Distribution	Elektrolyte über Darmmukosa mit Serumelektrolyten getauscht => Nettogewinn oder -verlust von Natrium, Kalium und Wasser möglich
Metabolismus	keine Metabolisierung
Exkretion	Unveränderte Passage des Darms und Ausscheidung mit Faeces, geringfügig absorbierte Mengen wieder über den Urin ausgeschieden

UAW:

die häufigsten Nebenwirkungen sind GI-Beschwerden: abdominelle Aufblähungen, Übelkeit, Bauchschmerzen und Krämpfe, Borborygmus, Flatulenz, Diarrhö, Erbrechen; sehr selten oder mit nicht bekannter Häufigkeit kommen Erkrankungen des Immunsystems vor (Angioödem und anaphylaktischer Schock, allergische Reaktionen, z.B. Hautreaktionen, Rhinitis) (72)

Hepatotoxizität:

Keine Angaben

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: Intestinale Perforation oder Obstruktion aufgrund struktureller oder funktioneller Störungen der Darmwand, Ileus, schwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und toxisches Megakolon) Überempfindlichkeit (72)

Interaktionen: keine bekannt

Phenprocoumon

Tabelle 48: Pharmakokinetik Phenprocoumon (72) (76) (77) (84)

Absorption	rasch und vollständig
Distribution	Plasmaproteinbindung: 99% Verteilungsvolumen 0.10-0.15l/kg
Metabolismus	Q ₀ -Wert: 1 geringe hepatische Extraktionsrate => hepatische Clearance < 1ml/min => E _h = 0.000667 durch CYP2A6, CYP2C9 und CYP3A4 hydroxyliert und dann konjugiert HWZ: 150-160h
Exkretion	15% unverändert über Urin ausgeschieden

UAW:

Blutungskomplikationen bei 5-25% aller Patienten, von harmlosen Blutungen aus Primärläsionen, bis hin zu lebensbedrohlichen Blutungen im Gehirn, aus der Darmwand, aus den Nebennieren, in der Pleurahöhle oder im Herzbeutel; selten Netzhautblutungen; reversibler Haarausfall oder Hautnekrosen; abdominale Schmerzen und Krämpfe; selten Urtikaria und Dermatitis; Kopfschmerzen, Geschmacksveränderungen, Kältegefühl, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust und selten Diarrhö; Vergiftungssymptome sind Krämpfe und Tod durch Atemlähmung, Einzeldosis => erst kapillar-toxische Wirkungen und Hirnödeme, dann Blutungen, chronische Einnahme hoher Dosen => Leberparenchymschäden und Blutungen der kleinen Blutgefäße, Verfettungen und Lebernekrosen (72) (77)

Hepatotoxizität:

Gelegentlich treten Hepatiden mit oder ohne Ikterus auf, sehr selten kommt es zu Leberparenchymschäden. (72)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

absolute KI: Überempfindlichkeit; Erkrankungen die mit erhöhter Blutungsbereitschaft einhergehen (z.B.: hämorrhagische Diathesen, Leberparenchymerkrankungen); fixierte und behandlungsrefraktäre Hypertonie; Erkrankungen mit Verdacht auf Läsion im Gefäßsystem; kavernöse Lungentuberkulose; nach urologischen Operationen, solange Makrohämaturie besteht; Schwangerschaft außer bei Lebensbedrohlicher Unverträglichkeit gegen Heparin (72)

Interaktionen: verstärkte Antikoagulanzenwirkung durch ASS, Allopurinol, Amiodaron, Bezafibrat, Chloramphenicol, Cimetidin, Ciprofloxacin, Clarithomycin, Clofibrat, Danazol, Erythromycin, Ketokonazol, Metronidazol, NSAID, Paracetamol, Phenylbutazon, Piroxicam, Plasminogen-Aktivatoren, Stanozolol, Sulfonamide, Tamoxifen, Tetracycline, Thyroxin, Valproinsäure; Alkohol verstärkt die Antikoagulation; verstärkte Blutzuckersenkung von Sulfonylharnstoffen; erhöhte Serumkonzentration und Wirkung von Phenytoin; verminderte Antikoagulation durch Antacida, Barbiturate, Carbamazepin, Glukokortikoide, Glutethimid, Griseofulvin, Haloperidol, 6-Mercaptopurin, Primidon, Rifampicin, Vitamin K, Thiouracil; verminderte Resorption durch Colestyramin (77)

Quetiapin

Tabelle 49: Pharmakokinetik Quetiapin (72) (73) (74) (76) (84)

Absorption	gut und schnell
Distribution	Plasmaproteinbindung: 83% Verteilungsvolumen: 10±4l/kg
Metabolismus	geringer Q_0 -Wert Bioverfügbarkeit: 9% 20 inaktive Metaboliten und 3 aktive z.B. Norquetiapin, in der Leber hauptsächlich von CYP3A4 gebildet aber auch CYP2D6 abgebaut, mittlere Clearance von Quetiapin aus Plasma bei Leberfunktionsstörung ebenso wie bei schwerer Nierenfunktionsstörung um 25% vermindert; CYP Inhibition bei sehr hohen Dosen HWZ: 7-12h
Exkretion	Ausscheidung zu 73% über Urin und 21% über Faeces ausgeschieden, 5% unverändert ausgeschieden

UAW:

sedierende Wirkung; am häufigsten beobachtet: Somnolenz, Schwindel, Mundtrockenheit, leichte Asthenie, Obstipation, Tachykardie, orthostatische Hypotonie und Dyspepsie bzw auch Gewichtszunahme, Synkope, malignes neuroleptisches Syndrom, Leukopenie, Neutropenie und periphere Ödeme, gelegentlich: Thrombozytopenie, Krämpfe, Hyponatriämien (72)

Hepatotoxizität:

Abnorme Leberwerte können in bei bis zu 30% der Patienten auftreten. Die abnormalen Lebertransaminasewerte meist mild, asymptomatisch und können sich auch noch während der Therapie rückbilden. Weiters gibt es rare Berichte über akute klinisch relevante Leberschädigungen mit Gelbsucht (1-4 Wochen nach Start der Therapie) und hepatozellulären Ursprungs. Berichte über akutes Leberversagen. Rare allergische Reaktionen. Möglicherweise auch Unverträglichkeit gegen Risperidon. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

Interaktionen: nur vorsichtig mit anderen zentralstimulierenden AS verwenden, nicht mit CYP3A4-Inhibitoren kombinieren bzw. keinen Grapefruitsaft trinken, gleichzeitige Gabe von Carbamazepin bewirkt eine signifikante Erhöhung der Clearance, in Kombination mit Phenytoin steigt Clearance von Quetiapin enorm an (72)

KI: Überempfindlichkeit, Gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Hemmern (72)

Risperidon

Tabelle 50: Pharmakokinetik Risperidon (72) (76) (77) (86)

Absorption	vollständig, Spitzenplasmakonzentration nach 1-2h, Aufnahme durch Nahrung nicht verändert, lipophil
Distribution	schnelle Verteilung, Verteilungsvolumen: 1-2l/kg, Plasmaproteinbindung: Risperidon = 90% bzw. 9-Hydroxy-Risperidon = 77%
Metabolismus	Q ₀ -Wert: 0.95 Bioverfügbarkeit: 70% oder aus Tablette 90%, hauptsächlich durch CYP2D6 zu 9-Hydroxy-Risperidon verstoffwechselt => aktiver Metabolit HWZ: 3h (Risperidon) bzw. 24h (9-Hydroxy-Risperidon), keine Hemmung des Abbaus anderer Arzneistoffe in therapeutischen Dosen, auch CYP3A4 am Abbau beteiligt
Exkretion	70% mit dem Urin und 14% mit dem Stuhl, davon 35-45% 9-Hydroxy-Risperidon im Urin

UAW:

häufig treten Somnolenz, Sedierung und Obstipation auf, gelegentlich kann es zu Krämpfen und Thrombozytopenien kommen, aufgrund der Blockade der D₂-Dopaminrezeptoren: Bewegungsstörungen; bei hohen Dosen extrapyramidal-motorische Symptomatik => Bewegungsarmut, Unbeweglichkeit der Gesichtszüge, akute und tardive Dyskinesien (ähnlich wie bei Morbus Parkinson); Störungen im Hormonsystem => Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Menstruationsstörungen; Aufgrund der Blockade von Alpha-1-adrenergen Rezeptoren: Blutdrucksenkung, Schwindel, Müdigkeit, Priapismus; reflektorische Beschleunigung der Herzfrequenz, QT-Verlängerung, kardiale und zerebrovaskuläre Risiken bei älteren Patienten, erhöhtes Risiko für Herztod; durch Blockade von Histaminrezeptoren: Schwindel und Gewichtszunahme; Fähigkeit der Senkung der Körperkerntemperatur kann gestört sein; Vermehrung der weißen Blutkörperchen möglich; Verschwommensehen, Husten, verstopfte Nase; auch Erbrechen, Übelkeit, Blähungen, Einnässen, Ausschläge, sexuelle Dysfunktion, Schlafstörungen möglich; beim Auftreten eines lebensgefährlichen neuroleptischen Syndroms mit Fieber (>40°C) und Muskelstarre alle Antipsychotika auch Risperidon absetzen (72) (77)

Hepatotoxizität:

Abnorme Leberwerte treten bei 30% aller Patienten auf. Die ALT Erhöhungen sind aber meist gering bzw. vorübergehend und können sich noch während der Therapie von selbst rückbilden. Sie bedürfen daher meist keiner Anpassung der Medikation. Zusätzlich können die ALT- und AP-Werte auch stärker, mit oder ohne Symptome wie Gelbsucht erhöht sein. Die Leberschädigung tritt oft kurz nach Therapiebeginn auf und verschwindet nach Therapiestopp wieder. Meist cholestatische Schädigungen. Es gibt auch Fälle von akuten Leberschäden nach einigen Monaten oder Jahren der Therapie, die ohne Gelbsucht auftreten. Es gibt keine Berichte über akutes Leberversagen. Möglicherweise auch Unverträglichkeit gegen Quetiapin. Rare Fälle von allergischen Reaktionen. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit, besondere Vorsicht: bei Leber oder Nierenerkrankungen engmaschige Kontrolle, große Vorsicht bei Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko, nur bei Demenz vom Alzheimer-Typ anwenden (bei anderen Arten erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse), nur unter Überwachung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen

(Verlängerung des QT-Intervalls), Nutzen-Risiko Abwägung da erhöhte Mortalität bei Demenz, Klinische Überwachung bei Diabetikern, Vorsicht bei Patienten mit Krampfanfällen (72) (77)

Interaktionen: gleichzeitige Gabe von Stoffen die QT-Intervall verlängern oder die Abbau von Risperidon hemmen vermeiden, Carbamazepin sowie Phenytoin können die Plasmakonzentration senken, wohingegen Paroxetin, Fluoxetin und Verapamil die Plasmakonzentration durch Wechselwirkung mit den Enzymen steigern können, Verstärkung der Sedierung bei Kombination mit zentral dämpfenden Stoffen, Kombination mit Dopaminagonisten kann zur Wirkungsabschwächung führen (77)

Rivastigmin

Tabelle 51: Pharmakokinetik Rivastigmin (72) (84)

Absorption	rasche und vollständige Resorption, maximale Plasmakonzentration nach ca. 1h, Einnahme mit Mahlzeit verzögert t_{max} um 90min, verringert C_{max} aber erhöht AUC um 30%
Distribution	Plasmaproteinbindung: 40% Verteilungsvolumen: 1.8-2.7l/kg,
Metabolismus	Q_0 -Wert = 1 => Umgehung der Leber, CYPs nicht oder nur gering am Abbau beteiligt Bioverfügbarkeit: $36 \pm 13\%$ (3mg) rascher Abbau vor allem durch Cholinesterase vermittelte Hydrolyse, nichtlineare Kinetik, aufgrund einer Wechselwirkung mit dem Zielenzym steigt die Bioverfügbarkeit um 1.5x stärker an als es die Dosis erwarten ließe Plasmaclearance: 70 - 130l/h
Exkretion	im Urin kein unverändertes Rivastigmin gefunden, Metaboliten hauptsächlich über Niere ausgeschieden 90% nur ca. 1% mit Faeces

UAW:

meist gastrintestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit (38%), Erbrechen (23%) und Gewichtsverlust, meist in Titrationsphase, weibliche Patienten empfindlicher, selten: Krampfanfälle, GIT-Ulzerationen, sehr selten: GIT-Blutungen, häufig Somnolenz (72)

Hepatotoxizität:

In Studien wurde keine Erhöhung der Serumenzyme nachgewiesen und es gab keine Fälle von klinisch relevanten Leberschädigungen. Dennoch gibt es zumindest einen Bericht über klinisch relevante Leberschädigung mit leichter Gelbsucht hepatozellulärem Ursprungs und vollständiger Erholung nach 5 Wochen. Auch milde Effloreszenzen und Eosinophilie wurden beobachtet. Autoimmunreaktionen traten keine auf. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Alter des Patienten, Nierenfunktion, Kontraindikationen:

Interaktionen: kann Wirkung von Muskelrelaxantien vom Succinylcholytyp verstärken, Aufgrund pharmakodynamischer Wechselwirkungen nicht gemeinsam mit anderen Cholinmimetika geben (72)

KI: Überempfindlichkeit, schwere Leberinsuffizienzen (keine Erfahrungen) (72)

Spironolacton

Tabelle 52: Pharamkokinetik Spironolacton (72) (84)

Absorption	bis 400mg fast vollständig resorbiert, bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöhte Bioverfügbarkeit
Distribution	Plasmaproteinbindung: 88% von Metabolit Canrenon 99 %
Metabolismus	Q_0 -Wert = 1, fast vollständige Metabolisierung Pro-Drug, Bioverfügbarkeit: >90% hauptsächlich in der Leber und zu geringem Teil in Niere, Nebennierenrinde und Hoden metabolisiert => 80 % schwefelhaltige Metaboliten Thiomethyl-Spirolacton IV (aktiver Hauptmetabolit) und Hydroxy-Thiomethyl-Spirolacton V, sowie Canrenon (Metabolit II, durch Abspaltung der schwefelhaltigen Gruppen) und Canrenoinsäure Metaboliten II, IV und V für antimineralkortikoide Wirkung verantwortlich, $HWZ_{\text{Einzeldosis}}$: 10h, Steady-state-Konzentrationen von Spironolacton und aktiven Metaboliten nach 3d
Exkretion	Ausscheidung über Leber und Niere => 20 - 60 % in Urin und 30-40% in Faeces, unverändertes Spironolacton im Urin nicht nachgewiesen

UAW:

meist durch die kompetitive Hemmung der aldosteronstimulierten Kalium-Sekretion und durch die antiandrogenen Eigenschaften; häufig gesteigerte Berührungsempfindlichkeit der Mamillen, zu Gynäkomastie bzw. Mastodynie und selten Stimmveränderungen; gelegentlich GIT-Störungen wie Krämpfe, Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Gastritis, Magenblutungen und Ulcera; sowie Kopfschmerzen, Benommenheit, Verwirrtheit und allergische Hautreaktionen; selten Thrombozytopenie, Hyperkaliämie, Hyponatriämie; Überdosierung ist mit Hyperkaliämie und Herzrhythmusstörungen bzw. Hyponatriämie mit Verwirrtheit und Somnolenz zu rechnen, Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen am Herzen können entstehen (72)

Hepatotoxizität:

Klinisch relevante Leberschäden sind rar, meist hepatozellulär oder gemischt. Die Schädigungen sind mild und nach dem Absetzen der Medikation wieder vollständig reversibel. Allergische Reaktionen sind ebenfalls rar. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Alter des Patienten, Nierenfunktion, Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit, akutes Nierenversagen, schwere Niereninsuffizienz, Anurie, Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypovolämie oder Dehydration, Hypotonie, Schwangerschaft und Stillzeit (72)

Interaktionen: Verstärkung der Wirkung von Diuretika oder Antihypertensiva, in Kombination mit NSAR besteht die Gefahr einer Hyperkaliämie und die Wirkung von Spironolacton kann vermindert werden, Kombination mit anderen kaliumsparenden Diuretika bzw. ACE-Hemmern kann zu einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie führen, Kombination mit Schleifendiuretika und ACE-Hemmern kann zu akutem Nierenversagen führen, Neomycin vermindert die Resorption von Spironolacton, die Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin oder Noradrenalin kann verringert werden, in Kombination mit Colestyramin könne hyperkalämische metabolische Azidosen entstehen (72)

Trazodon

Tabelle 53: Pharamkokinetik Trazodon (72) (76) (77) (84)

Absorption	schnell und vollständig (beinahe 100%) resorbiert, lipophil, Einnahme mit Essen verzögert Resorption und vermindert max Plasmakonzentration
Distribution	Plasmaeiweißbindung: 89-95%, Verteilungsvolumen abhängig von Alter, Geschlecht und Statur => 0.89-1.15l/kg bei älteren Männern und 1.27-1.50l/kg bei jungen Frauen
Metabolismus	$Q_0\text{-Wert}_{\text{Trazodon}} = 1$, $Q_0\text{-Wert}_{\text{Chlorphenylpiperazin}} > 0.7$ Bioverfügbarkeit: 72-92% in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch CYP3A4 bzw. auch CYP2D6 HWZ: 6-13h und 6-10h von Chlorphenylpiperazin (aktiver Metabolit) => im Plasma 1% Konzentration von Trazodon im ZNS 30fach
Exkretion	70% renal, nur 0.1% unverändert, Rest biliär, bei Alten verzögerte Elimination

UAW:

erhebliche Sedierung, Unruhe, Verwirrtheit und sehr selten Schlaflosigkeit; Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwäche, Tremor, Gewichtsverlust, Trockenheit im Mund, Brady- oder Tachykardie, Hypotonie, Ödeme, Diarrhö; selten: Sehstörungen, Obstipation, Hypertonie, Gewichtszunahme; paranoide Psychosen, Manien, Halluzinationen besonders bei Bulimiepatienten; Priapismus und epileptische Effekte häufiger bei i.v. Gabe; Blutungen an Haut, im Magen-Darm- oder Urogenitaltrakt bei langer Anwendung; vereinzelt Krämpfe (72) (77)

Hepatotoxizität:

Moderate Erhöhungen der Serumenzyme sind möglich, sie erfordern aber weder absetzen noch Dosismodifikation. Klinisch relevante Leberschädigungen meist hepatozellulärem Ursprungs mit oder ohne Gelbsucht sind rar. Einige Fälle mit allergischen Reaktionen sind aufgetreten. Rare Reporte über Leberversagen und Tod. Eventuell Kreuzreaktivität mit anderen Antidepressiva. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit; Intoxikation mit Hypnotika, Analgetika, Psychopharmaka und Alkohol; nach akutem Herzinfarkt. Bei Herzerkrankungen, Epilepsie, Leber- und Niereninsuffizienz übliche Vorsichtsmaßnahmen. (72) (77)

Interaktionen: verstärkte Blutdrucksenkende Wirkung bei Einnahme von Phenothiazinen; Steigerung der Wirkung von zentral dämpfenden Substanzen und Anästhetika; herabgesetzte Alkoholtoleranz; verstärkte Sedierung mit Benzodiazepinen; Erhöhung der Plasmakonzentration von Phenytoin und Digoxin; MAO-Hemmer erst nach 14 Tagen Pause und umgekehrt; Wirkung von Clonidin und Methyldopa wird gesenkt (72) (77)

Valsartan

Tabelle 54: Pharmakokinetik Valsartan (72) (77) (84)

Absorption	rasch aber sehr variabel, aber mindestens 51%; Spitzenplasmakonzentration nach 2-4h, bei Einnahme mit Mahlzeit verringert sich AUC um 40% und die maximale Plasmakonzentration um ca. 50%
Distribution	Q_0 -Wert: 0.7 => Verteilungsvolumen: 17l hohe Bindung an Plasmaproteine: 94 bis 97%
Metabolismus	Bioverfügbarkeit: 23-39% (Tablette-Lösung) => hauptsächlich Aufgrund schlechter Resorption nur etwa 20% der Dosis metabolisiert => aktiver Hydroxymetabolit (10%) Plasmaclearance: 2 l/h HWZ: 6h
Exkretion	hauptsächlich unverändert, 70-83% der Dosis über Faeces und Galle ausgeschieden, 13% über Harn,

UAW:

über 1%: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit; unter 1%: Husten, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Arthritis, Asthenie, Depression, Gastroenteritis, Konjunktivitis, Nasenbluten, Neuralgie, Muskelschmerzen, Schlaflosigkeit, Vertigo, Waden- und Muskelkrämpfe; bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt: Hypotonie, Synkopen, gelegentlich Hyperkaliämie und Herzversagen; in seltenen Fällen Angioödem, Hautausschläge, Pruritis oder andere allergische Reaktionen; Husten oder veränderte Labortwerte seltener als bei ACE-Hemmer; sehr selten Thrombozytopenien (77) (72)

Hepatotoxizität:

Geringe (<2% => wie Placebo) Zahl von Erhöhungen der Aminotransferasen, die selten eine Dosismodifikation erforderten. Rare Fälle von klinisch relevanten Leberschädigungen hepatozellulärem Ursprungs, mit Symptomen ähnlich einer Hepatitis, die selbstlimitierend sind und nicht zu akutem Leberversagen oder chronischen Lebererkrankungen führen. In einigen Fällen entstand eine Cholestase. Allergische Reaktionen sind nicht üblich. (75)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit, schwere Leberinsuffizienz (keine Erfahrungen), biliäre Zirrhose, Gallenwegsobstruktion, Vorsicht bei Patienten mit leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase, keine Untersuchungen bei Kindern oder Niereninsuffizienz (72) (77)

Interaktionen: bei Kombination mit Lithium kommt es zu einer reversiblen Zunahme des Lithiumspiegels, bei Kombination mit kaliumspiegelerhöhenden Medikamenten wird eine regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels empfohlen, in Kombination mit NSARs kann es zu einer verminderten antihypertensiven Wirkung kommen, der Kaliumserumspiegel kann ansteigen und die Nephrotoxizität wird gesteigert (77)

Zolpidem

Tabelle 55: Pharmakokinetik Zolpidem (72) (76) (77) (84)

Absorption	rasche und fast vollständige Resorption
Distribution	Plasmaeiweißbindung: 92% (verringert bei Leber oder Niereninsuffizienz), Verteilungsvolumen: 0.54l/kg
Metabolismus	Q_0 -Wert = 1 Bioverfügbarkeit: rund 70% (bei Älteren bzw. Leberinsuffizienz erhöht), in der Leber hauptsächlich durch CYP3A4 oxidativ abgebaut (auch CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8/9 und CYP2D6 beteiligt) Clearance: 0.26 ± 0.3 l/h/kg $\Rightarrow$ $E_h = 0.20 - 0.44$ HWZ: 2-5h
Exkretion	inaktive Metaboliten zu 56% im Harn und zu 37% mit dem Stuhl ausgeschieden, nur 1% unverändert

UAW:

sedierende Wirkung; häufig: anterograde Amnesie, Benommenheit, Verwirrung, emotionale Dämpfung, Sehstörungen, Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Asthenie; bei hohen Dosen oder älteren Personen häufig Stürze, Verwirrung, Sehstörungen; Toleranz- Abhängigkeits- oder Reboundeffekte bzw. paradoxe Wirkungen wie Unruhe, Alpträume, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit (72) (77)

Hepatotoxizität:

In Einzelfällen schwere Hepatitis mit Ikterus oder Leberenzym erhöhungen (73)

Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen:

KI: Überempfindlichkeit, Myasthenia gravis, schwere Ateminsuffizienz, schwere Leberinsuffizienz, Schlafapnoe, Schwangerschaft und Stillzeit, unter 18 Jahren (72)

Interaktionen: sedativ-hypnotische Wirkungspotenzierung bei gleichzeitiger Einnahme von zentral dämpfenden Arzneistoffen oder Alkohol, in Kombination mit Narkoanalgetika zur Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und Beschleunigung der Abhängigkeit, Verstärkung der Wirkung von Muskelrelaxantien; CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) können Elimination beschleunigen, Inhibitoren (Azolantimykotika, Makrolide, Grapefruit) bremsen die Elimination (77)