



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Medikationsmanagement in der Apotheke mit
besonderer Berücksichtigung der CYP450
bedingten Interaktionen“

verfasst von / submitted by

Julia Pabisch

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the
degree of

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2019/ Vienna, 2019

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Walter Jäger

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Walter Jäger für die ausgezeichnete Betreuung ganz herzlich bedanken.

Einen besonderen Dank auch an Mag. Dr. Alexander Hartl und Mag. Nora Schäfer für die fachliche Expertise und das hervorragende Arbeitsklima.

Ein großes Dankeschön an meine Familie und Freunde, die mich während meinem gesamten Studium motiviert und unterstützt haben.

Inhalt

1.	Einleitung	1
1.1	Medikationsmanagement	1
1.2	Adhärenzprobleme	4
1.3	Arzneimittelinteraktionen	6
1.3.1	Pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen	6
1.3.2	Biotransformation	7
1.3.3	Die Familie der Zytochrom P450 Isoenzyme	8
1.3.4	Induktion und Inhibition	9
1.3.5	Pharmakogenetik - Polymorphismen	13
1.3.6	Nichtgenetische Faktoren	16
2.	Methode	18
2.1	Vorgehensweise Medikationsmanagement in der Apotheke	18
2.2	Erhebungsbogen	19
2.3	MediQ	22
3.	Ergebnisse	23
3.1	Pharmakokinetische Interaktionen	23
3.1.1	CYP bedingte Interaktionen	23
3.1.1.1	Simvastatin + Clarithromycin	23
3.1.1.2	Tamoxifen + Paroxetin	29
3.1.1.3	Paroxetin + Tramadol	34
3.1.1.4	Levonorgestrel + CYP3A4 Induktoren	38
3.1.2	Interaktionen durch Resorptionshemmung	41
3.1.2.1	Rilpivirin + Omeprazol	42
3.1.3	Interaktionen aufgrund von Chelat- und Komplexbildung	45
3.1.3.1	Ciprofloxacin + mehrwertige Kationen	45

3.2	Pharmakodynamische Interaktionen.....	49
3.2.1	Arzneimittelinduziertes Delir.....	49
4.	Anwendungen und Erweiterungen in der Praxis	56
4.1	Gentests	56
4.2	Sicherheitscheck in Apotheken.....	57
4.3	Versicherungen	57
5.	Diskussion	58
6.	Zusammenfassung Deutsch	60
7.	Zusammenfassung Englisch	61
8.	Literaturverzeichnis	62
9.	Abbildungsverzeichnis	72
10.	Tabellenverzeichnis	73
11.	Genderklausel	74

1. Einleitung

1.1 Medikationsmanagement

Entwicklung des Medikationsmanagement in Österreich im Vergleich mit anderen Ländern

Der Begriff „Medication Therapy Management“ (MTM) wurde in den USA im Zuge des „Medicare Prescription Drug, Improvement and Modernisation Act of 2003“ geprägt. Schon in den 1990er Jahren wurden erste Formen des Medikationsmanagements zur Verbesserung der Effektivität und Sicherheit von Medikamenten bei Patienten mit Polymedikation angewendet. Die Rolle des MTM vergrößerte sich im Laufe der Jahre. Seit 2009 bekommen Patienten mit entsprechender Versicherung („Part D Coverage“), die an mehreren chronischen Erkrankungen leiden, eine bestimmte Anzahl an Medikamenten einnehmen und mit Arzneimittelkosten in festgelegter Mindesthöhe, eine Rückerstattung der Kosten. Auch Apotheker müssen bestimmte Kriterien erfüllen, um die Leistung honoriert zu bekommen: es muss ein Beratungsraum vorhanden sein, das Personal entsprechend qualifiziert sein und festgelegte Fortbildungen absolviert werden(1, 2).

In Großbritannien ist „Medication Review“ schon seit 2005 fester Bestandteil des Berufsalltags eines Apothekers. Die nationale Gesundheitsbehörde (National Health Service), die dieses Konzept entwickelt hat, bezahlt 28 Pfund pro Patient, wobei 50% aller Medication Reviews bei Patienten durchgeführt werden müssen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: Einnahme eines definierten Hochrisikoarzneimittels (NSAID, Antikoagulans, Thrombozytenaggregationshemmer, Diuretikum), kürzliche Entlassung aus dem Krankenhaus mit geänderter Medikation oder Verwendung eines bestimmten Arzneimittels zur Therapie einer Atemwegserkrankung(3).

In Deutschland definierte die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) 2014 die beiden Begriffe Medikationsanalyse und Medikationsmanagement, da sie bisher nicht einheitlich verwendet wurden(4):

„Eine **Medikationsanalyse** ist eine strukturierte Analyse der aktuellen Gesamtmedikation eines Patienten. Sie umfasst die vier Hauptschritte Identifikation von

Datenquellen und Zusammentragen der Informationen, Evaluation und Dokumentation von manifesten und potentiellen arzneimittelbezogenen Problemen sowie Erarbeitung möglicher Lösungen sowie Vereinbarung von Maßnahmen gemeinsam mit dem Patienten und gegebenenfalls mit dem/den behandelnden Arzt/Ärzten. Ziele sind die Erhöhung der Effektivität der Arzneimitteltherapie und die Minimierung von Arzneimittelrisiken.“(5)

„Ein **Medikationsmanagement** baut auf einer Medikationsanalyse auf, an die sich eine kontinuierliche Betreuung des Patienten durch ein multidisziplinäres Team anschließt. Mit der kontinuierlichen Betreuung werden vereinbarte Maßnahmen zu detektierten arzneimittelbezogenen Problemen und deren Ergebnis nachverfolgt sowie gegebenenfalls angepasst. Neu auftretende, manifeste und potentielle arzneimittelbezogene Probleme werden erkannt, gelöst oder vermieden. Ziele sind die fortlaufende und nachhaltige Erhöhung der Effektivität der Arzneimitteltherapie sowie die fortlaufende und nachhaltige Minimierung von Arzneimittelrisiken.“(5)

Als Basis für diese Definitionen dienten die Begriffsbestimmungen des Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). Diese Organisation hat unter anderem das Ziel, die Weiterentwicklung in der Pharmazie in Richtung pharmazeutische Betreuungsleistung zu unterstützen und hat 3 Stufen der Medikationsanalyse beschrieben:

Einfache Medikationsanalyse: (Typ 1) basiert auf den Medikationsdaten, die in der Apotheke verfügbar sind. Hier können Wechselwirkungen, unerwünschte Wirkungen, unübliche Dosierungen und Adhärenzprobleme aufgedeckt werden.

Intermediäre Medikationsanalyse: zusätzlich zu den Medikationsdaten kommen ein Gespräch mit dem Patienten (Typ 2A) oder Informationen vom behandelnden Arzt (Typ 2B). Interaktionen mit Nahrungsmitteln, Probleme mit Selbstmedikation und Wirksamkeit können hier zusätzlich erfasst werden.

Erweiterte Medikationsanalyse: (Typ 3) hier kommen noch die klinischen Daten des Patienten hinzu. Man kann feststellen, ob Arzneimittel trotz fehlender Indikation eingenommen werden oder eine Erkrankung nicht behandelt wird und überprüfen ob die Dosierung angemessen ist(2, 6).

Da medizinische Daten des Patienten nicht in jedem Land gleich gut zugänglich sind, ist diese Einteilung nicht in jedem Land umsetzbar. Besonders in Deutschland und

Österreich fehlen für ein umfassendes Medikationsmanagement klinische Daten des Patienten, da Projekte wie die elektronische Gesundheitsakte (ELGA, in Österreich) und die elektronische Gesundheitskarte (eGK, in Deutschland) langsamer als erwartet umgesetzt werden konnten. Grund dafür waren die schlechte Akzeptanz bei Ärzten, Datenschutzprobleme und langwierige politische Verhandlungen. Im Gegensatz dazu haben einige europäische Länder wie Schweden, Dänemark, Estland, Island und Kroatien schon die „e-prescription“ eingeführt, die dann auch die Basis für eine Medikationsdatenbank eines Patienten bildet(7).

In Deutschland werden verschiedene Anwendungen der eGK schrittweise eingeführt, wobei der Patient selbst entscheiden kann, ob und welche dieser neuen Möglichkeiten er in Anspruch nehmen will. Seit Oktober 2016 wird für Patienten, die 3 oder mehr Medikamente über einen Zeitraum von mindestens 28 Tagen einnehmen, ein Medikationsplan in Papierform erstellt, mit dem Ziel, gefährliche Wechselwirkungen zu vermeiden. Updates und Veränderungen sind bei dieser Papierform relativ mühsam und es besteht die Gefahr, dass der Plan dadurch unübersichtlich wird. Seit Anfang 2018 kann der Medikationsplan auch elektronisch auf der Karte gespeichert werden(7, 8).

In Österreich soll die elektronische Gesundheitsakte (ELGA) den Zugang zu Gesundheitsdaten wie Entlassungsbriefe, Labor- und Röntgenbefunde (e-Befunde) erleichtern. 2018 wurde bereits in Vorarlberg, in der Steiermark, in Kärnten, Tirol und Salzburg die ELGA-Funktion „e-medikation“ in Apotheken und Ordinationen eingeführt. Oberösterreich, Niederösterreich, Burgenland und Wien folgen 2019. Diese Funktion ermöglicht es, zusätzlich zu verschreibungspflichtigen und wechselwirkungsrelevanten auch nicht verschreibungspflichtige Medikamente auf der e-Card zu speichern, wenn sie gesteckt wird(9). Denn wenn ein Patient von verschiedenen Ärzten Medikamente verschrieben bekommt und dann zusätzlich noch direkt in der Apotheke OTC-Produkte kauft, ist es schwierig den Überblick zu bewahren und es können leicht gefährliche Wechselwirkungen oder Mehrfachverordnungen übersehen werden. Wahlärzte müssen nicht an der e-Medikation teilnehmen, was wieder zu unvollständigen Medikationslisten führen kann(7).

1.2 Adhärenzprobleme

„Drugs don't work in patients who don't take them.“ C. Everett Koop, MD

„Die Adhärenz in der Therapie von chronischen Erkrankungen wird in Industrieländern auf nur 50% geschätzt.“ In Entwicklungsländern liegt die Rate noch darunter. Es ist also unbestritten, dass Patienten weltweit Probleme damit haben, Therapievorschlüsse zu befolgen(10).

Adhärenz wird von der WHO definiert als „Umfang, in dem das Verhalten einer Person den zuvor gemeinsam vereinbarten Empfehlungen - Medikamente einnehmen, Diät befolgen, Lebensstilveränderungen ausführen - eines medizinischen Betreuers entspricht.“ (10)

Außerdem sollte man zwischen intentionaler und nicht-intentionaler Non-Adhärenz unterscheiden. Nicht-intentionale Non-Adhärenz ist ein passiver Prozess, wo der Patient einfach sorglos ist oder darauf vergisst, den Therapieempfehlungen zu folgen. Von intentionaler Non-Adhärenz spricht man, wenn sich der Patient bewusst und selbstständig gegen die Therapie entscheidet, weil er zuvor vielleicht schon das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Bezug auf mögliche unerwünschte Wirkungen für sich abgewogen hat(11).

Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch die Unterscheidung von dem früher verwendeten Begriff Compliance zu Adhärenz. Der Hauptunterschied besteht darin, dass beim Begriff Adhärenz die Zustimmung des Patienten zu den Empfehlungen miteingeschlossen ist. Es ist wichtig, dass der Patient einen aktiven Part einnimmt und die Kommunikation zwischen Patient und medizinischem Betreuer gut ist(10).

Bei Adhärenzproblemen neigt man oft dazu, Patienten die Schuld zu geben, und man vergisst dabei, dass noch weitere Faktoren einen großen Effekt haben können. Neben dem Patienten sind das sozioökonomische Faktoren, das Gesundheitssystem, die Charakteristika und die Therapie der Krankheit, an der ein Patient leidet. Wenn man also etwas verbessern will, muss man alle diese Faktoren berücksichtigen. Wegen dieser großen Anzahl an Faktoren, die bei jedem Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt sind, ist es wichtig einen Ansatz zu finden, der auf den Patienten individuell eingeht, denn eine generelle Strategie zur Verbesserung der Adhärenz gibt es nicht(10).

Die FAME Studie (Federal Study of Adherence to Medications in the Elderly) zeigt den positiven Effekt von pharmazeutischer Betreuung auf die Adhärenz. Die 199 Patienten, die 65 Jahre oder älter waren und mindestens 4 Medikamente täglich einnehmen mussten, durchliefen 3 Phasen. In der „Run-In-Phase“ (siehe Abbildung 1: Baseline) lag die durchschnittliche Adhärenz bei 61,2%(12).

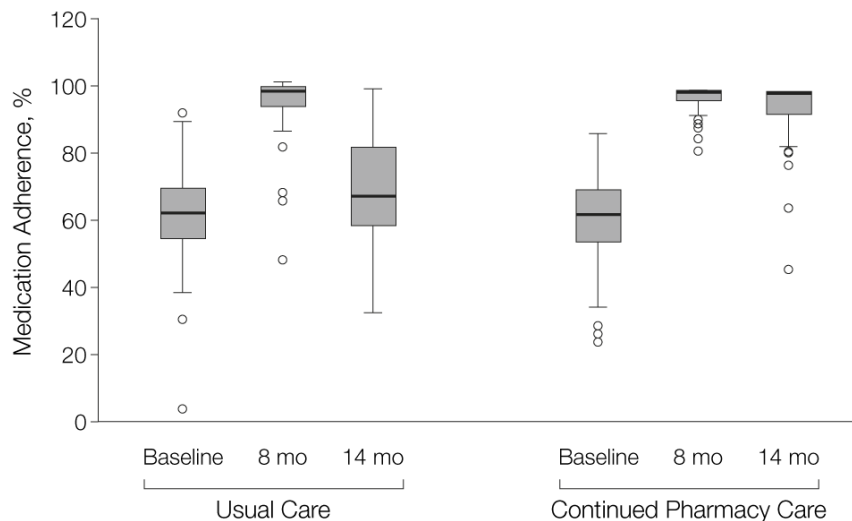


Abbildung 1: Adhärenz mit und ohne pharmazeutischer Betreuung (12)

Nach 2 Monaten begann die „Pharmacy Care“ Phase, wo alle Patienten pharmazeutisch betreut und beraten wurden. Außerdem wurden für die Patienten die Medikamente in Medikamentendosierer eingeordnet um die Einnahme zu erleichtern. Nach Abschluss dieser Phase nach insgesamt 8 Monaten, stieg die Adhärenz auf 96,9%. Die 159 Patienten, die erfolgreich diese Phase abgeschlossen hatten, wurden danach zufällig in 2 Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe „Continued Pharmacy Care“ wurde weiterhin betreut, wobei die Gruppe „Usual Care“ ohne weitere pharmazeutische Betreuung sich selbst um ihre medikamentöse Behandlung kümmern musste. Nach insgesamt 14 Monaten konnte die Adhärenz bei der betreuten Gruppe bei 95,5% gehalten werden, wobei die andere Gruppe nur mehr durchschnittlich zu 69,1% therapietreu blieb(12).

1.3 Arzneimittelinteraktionen

1.3.1 Pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen

Wenn gleichzeitig zwei oder mehrere Arzneimittel verordnet werden, besteht die Gefahr, dass sie sich in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen. Das äußert sich entweder mit Wirkungsverstärkung, Nebenwirkungen, Toxizität oder mit Abschwächung oder sogar Aufhebung der erwünschten Wirkungen(13). Ältere Patienten haben ein größeres Risiko für potentielle Arzneimittelinteraktionen aufgrund von Polypharmazie und altersabhängigen pharmakologischen und pharmakodynamischen Veränderungen ihres Körpers. Ein weiteres Risiko stellt die oft verminderte Nieren- und Leberfunktion älterer Patienten dar. Laut einer Studie von Nobili et al. steigt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von teils schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen mit steigendem Alter und der Anzahl an verschriebenen Medikamenten exponentiell an(14).

Grundsätzlich kann man zwischen pharmakodynamischen, pharmakokinetischen und pharmazeutischen Interaktionen unterscheiden, wobei letztere meist außerhalb des Organismus stattfinden. Sie entstehen durch Inkompatibilitäten aufgrund physikalischer oder chemischer Eigenschaften der Wirkstoffe(13).

Bei **Pharmakodynamischen Interaktionen** kommt es zu Verstärkung oder Abschwächung des erwünschten Effekts, wenn zwei oder mehrere Substanzen auf denselben Rezeptor oder dasselbe Endorgan wirken(13). Das Anticholinerge Delir (siehe Seite 49), erhöhtes Blutungsrisiko, Hyponatriämie und Hyperkaliämie sind die wichtigsten Beispiele dafür. Man kann sich diese Interaktionen aber auch bewusst zunutze machen. Ein Beispiel dafür ist die beeindruckende Wirkung von Naloxon bei einer Morphinintoxikation. Naloxon wird als Antidot verwendet und verdrängt Morphin innerhalb kurzer Zeit vom Rezeptor und hebt damit die Wirkung von Morphin auf(15).

Pharmakokinetische Interaktionen können während der gesamten pharmakokinetischen Phase von Arzneistoffen auftreten: Sie verlangsamen oder beschleunigen die Resorption, Distribution, Biotransformation und die Elimination und es kommt dadurch zu Unter- oder Überdosierung aufgrund von zu niedrigen oder zu hohen Plasmakonzentrationen.

Die **Resorption** eines Arzneistoffes ist vor allem vom pH-Wert des Magens, von der Nahrungsaufnahme und von Chelat- und Komplexbildung abhängig(13). Antibiotika können zum Beispiel mit polyvalenten Kationen wie Calcium, Eisen oder Magnesium Komplexe bilden, wodurch keine Resorption möglich ist und somit die Wirkung ausbleibt. In diesem Fall ist es wichtig, Patienten darauf hinzuweisen, genügend Abstand zwischen Einnahme ihres Antibiotikums und Mineralstoffpräparaten und dem Konsum von Milchprodukten zu halten(16).

Bei der **Distribution** kommt es vor allem darauf an, ob ein Arzneistoff A einen anderen Arzneistoff B aus Bindungsstellen an Plasmaproteinen verdrängt. Das ist besonders problematisch, wenn Arzneistoff B eine hohe Proteinbindung aufweist und sich dadurch der freie, also wirksame Anteil, stark erhöht.

Interaktionen auf der Ebene der **Biotransformation** kommen relativ häufig vor und hier spielt das Cytochrom-P450-Enzym eine bedeutende Rolle. Wenn mehrere Arzneimittel gegeben werden, die über dasselbe Enzym verstoffwechselt werden, kann es durch Konkurrenz um die Enzymbindungsstelle, Inhibition oder Induktion zu verringertem oder verstärktem Abbau der Arzneimittel kommen.

Die **Elimination** wird durch Veränderung des pH-Werts im Urin und auch von der glomerulären Filtrationsrate beeinflusst. Ein Beispiel dafür wäre die Einnahme von niedrigdosiertem Methotrexat bei rheumatischen Erkrankungen in Kombination mit Diclofenac zur zusätzlichen Schmerzlinderung. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) vermindern die renale Durchblutung und somit die glomeruläre Filtrationsrate und es kommt zu einem erhöhten, toxischen Plasmaspiegel von Methotrexat(13, 16).

1.3.2 Biotransformation

Bei der Biotransformation werden aktive, lipophile Stoffe, in meist inaktive Metabolite umgewandelt, die dann über die Niere oder Galle ausgeschieden werden können. Wenn der Ausgangsstoff ein Pro-Drug ist, entsteht erst durch die Metabolisierung ein aktiver, also wirksamer Metabolit, der in manchen Fällen auch toxisch sein kann. Grundsätzlich ist die Biotransformation in 2 Phasen geteilt: Phase-I-Reaktionen (Funktionalisierungsreaktionen) sind Oxidation, Reduktion, Hydrolyse und Hydratisierung. In dieser Phase werden funktionelle Gruppen in das Molekül eingefügt oder funktionelle Gruppen freigelegt. Diese Reaktionen sind häufig Voraussetzung

dafür, dass in der Phase-II-Reaktion (Konjugationsreaktionen) eine Kopplung mit einer körpereigenen Substanz erfolgen kann(17).

1.3.3 Die Familie der Zytochrom P450 Isoenzyme

Die wichtigsten Enzyme für die oxidative Biotransformation sind Monooxygenasen, die Hämproteine vom Typ des Zytochrom P-450 enthalten. Es gibt 18 Familien und 44 Subfamilien, von denen nur 12 für den Metabolismus für die meisten Medikamente und andere Xenobiotika verantwortlich sind. Diese stammen aus den Familien 1, 2 und 3. Die wichtigsten davon sind in Abbildung 2 abgebildet(18).

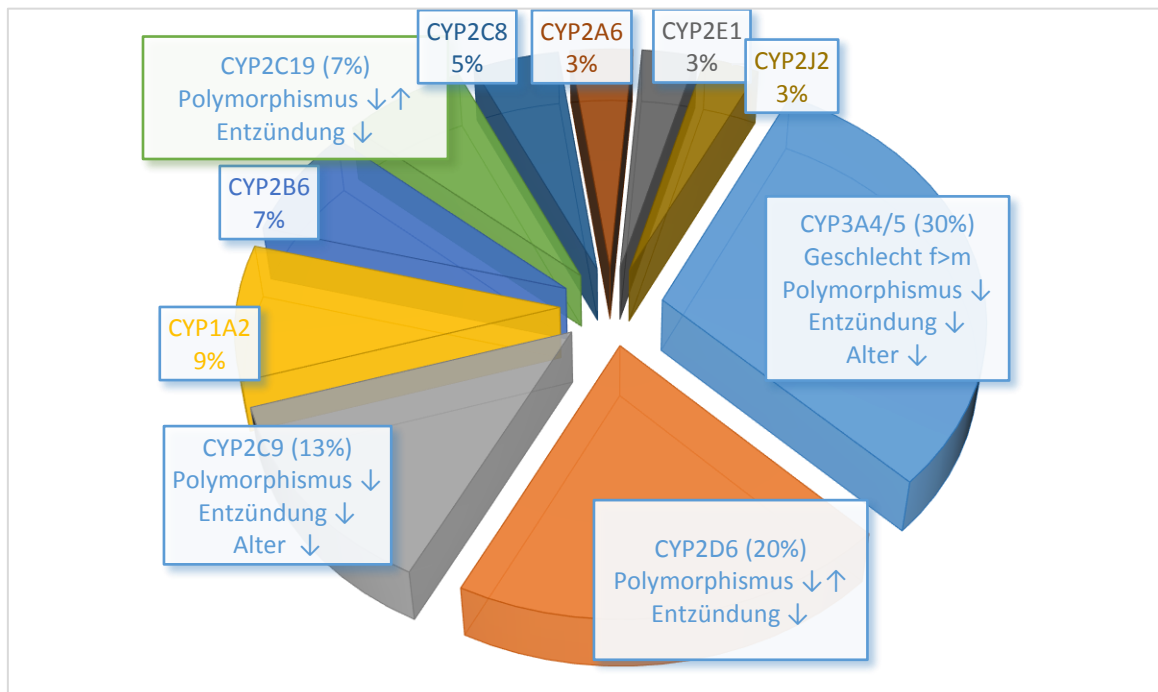


Abbildung 2: Prozentueller Anteil der klinisch angewendeten Arzneimittel die über P450 Isoformen metabolisiert werden, inklusive Einflussfaktoren (18)

In der Leber findet man den höchsten P450-Enzymgehalt des Organismus, mit ungefähr 90-95% der Enzyme(19). Die wichtigste Untergruppe ist die CYP3A-Familie, über die mindestens 30% aller therapeutisch eingesetzten Arzneistoffe verstoffwechselt werden. Über CYP2D6 werden 20%, über CYP2C9 13% und über CYP1A1 9% der Arzneistoffe metabolisiert(18).

Die CYP Enzyme zeichnen sich durch eine breite Substratspezifität aus, das heißt, es können Arzneistoffe mit unterschiedlicher chemischer Struktur über dasselbe Enzym

verstoffwechselt werden(19). Jedoch kann das für Patienten zum Problem werden, wenn Arzneistoffe die Enzymaktivität induzieren oder hemmen.

1.3.4 Induktion und Inhibition

Bei einer **Enzyminduktion** kommt es zur Beschleunigung der hepatischen Elimination, da die Enzymmenge in der Leber und auch im Darm vermehrt wird. Die Clearance wird erhöht und somit sinkt die Arzneimittelkonzentration im Blut. Das kann durch eine Dosiserhöhung ausgeglichen werden, jedoch muss beim Absetzen des Induktors beachtet werden, dass die Dosis wieder reduziert werden muss(20). Bei Prodrugs kommt es zu einer Wirkungsverstärkung, weil diese erst durch die Metabolisierung wirksam gemacht werden(13). Es kann 5-10 Tage dauern, bis die Proteinsynthese wirksam stimuliert wird und Enzyme nachgebildet werden. Der Effekt tritt daher nicht sofort, sondern erst nach einigen Wochen ein. Bei einem Raucher kann noch Wochen nach der letzten Zigarette CYP1A2 induziert sein(17, 20). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Induktoren verschiedener CYPs.

Tabelle 1: Induktoren (21)

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Esomeprazol	Rifampicin	Carbamazepin	Dexamethason	Carbamazepin
Insulin		Prednison	Rifampicin	Efavirenz
Modafinil		Rifampicin		Glucocorticoide
Omeprazol				Johanniskrautextrakt
Tabak				Modafinil
Brokkoli				Nevirapin
Grillfleisch				Oxcarbazepin
				Phenobarbital
				Phenytoin
				Pioglitazon
				Rifabutin
				Rifampicin

Bei der **Enzyminhibition** unterscheidet man zwischen drei verschiedenen Mechanismen: die nichtkompetitive Bindung des Hemmstoffs an das Enzym, die kompetitive Bindung von zwei Medikamenten an die gleiche Substratbindungsstelle und die irreversible Bindung eines Hemmstoffs an das Enzym(20). Sie resultiert in einer Verlängerung der Halbwertszeit, erhöhter Wirkstoffkonzentration und oftmals in verstärkten Nebenwirkungen. Deswegen ist es wichtig, in diesem Fall die Dosis zu reduzieren, und nach Absetzen des Hemmstoffs die Dosis wieder zu erhöhen. Wenn der Arzneistoff ein Prodrug ist, kann er durch Enzymhemmung nicht in den aktiven Metaboliten umgewandelt werden und ist somit unwirksam. Besonders schwerwiegend kann sich eine Enzymhemmung bei Arzneistoffen mit geringer Bioverfügbarkeit auswirken(13). Siehe Fallbeispiel Simvastatin + Clarithromycin auf Seite 23.

Eine Enzyminhibition tritt schneller als eine Induktion ein. Es kommt zu einem Effekt, sobald eine ausreichende Hemmkonzentration am Wirkort erreicht ist(17, 20). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten Inhibitoren verschiedener CYPs.

Tabelle 2: Inhibitoren (21)

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Fluvoxamin ³	Fluconazol ³	PPI	Bupropion ³	Clarithromycin ³
Ciprofloxacin ²	Amiodaron ²	Lansoprazol	Cinacalcet ³	Itraconazol ³
Cimetidin ¹	Fenofibrat	Omeprazol	Chinidin ³	Indinavir ³
Amiodaron	Fluvastatin	Pantoprazol	Fluoxetin ³	Nelfinavir ³
Enoxacin		Rabeprazol	Paroxetin ³	Ritonavir ³
Interferon		Sonstige	Duloxetin ²	Telithromycin ³
		Chloramphenicol	Sertralin ²	Aprepitant ²
		Cimetidin	Terbinafin ²	Diltiazem ²
		Felbamat	Amiodaron ¹	Erythromycin ²
			Cimetidin ¹	Fluconazol ²
				Grapefruitsaft ²

Fortsetzung Tabelle 2:

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
				Posaconazol ²
				Verapamil ²
				Cimetidin ¹

¹Schwacher Inhibitor: > 1,25-fache Erhöhung der Area under the curve (AUC) oder 20-50% verminderte Clearance

²Mäßiger Inhibitor: > 2-fache Erhöhung der AUC oder 50-80% verminderte Clearance

³Starker Inhibitor: > 5-fache Erhöhung der AUC oder > 80% verminderte Clearance

Die Tabellen 3 und 4 enthalten klinisch relevante Substrate verschiedener CYPs.

Tabelle 3: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 Substrate (21)

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6
Amitriptylin	NSAIDs	PPIs	Beta-Blocker
Coffein	Diclofenac	Esomeprazol	Carvedilol
Clomipramin	Ibuprofen	Lansoprazol	Metoprolol
Clozapin	Lornoxicam	Omeprazol	Propranolol
Cyclobenzaprin	Meloxicam	Pantoprazol	Timolol
Duloxetin	Naproxen	Antiepileptika	Antidepressiva
Estradiol	Piroxicam	Diazepam	Amitriptylin
Fluvoxamin	Sulfonylharnstoffe	Phenytoin	Clomipramin
Haloperidol	Glibenclamid	Phenobarbital	Desipramin
Imipramin	Glipizid	Sonstige	Duloxetin
Mexiletin	Glimepirid	Amitriptylin	Fluoxetin
Naproxen	Sonstige	Citalopram	Imipramin
Olanzapin	Amitriptylin	Chloramphenicol	Paroxetin
Ondansetron	Celecoxib	Clomipramin	Neuroleptika
Propranolol	Fluoxetin	Clopidogrel	Haloperidol
Riluzol	Fluvastatin	Cyclophosphamid	Risperidon
Ropivacain	Irbesartan	Imipramin	Thioridazin

Fortsetzung Tabelle 3:

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6
Theophyllin	Losartan	Indomethacin	Sonstige
Tizanidin	Nateglinid	Labetalol	Aripiprazol
Triamteren	Phenytoin	Moclobemid	Atomoxetin
Verapamil	Tamoxifen	Nelfinavir	Codein
Warfarin	Torasemid	Primidon	Dextromethorphan
Zolmitriptan	Valproinsäure	Progesteron	Doxepin
	Warfarin	Proguanil	Flecainid
	Zafirlukast	Propranolol	Mexiletin
		Teniposid	Metoclopramid
		Warfarin	Ondansetron
		Voriconazol	Oxycodon
			Risperidon
			Tamoxifen
			Tramadol
			Venlafaxin

Tabelle 4: CYP3A4,5,7 Substrate (21)

CYP 3A4,5,7			
Benzodiazepine	Felodipin	Immunmodulatoren	PDE-5 Inhibitoren
Alprazolam	Nifedipin	Cyclosporin	Sildenafil
Diazepam	Verapamil	Sirolimus	Tadalafil
Midazolam	HIV-Virostatika	Tacrolimus	Vardenafil
Triazolam	Indinavir	Makrolide	Statine
Ca²⁺-Kanal-Blocker	Nevirapin	Clarithromycin	Atorvastatin
Amlodipin	Ritonavir	Erythromycin	Lovastatin
Diltiazem	Saquinavir	Telithromycin	Simvastatin

Fortsetzung Tabelle 4:

CYP 3A4,5,7			
Sonstige	Buspiron	Fentanyl	Telaprevir
Alfentanil	Carbamazepin	Haloperidol	Trazodon
Aprepitant	Chinin	Pimozid	Vincristin
Aripiprazol	Chinidin	Propranolol	
Boceprevir	Chlorphenamin	Tamoxifen	

1.3.5 Pharmakogenetik - Polymorphismen

Die Pharmakogenetik untersucht die Auswirkungen von genetischen Polymorphismen auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Prozesse im Körper und setzt sich mit den individuellen Unterschieden von Wirkungen und Nebenwirkungen auseinander(19). Man spricht von einem Polymorphismus, wenn innerhalb einer Population mehrere Genvarianten auftreten. Da bei Patienten die Funktion dieser CYP-Enzyme sehr variabel ist, sind bei gleicher Dosierung eines Medikaments Intensität und Dauer von Wirkungen und Nebenwirkungen ebenfalls von Patient zu Patient verschieden(19). Genetischer Polymorphismus kann zwar in allen menschlichen Genen vorkommen, jedoch ist es nur bei einigen CYP Isoformen relevant. Die genetischen Varianten reichen von herabgesetzter oder fehlender Enzymaktivität („Langsame Metabolisierer“) bis zu erhöhter Enzymaktivität („Ultraschnelle Metabolisierer“)(22).

CYP2C9: Über dieses Enzym werden vor allem orale Antikoagulanzen, Antidiabetika, Angiotensin-Antagonisten, NSAIDs und Antiepileptika wie Phenytoin metabolisiert. Es wurden über 50 Polymorphismen für CYP2C9 beschrieben, wobei nur 2 davon relevant sind. CYP2C9*2 kommt in der weißen Bevölkerung zu circa 11% vor und CYP2C9*3 kommt zu circa 7% vor. In der Afrikanischen und Asiatischen Bevölkerung kommen sie wesentlich weniger vor. Personen, die diesen Polymorphismus aufweisen, haben einen um bis zu 50% verlangsamten Metabolismus, was sich in einer verminderten Clearance auswirkt(23, 24). Sie gehören zum Typ „Langsame Metabolisierer“.

CYP2C19: Antiepileptika (Phenytoin), Protonenpumpen-Inhibitoren (Omeprazol, Pantoprazol), Antidepressiva und der Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel werden über dieses Enzym verstoffwechselt(21). 15-25% der Japaner sind „Langsame Metabolisierer“ während nur 3-5% der Europäer und Nordamerikaner diesen Defekt aufweisen. Der „Langsame Metabolisierertyp“ wird durch die Allelvarianten CYP2C19*2 und CYP2C19*3 verursacht und nimmt auch den größten Stellenwert innerhalb der CYP2C19 Isoformen ein(25). Die Allelvariante CYP2C19*17 ist laut Sim et al. mit ultraschnellem Metabolismus assoziiert, hat aber eine geringere Bedeutung in der Praxis(26).

CYP2D6 ist eines der am besten untersuchten Enzyme am Menschen. Trotz der geringen Expressionsrate in der Leber, hat es eine große Bedeutung, da circa 20% der eingesetzten Arzneistoffe über dieses Enzym primär verstoffwechselt werden(18). Einige wichtige Substrate sind Beta-Blocker (Metoprolol, Propafenon), Neuroleptika (Haloperidol, Risperidon), Antidepressiva (Paroxetin, Duloxetin) und andere wichtige Arzneistoffe wie Codein, Tamoxifen und Tramadol. Das Enzym hat mit über 110 beschriebenen Polymorphismen (21) das größte Spektrum an genetischen Variationen und verursacht deswegen auch am häufigsten Probleme in Bezug auf Wirkungen, Nebenwirkungen oder die Wirkung bleibt aus. In Tabelle 5 werden die Konsequenzen der 4 möglichen Phänotypen von CYP2D6 beschrieben:

Tabelle 5: CYP-Phänotypen (27)

CYP-Phänotyp	Definition	Konsequenzen bei aktiver Substanz	bei Prodrugs
Langsame Metabolisierer (PM)	keine Enzymaktivität, zwei inaktive Allele	Nebenwirkungen bei normaler Dosis, da reduzierter Metabolismus und erhöhte Plasmakonzentration	kein Ansprechen auf die Therapie, da weniger Metabolit als erwartet
Intermediäre Metabolisierer (IM)	verminderte Enzymaktivität, ein inaktives oder zwei mutierte Allele	ähnlich wie bei PM aber abgeschwächt	ähnlich wie bei PM aber abgeschwächt

Fortsetzung Tabelle 5:

CYP-Phänotyp	Definition	Konsequenzen bei aktiver Substanz	bei Prodrugs
Extensive Metabolisierer (EM)	normale Enzymaktivität, zwei Wildtyp-Allele	erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis	erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis
Ultraschnelle Metabolisierer (UM)	sehr hohe Enzymaktivität, duplizierte aktive Allele	therapeutische Plasmakonzentrationen mit Standarddosis nicht erreichbar, da Metabolismus verstärkt	Nebenwirkungen bei normaler Dosis, da erhöhte Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten

Der Phänotyp des „langsamen Metabolisierer“ kommt in der Bevölkerung zu circa 7%, der „intermediäre Metabolisierer“ zu 5-10%, der „extensive Metabolisierer“ zu circa 80% und der „ultraschnelle Metabolisierer“ zu 2-3% vor(28). Hier gibt es aber große Unterschiede in der Bevölkerung, wie in einer Studie von Ingelman-Sundberg am Beispiel der ultraschnellen Metabolisierer (UM) gezeigt wird. In Äthiopien gibt es circa 30% UM, in Spanien, Portugal, Griechenland und Italien circa 10% UM und in Nordeuropa und Asien ist dieser Metabolisierertyp fast gar nicht vorhanden. In Österreich sind es circa 4%(29).

Polymorphismen kommen nicht nur bei arzneistoffabbauenden Enzymen, sondern auch bei Transportproteinen und Rezeptoren vor. P-Glykoprotein ist ein Effluxtransporter und spielt bei der Aufnahme aus dem Darm in den Organismus und bei der Ausscheidung über die Niere oder Leber eine entscheidende Rolle. Außerdem ist es Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke. Wenn die Funktion oder Expression von P-Glykoprotein durch eine Mutation vermindert ist, kommt es zu einer höheren Konzentration am Wirkort und somit zu Nebenwirkungen. P-Glykoprotein kann auch durch Arzneistoffe oder Nahrungsmittel inhibiert oder induziert werden (siehe Tabelle 6). Inhibitoren verstärken die Wirkung eines Substrats, Induktoren schwächen die Wirkung ab. Da die Arzneimittelwirkung auch durch die Interaktion des Arzneistoffs am Rezeptor vermittelt wird, kann es aufgrund von Mutationen des Rezeptors ebenfalls zu unterschiedlichen Wirkungen kommen(19).

Tabelle 6: Substrate, Inhibitoren und Induktoren von P-Glykoprotein (30)

Substrate	Inhibitoren	Induktoren
Aliskiren	Amiodaron	Carbamazepin ²
Anthracycline	Chinidin	Efavirenz
Atorvastatin	Ciclosporin	Hyperforin ¹
Carvedilol	Clarithromycin	Phenobarbital
Ciclosporin ¹	Diltiazem	Phenytoin
Digoxin ²	Erythromycin	Rifampicin
Etoposid	Felodipin	
Fexofenadin	Indinavir	
Imatinib	Itraconazol	
Indinavir	Ketoconazol	
Loperamid ³	Nelfinavir	
Lovastatin	Nicardipin	
Morphin	Nifedipin	
Paclitaxel	Propafenon	
Saquinavir	Ritonavir	
Simvastatin	Saquinavir	
Sirolimus	Verapamil ³	
Tacrolimus		
Vinca-Alkaloide		

Beispiele: ¹Bei gleichzeitiger Einnahme von **Ciclosporin** und Johanniskrautextrakt (**Hyperforin**) kann es aufgrund einer starken Verminderung des Cyclosporin-Plasmaspiegels zu einer Transplantatabstoßung kommen(31). ²Durch die P-GP Induktion von **Carbamazepin** kann es zu einer Ineffektivität von **Digoxin** kommen(30). ³Wenn **Verapamil** gleichzeitig mit **Loperamid** verabreicht wird, kann Loperamid aufgrund der Inhibition von P-GP die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und wirkt somit zentral dämpfend(30).

1.3.6 Nichtgenetische Faktoren

Monogenetischer Polymorphismus erklärt bei einigen wenigen Enzymen die große Variabilität. Jedoch wird ein Großteil der Enzyme von nicht-genetischen Faktoren

wie Geschlecht, Alter, Krankheit, Hormone und andere tägliche Einflüssen beeinflusst(18). (Siehe Abbildung 2)

Das **Geschlecht** beeinflusst einige wichtige pharmakokinetische Parameter wie Körpergewicht, Körperfettverteilung, hepatischen Blutfluss und auch die Expression von Enzymen und Transporter. Einige Arzneistoffe werden von Frauen schneller verstoffwechselt, hauptverantwortlich ist dafür das Enzym CYP3A4, das bei Frauen 20-50% stärker exprimiert sein kann(18).

Das **Alter** ist bei Kleinkindern und bei älteren Personen ein wichtiger Einflussfaktor, da hier die Enzymaktivität jeweils geringer sein kann. Bei Neugeborenen entwickelt sich das Enzymsystem erst im Laufe des ersten Lebensjahres. Bei älteren Personen kommt es eher auf die verminderte Clearance von Arzneistoffen an, weniger auf die verminderte Aktivität oder geringere Expression von arzneistoffmetabolisierenden Enzymen. Gründe für die verminderte Clearance im höheren Alter sind Polypharmazie, also die Inhibition von Enzymen durch Einnahme von mehreren, potentiell interagierenden Arzneistoffen, aber auch der verminderte hepatische Blutfluss und die eingeschränkte Nierenfunktion können Einfluss haben(18).

Erkrankungen haben generell einen negativen Effekt auf den Metabolismus. Bei Infektionen, Entzündungen oder Krebserkrankungen kommt es zur Herabregulation von vielen arzneistoffmetabolisierenden Enzymen(18).

2. Methode

2.1 Vorgehensweise Medikationsmanagement in der Apotheke

- **Terminvereinbarung:**

Der Kunde wird gebeten, alle seine Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel, Arzt- und Laborbefunde zum Termin mitzubringen und sich dafür ungefähr eine Stunde Zeit zu nehmen.

- **Medikationsanalyse:**

Es hat sich bewährt, mit der Frage „Wie geht es Ihnen (mit Ihren Medikamenten)?“ zu beginnen. Somit kann gleich am Anfang ein Eindruck vom Hauptproblem des Kunden gewonnen werden und es kann individuell auf dessen Anliegen eingegangen werden. Wie am Erhebungsbogen (siehe Seite 19) ersichtlich, werden danach persönliche Daten des Kunden aufgenommen. Anschließend werden die mitgebrachten Medikamente bewertet und jedes einzelne bezüglich Indikation und Anwendung besprochen. Wenn es Probleme bei der Anwendung gibt, kann an dieser Stelle vom Apotheker geholfen oder erneut geschult werden. Mit einigen weiteren Fragen am Erhebungsbogen, kann die Therapietreue des Kunden eingeschätzt werden. Wenn Laborwerte zur Verfügung stehen, werden diese ebenfalls eingetragen.

- **Meldung an das Consilium Team:**

Wenn bei schwierigen Fällen Unterstützung benötigt wird, kann das Consilium Team helfen.

- **Nachbesprechung in der Apotheke:**

Diese findet ungefähr 2 Wochen nach dem ersten Termin statt, der Patient bekommt Adhärenztips und Optimierungsvorschläge.

- **Brief an den Hausarzt:**

Optimierungsvorschläge werden dann mit dem Patienten vom Hausarzt besprochen und umgesetzt(32).

2.2 Erhebungsbogen

Erhebungsbogen Seite 1, modifiziert von (33)

Apotheker: Telnr./Kontaktperson:		Datum:
Zuordnungsnummer:		Geburtsjahr:
Geschlecht:	Größe:	Gewicht:
Lebensumstände:		Beruf:
Behandelnde Ärzte:		Befasste Gesundheits- und Sozialdienstleister: (Pflege, Sozialarbeiter,...)

„Der erste Satz“, subjektives Befinden, wie geht es Ihnen (mit Ihren Medikamenten)?

Medikamentensackerl/Zustand der mitgebrachten Medikamente

Anzahl abgelaufener Medikamente	
Anzahl unbrauchbarer Medikamente	
Anzahl doppelter Medikamente	

Checkliste Medikamente

Überblick über Gesamtmedikation, Erfassen ALLER verwendeten Arzneimittel

	Ja	nein
Tabletten, Kapseln, Dragees, ...?	☐	☐
Teilen, zerkleinern, öffnen,... Sie Ihre Medikamente bevor Sie sie einnehmen?	☐	☐
Tropfen, Lösungen, Saft, ... ?	☐	☐
Augen-, Ohren-, Nasentropfen?	☐	☐
Pflaster?	☐	☐
Arzneimittel zur Inhalation, Sprays ...?	☐	☐
Spritzen, Pens ...?	☐	☐
Salben, Cremen, Gele...?	☐	☐
Arzneimittel bei Bedarf?	☐	☐
Arzneimittel, die derzeit pausiert werden?	☐	☐
Nahrungsergänzungsmittel (Vitamine, Ca, Mg, Zn,..., pflanzliche)?	☐	☐
Homöopathika	☐	☐
Sonstige	☐	☐

Erhebungsbogen Seite 2 modifiziert von (33)

Medikationsdaten

	Medikationsliste (Arzt)	Kundenhistorie (Apotheke)	Medikamentensackert	Übereinstimmungsproblem?	Indikation	Einnahmezeitpunkte laut Arzt	Einnahme laut Patient	Einnahme seit	Anmerkungen
					Kennt Patient Grund der Einnahme?				
Präparat Medikament 500 mg 12 Tbl Wirkstoff (INN) Arzneistoff					Infektion der Haut J ☒ N ☐	1-0-0	0-1-0	> 2 Monate oder 12 Tage	Bsp.: Patient nimmt dieses Medikament länger als vom Arzt verordnet
Präparat Wirkstoff (INN)	☐	☐	☐	☐	J ☐ N ☐			☐	
Präparat Wirkstoff (INN)	☐	☐	☐	☐	J ☐ N ☐			☐	
Präparat Wirkstoff (INN)	☐	☐	☐	☐	J ☐ N ☐			☐	
Präparat Wirkstoff (INN)	☐	☐	☐	☐	J ☐ N ☐			☐	
Präparat Wirkstoff (INN)	☐	☐	☐	☐	J ☐ N ☐			☐	
Präparat Wirkstoff (INN)	☐	☐	☐	☐	J ☐ N ☐			☐	
Sonstige Präparate (NEM, HOM, Vitamine,...)	Grund der Einnahme				Einnahmezeitpunkt		Anmerkungen		

Erhebungsbogen Seite 3 modifiziert von (33)

Können Sie Ihre Medikamente gut anwenden (schlucken, auftragen, eintropfen, aufkleben, spritzen, inhalieren, sprühen, etc.)?

4 Morisky Fragen (Adherence):

	Ja	Nein
Vergessen Sie manchmal Ihre Medikamente zu nehmen?	☐	☐
Sind Sie manchmal sorglos beim Einnehmen der Medikamente?	☐	☐
Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal keine Medikamente?	☐	☐
Wenn Sie sich manchmal nach der Einnahme der Medikamente schlechter fühlen, hören Sie dann auf diese einzunehmen?	☐	☐

Anzahl der schweren Stürze im letzten Jahr			
Allergien? (wenn ja, welche)		Ja ☐	Nein ☐
Blutdruck (systolisch: mmHg/diastolisch: mmHg/Puls:)			
Schlafstörungen? ?		Ja ☐	Nein ☐
Schluckbeschwerden? ?		Ja ☐	Nein ☐
Weitere auffällige Parameter (wenn ja, welche) ?		Ja	Nein
Befunde laut Arzt (für die Medikationsanalyse bedeutsame Beschwerden, Diagnosen und Befunde)			

Laborwerte (optional für eine erweiterte Medikationsanalyse)

vor allem wichtig für die klinisch---pharmazeutische Beurteilung und Anfragen an das Consilium Team

GFR	Krea	Na	K	HbA1c	Cholesterin	Weitere auffällige Parameter:	Datum des Befundes:
ml/min ev. berechnen!	mg/dl	mmol/l	mmol/l	%	mg/dl		
Für allfällig weitere Laborwerte bitte einfach den Befund scannen! Aus Datenschutzgründen müssen Name und Geburtsdatum ausgeschwärzt sein.							

ANALYSE

ADHÄRENZ, Anwendungsprobleme und Einnahmehinweise ? Folgende Tipps wurden dem Patienten in der Apotheke weitergegeben:

2.3 MediQ

Die Medikation wurde mit dem Interaktionsprogramm MediQ auf Wechselwirkungen überprüft. Durch Eingeben der einzelnen Arzneimittel, zeigt es für jede Arzneistoff-Kombination durch 4 verschiedene Farben das mögliche Interaktionspotential an. (siehe Tabelle 7) Es werden auch Phytopharmaka, Nahrungsmittel und Genussmittel miteinbezogen. Außerdem können genetische Faktoren wie Polymorphismen einkalkuliert werden.

Tabelle 7: Einstufung Interaktionspotential MediQ(16)

Grau	Keine Hinweise auf eine Interaktion
Gelb	Hinweise auf ein geringes Interaktionspotential, nur in Einzelfällen relevant
Orange	Klinisch relevantes Interaktionspotential, Patient sollte speziell überwacht werden, Dosis angepasst oder Alternativen erwogen werden
Rot	Hoch relevantes Interaktionsrisiko, oft relative oder absolute Kontraindikationen

Die Interaktionseinschätzung stützt sich auf Interaktions- und Kombinationsstudien bei Patienten, Interaktionsstudien bei gesunden Probanden, Fallberichte und Pharmakologische Informationen aus Fachinformationen, Originalliteratur aus PubMed und auf Pharmakovigilanzliteratur(16).

3. Ergebnisse

3.1 Pharmakokinetische Interaktionen

3.1.1 CYP bedingte Interaktionen

3.1.1.1 Simvastatin + Clarithromycin

Allgemeines

Simvastatin wird bei Hypercholesterinämie und zur kardiovaskulären Prävention eingesetzt. Bei der primären Form der Hypercholesterinämie liegen genetische Ursachen zugrunde, bei der sekundären Form, die viel häufiger vorkommt, falsche Ernährung, Übergewicht, Alkoholabusus oder Stoffwechselerkrankungen. Grundsätzlich sollte man daher vor Beginn jeder Pharmakotherapie versuchen, den erhöhten Gesamtcholesterinspiegel mit diätischen Maßnahmen zu senken(13). Bei Überschreitung der Normalwerte (Gesamtcholesterin $<190\text{mg/dl}$ und Triglyceride $<150\text{mg/dl}$) steigt altersabhängig das Risiko für Atherosklerose und folgend für koronare Herzerkrankungen(34).

Bei Patienten mit keinem weiteren Risikofaktor wird eine LDL-Konzentration $<155\text{mg/dl}$, eine Gesamtcholesterinkonzentration von $<215\text{mg/dl}$ und eine Triglyceridkonzentration $<200\text{mg/dl}$ angestrebt. Bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren (HDL-Konzentration $<35\text{mg/dl}$, männliches Geschlecht, Zigarettenrauchen, familiäre Belastung, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit) eine LDL-Konzentration $<100\text{mg/dl}$, eine Gesamtcholesterinkonzentration $<180\text{mg/dl}$ und eine Triglyceridkonzentration $<150\text{mg/dl}$. Bei Patienten mit sehr hohem Risiko ist eine LDL-Konzentration $<70\text{mg/dl}$ anzustreben. Außerdem sollte der HDL-Wert bei Frauen $>40\text{mg/dl}$ und bei Männern $>35\text{mg/dl}$ sein(13).

Wirkmechanismus

Simvastatin ist ein kompetitiver Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase und greift somit in die Biosynthese von Cholesterin ein. Durch Einnahme von Simvastatin kommt

es zu einer Erhöhung von HDL-Cholesterin und zu einer Reduktion von Gesamt- und LDL-Cholesterin im Plasma. Diese Senkung der intrazellulären Cholesterinkonzentration führt zu einer vermehrten Bildung von LDL-Rezeptoren, damit mehr LDL-Cholesterin aus dem Plasma aufgenommen werden kann(34).

Nebenwirkungen

Statine werden grundsätzlich gut vertragen, können jedoch zu Skelettmuskel bezogenen, metabolischen und neurologischen Nebenwirkungen führen. Diese Statin-assoziierten Nebenwirkungen sind deswegen wichtig, weil sie sich negativ auf die Adhärenz der Patienten auswirken. Statin-assoziierte Muskel Symptome kommen jedoch am häufigsten vor. Diese äußern sich als Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Krämpfe, bis hin zu Rhabdomyolyse, die Auflösung der quergestreiften Muskulatur. Zur Diagnosestellung sind Myoglobinurie, für den Patienten sichtbar durch Rotbraunfärbung des Urins, und erhöhte Creatinkinase-Werte wichtige Parameter. Eine Erhöhung kann jedoch auch andere Ursachen haben und bei manchen Patienten treten Symptome ohne Veränderung der Werte auf(35).

Risikofaktoren für Statin-assoziierte Muskel-Symptome sind erhöhte Serum-Statinkonzentration und verminderte Muskelmasse, außerdem erhöhtes Alter, weibliches Geschlecht, körperliche Behinderung und ein niedriger Body-Mass-Index. Schwerwiegende Statin-assoziierte Muskel Symptome treten häufiger mit Simvastatin als mit anderen Statinen auf, weshalb die FDA (Food and Drug Administration) empfohlen hat, die Dosis von 80 mg nicht mehr zu verschreiben(35).

Neben den Statin-assoziierten Muskel-Symptomen gibt es noch weitere Statin-assoziierte Symptome, wie die Auswirkung auf Diabetes Mellitus und den Effekt auf das ZNS. Statine scheinen das Risiko einer Diabetes Mellitus Neuerkrankung zu erhöhen, jedoch überwiegt in diesem Fall der Nutzen. Was die Auswirkung von Statinen auf Demenz, Erinnerungsvermögen und Morbus Alzheimer betrifft, gibt es unterschiedliche Studien, die einerseits Einwirkungen bestätigen und andererseits keinen Zusammenhang feststellen konnten. Es gibt aber Unterschiede bei den Statinen in Bezug auf Passage der Blut-Hirn-Schranke. Lipophile passieren sie leichter als hydrophile, deswegen kommt es wahrscheinlich auf das Statin selbst, die Dosis und die Dauer der Behandlung an, ob ein Effekt auftritt oder nicht(35).

Pharmakokinetik

Nach oraler Applikation wird Simvastatin schnell aus dem Darmlumen in die Enterozyten aufgenommen, dabei spielt es keine Rolle, ob es der Patient mit oder ohne Nahrung zu sich nimmt. Es gelangen nur circa 5% in die systemische Zirkulation, da der Rest bereits präsystemisch über CYP3A4 metabolisiert wird. Besonders bei Arzneimittel mit einer so geringen oralen Bioverfügbarkeit wie Simvastatin wird es zum Problem, wenn zusätzlich noch ein Arzneistoff verabreicht wird, der ein starker Inhibitor von CYP3A4 in der Leber und im Darm ist. Ein Beispiel dafür ist Clarithromycin, ein Makrolidantibiotikum, das bei gleichzeitiger Gabe mit Simvastatin dessen Bioverfügbarkeit auf 75% steigern kann(34).

Clarithromycin hat einen breiten therapeutischen Anwendungsbereich und ist indiziert bei Infektionen im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich, der Atemwege und der Haut. Außerdem stellt es eine gute Alternative zu Penicillinen dar, wenn der Patient an einer Allergie leidet(36).

In vitro Studien zeigen, dass CYP3A4 hauptsächlich für den Metabolismus von Clarithromycin verantwortlich ist. Außerdem wurde herausgefunden, dass Clarithromycin ein CYP3A4-Inhibitor ist, was bedeutet, dass die AUC und Steady-State-Konzentration von Medikamenten, die über dieses Enzym verstoffwechselt werden, erhöht werden(37).

Laut einer Studie von Jacobson kann Clarithromycin die maximale Konzentration von Simvastatin um 609% und die AUC um 885% erhöhen. In dieser Kurzzeitstudie wurden die Effekte von CYP3A4-Inhibitoren auf Statine untersucht. Bei einer Dosis von 40 mg Simvastatin täglich und 500 mg Clarithromycin zweimal täglich wurden die Serumkonzentrationen gemessen und ausgewertet(38). (siehe Abbildung 3)

Mit diesen Ergebnissen wurde klar, dass es ein erhöhtes Risiko für Patienten geben muss, die diese beiden Medikamente zusammen verabreicht bekommen. Es wurde daraufhin ein pharmakokinetisches Interaktionsmodell von Clarithromycin und Simvastatin erstellt, mit dem Ziel das Auftreten von Rhabdomyolyse vorherzusagen(37).

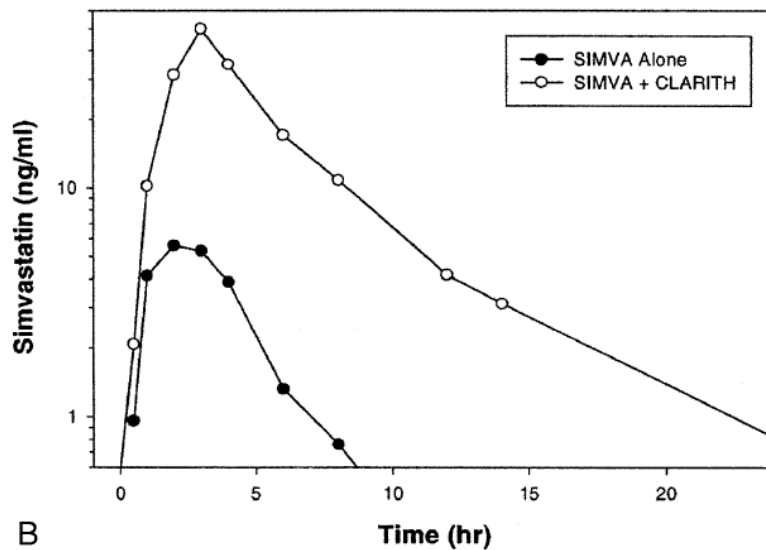


Abbildung 3: Serumkonzentration Simvastatin(38)

In Vivo Fallstudien

Ein 64-jähriger Mann wurde mit diffusen Muskelschmerzen und schwerer Muskelschwäche ins Krankenhaus eingeliefert. Seine Creatinkinase-Werte waren erhöht und er berichtete über verminderte Urinproduktion und Dunkelfärbung des Urins. Seine Medikation beinhaltete unter anderem Simvastatin 80 mg täglich, mit dem er 6 Monate vor seiner Einlieferung ins Krankenhaus begonnen hatte. Aufgrund einer akuten Sinusitis bekam er zweimal täglich 500 mg Clarithromycin verschrieben. Die Wechselwirkungen der beiden Wirkstoffe führten bei dem Patienten letztendlich zu Rhabdomyolyse, wobei in diesem Fall die hohe Dosis von Simvastatin und seine Vorerkrankungen, wie Niereninsuffizienz eine entscheidende Rolle spielten(39).

Ein weiterer Fall ist deswegen interessant, da erst nach Erhöhung der Dosis von Clarithromycin Interaktionen mit Simvastatin entstanden. Die 83-jährige Frau nahm zusätzlich zu ihrer Dauermedikation von 80 mg Simvastatin, zweimal täglich 250 mg Clarithromycin über 3 Monate ohne Nebenwirkungen ein. Erst nach der Erhöhung der Dosis auf zweimal täglich 500 mg zeigten sich Symptome wie Muskelschwäche und Muskelschmerzen. Außerdem wurde bei der Patientin neben einem erhöhten Creatin-Kinase-Wert auch ein erhöhter Troponin T-Wert festgestellt. Ob ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Troponin T-Wert und Rhabdomyolyse besteht, also ob auch der Herzmuskel von der Lyse betroffen ist, kann man aufgrund dieses einen Fallbeispiels nicht sagen, dazu müssten weitere Studien gemacht werden(40).

Der Fall einer 77-jährigen Frau zeigt, dass schon geringe Dosen an Simvastatin mit Clarithromycin zu schweren Nebenwirkungen führen können. Zu ihrer Lipidsenkenden Therapie (20 mg Simvastatin) bekam die Patientin 500 mg Clarithromycin zweimal täglich für 14 Tage verschrieben, woraufhin sie unter Muskelschwäche zu leiden begann und nicht mehr gehen konnte(41).

Da medikamenteninduzierte Rhabdomyolyse in den meisten Fällen reversibel ist, wurde bei allen 3 Patienten bei Einlieferung ins Krankenhaus die Simvastatin-Therapie unterbrochen und die Clarithromycin Dosis reduziert oder ebenfalls unterbrochen. Außerdem begann man mit einem Elektrolyt Monitoring und gegebenenfalls einem Ausgleich. Innerhalb von 1-4 Wochen normalisierte sich bei allen Patienten der Creatin-Kinase-Wert und die Muskelschmerzen verbesserten sich. 2 der 3 Patienten konnten nach einigen Wochen wieder entlassen werden, wobei im Fall vom 64-jährigen Patienten Komplikationen entstanden und er nach 117 Tagen Krankenhausaufenthalt an Infektionen starb(39-41).

Mesgarpour et al. führten eine retrospektive Kohorten Studie in Österreich durch, um das nur durch Einzelfälle beschriebene Risiko von Krankenhausaufenthalt oder Tod durch Kombination von Clarithromycin und Statinen zu bestätigen. Die Studie umfasste 28484 Patienten die Clarithromycin verschrieben bekamen, davon bekamen 2317 Patienten zusätzlich Statine, 1589 davon Simvastatin. Das Ergebnis der Studie ergab ein 2,11-fach erhöhtes Risiko für einen Krankenhausaufenthalt oder Tod für Patienten, die eine Kombination aus Simvastatin und Clarithromycin einnahmen, gegenüber Patienten die nur Clarithromycin einnahmen. Dieser Effekt ist laut der Studie aber eher dem Alter, Kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes Mellitus oder der Verwendung von anderen Antibiotika zuzuschreiben als der Kombination von Statinen mit Clarithromycin(42).

In einer anderen Kohorten Studie, die in Canada durchgeführt wurde, versuchte man dasselbe zu bestätigen, mit dem Ergebnis, dass die Kombination von Statinen mit CYP3A4-Hemmer wie Clarithromycin und Erythromycin sehr wohl das Risiko einer Statin-Toxizität erhöhen(43).

Es zeigen sich jedoch deutliche Unterschiede der beiden Studien. In der Österreichischen Studie verglich man eine Gruppe die nur Clarithromycin einnahm mit einer Gruppe, die Clarithromycin und Statine einnahm. In der Kanadischen Studie

nahmen alle Teilnehmer Statine ein, die Gruppen unterschieden sich nur im Antibiotikum und es wurde der die Auswirkung von Erythromycin oder Clarithromycin (beides CYP3A4-Hemmer) und Azithromycin (kein CYP3A4-Hemmer) verglichen(42, 43).

In jedem Fall hat sich in einer Norwegischen Studie herausgestellt, dass durch gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Arzt und Apotheker die Risiken und Nebenwirkungen von Statinen vermindert werden können. In dieser Studie wurde beobachtet, dass 9 von 10 Ärzten die Verschreibung änderten, als sie vom zuständigen Apotheker auf die Interaktionen der beiden Medikamente hingewiesen wurden(44).

Handlungsempfehlung – Beratung in der Apotheke

Zum einen werden in den letzten Jahren immer mehr Statine verschrieben und auch die Tendenz zu mittleren bis höheren Dosen steigt. Da Statin-assoziierte Nebenwirkungen oft dosisabhängig sind, erhöht sich deswegen das Risiko für Patienten. Zudem werden Antibiotika immer häufiger verschrieben und es ist wichtig diese richtig einzusetzen(45).

Für Patienten die Statine einnehmen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, sollten Makrolidantibiotika wie Clarithromycin und Erythromycin vermieden werden und am besten eine andere Antibiotikaklasse gewählt werden. Wenn ein Makrolidantibiotikum nicht vermieden werden kann, könnte man mit Vorsicht Azithromycin oder Roxithromycin geben, oder für die Dauer der Behandlung das Statin absetzen(45, 46).

Wenn es nicht möglich ist, die Statin-Dauertherapie kurzzeitig zu unterbrechen oder eine Therapie mit einem CYP3A4-Hemmer langfristig vorgesehen ist, könnte man laut Äquivalenzliste statt 80 mg Simvastatin auch 40 mg Atorvastatin oder 10-20 mg Rosuvastatin geben. Eine weitere Möglichkeit wäre, das Statin nur jeden zweiten Tag einzunehmen. Außerdem sollte man dem Kunden empfehlen, auf Grapefruitsaft zu verzichten, da dieser ebenfalls eine hemmende Wirkung auf CYP3A4 hat(46).

3.1.1.2 Tamoxifen + Paroxetin

Allgemeines

Tamoxifen ist ein selektiver Estrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) und wird zur Behandlung und Vorbeugung von estrogenabhängigen Mammakarzinomen eingesetzt(47). Die Einnahme von Tamoxifen verringert das Risiko eines Rezidivs um etwa die Hälfte und das Sterblichkeitsrisiko um 31%. Über 5 Jahre eingenommen ist es signifikant wirksamer als über 1 bis 2 Jahre(48). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Hitzewallungen, Flüssigkeitsanreicherungen im Gewebe, Übelkeit, Hautausschlag, Zyklusveränderungen, vaginale Blutungen und Müdigkeit(49).

Wirkmechanismus

Die beiden Estrogenrezeptoren (ER) α und β haben eine sehr ähnliche Domänenstruktur. ER α hat 2 bekannte Transkriptionsaktivierungsbereiche AF-1 und AF-2, ER β besitzt nur eine Domäne zur Transkription (AF-2). Der natürlich Agonist Estradiol wirkt agonistisch auf AF-1 und AF-2. Tamoxifen hingegen wirkt agonistisch auf AF-1 und antagonistisch auf AF-2 am ER α . Am ER β wirkt Tamoxifen als reiner Antagonist. Aufgrund der agonistischen und antagonistischen Wirkung der SERMs binden gleichzeitig Korepressoren und Koaktivatoren am Estrogenrezeptor. So ergeben sich die zell- und gewebespezifischen Wirkungen der SERMs. Tamoxifen wirkt antagonistisch auf das Brustgewebe und agonistisch auf das Knochengewebe und Endometrium(47).

Pharmakokinetik

Tamoxifen ist ein Prodrug. Es wird zuerst über CYP3A4/5 in den primären Metaboliten N-Desmethyltamoxifen und anschließend über CYP2D6 zum hauptwirksamen sekundären Metaboliten **4-Hydroxy-N-Desmethyltamoxifen (Endoxifen)** umgewandelt. Ein weiterer wirksamer Metabolit, **4-Hydroxytamoxifen**, wird ebenfalls hauptsächlich über CYP2D6 katalysiert(50). Siehe Abbildung 4

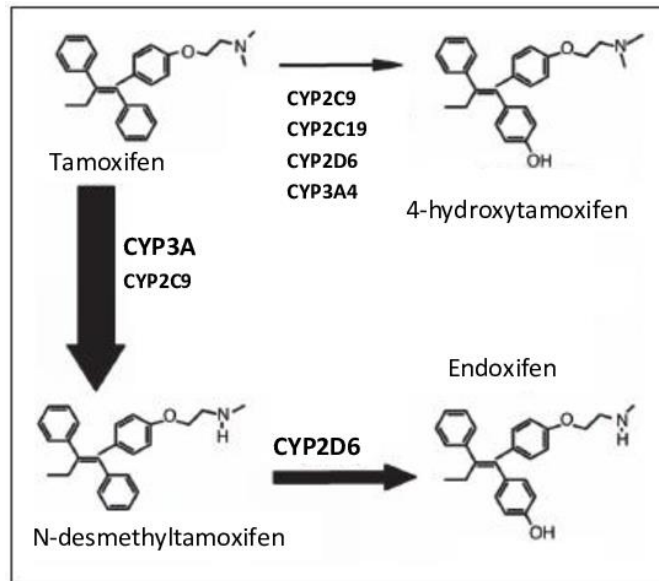


Abbildung 4: Stoffwechselweg Tamoxifen (51)

Pharmakogenetik – Genotypisierung von Nutzen?

Durch den Polymorphismus von CYP2D6 sprechen Patienten unterschiedlich stark auf Tamoxifen an. Schroth et al. haben in ihrer retrospektiven Kohorten Studie den Zusammenhang des CYP2D6 Polymorphismus und dem Auftreten eines Rezidivs bei 1325 Patienten, die mit Tamoxifen behandelt wurden, erforscht. Im Vergleich zu extensiven Metabolisierertypen (EM, 14,9%) liegt das Risiko eines langsamen Metabolisierertypen (PM) ein Rezidiv zu erleiden bei 29%, da diese Patienten eine eingeschränkte CYP2D6 Aktivität haben(52).

In der Studie „The Breast International Group 1-98“ (BIG) und in der „Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination“ (ATAC) Studie kommen die Studienleiter zum Schluss, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen CYP2D6 Phänotypen mit verringerter Enzymaktivität und der Wirkung von Tamoxifen besteht und deswegen pharmakogenetisches Testen von CYP2D6 in der klinischen Praxis keinen Nutzen hat(53, 54). In den beiden Studien ist ein schwerwiegender Fehler unterlaufen: Zur Genotypisierung wurde DNA aus dem Tumorgewebe verwendet und nicht korrekterweise DNA vom Genom des Patienten(55). Dieses unterscheidet sich signifikant vom Genom des Tumors(52). Laut Brauch et al. ist dieser Zusammenhang sehr wohl ausreichend belegt, um eine Genotypisierung vor dem Beginn einer Tamoxifen-Therapie zu rechtfertigen(55).

Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse gibt es bis heute keine Einigung darüber, ob der CYP2D6 Genotyp als Biomarker für die Vorhersage von Brustkrebs Ereignissen von klinischem Nutzen ist. Der Metabolismus von Tamoxifen ist relativ komplex. Eine CYP2D6 Genotypisierung wäre wahrscheinlich ein zu stark vereinfachter Ansatz und würde einige wichtige Faktoren, wie Begleitmedikation und andere metabolisierende Enzyme, außer Acht lassen. Therapeutisches Drug Monitoring wäre wahrscheinlich die geeignetere Strategie, die Tamoxifen-Therapie zu individualisieren(56).

Wechselwirkung mit dem starken CYP2D6-Inhibitor Paroxetin

Wenn SSRI wie Paroxetin gleichzeitig mit Tamoxifen verschrieben werden, können zwar die häufig auftretenden Hitzewallungen reduziert werden, jedoch muss man auf das Interaktionspotential achten. Mit Paroxetin kann die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten Endoxifen signifikant vermindert werden, was die Wirkung von Tamoxifen verringert(16).

Borges et al. haben an 158 Patienten den Effekt von CYP2D6 Polymorphismen und CYP2D6-Inhibitoren auf die Plasmakonzentrationen von Tamoxifen und dessen Metabolite untersucht. Mit Hilfe der Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus-Methode (RFLP), dem „TaqMan Allelic Discrimination Assay“ und dem „AmpliChip CYP450“ Test haben sie insgesamt 33 verschiedene Genvarianten genotypisiert. Patienten, die Träger von Nullallelen (CYP2D6*3,*4,*5 und *6) sind, werden in der Studie als langsame Metabolisierer (PM) bezeichnet, Träger von nicht funktionellen Allelen (CYP2D6*9,*10,*17,*29 und *41) als intermediäre Metabolisierer (IM) und Träger von funktionsfähigen Allelen (CYP2D6*1,*2 und *35) als extensive Metabolisierer (EM). Patienten mit mehreren Kopien von funktionsfähigen Allelen werden als ultraschnelle Metabolisierer (UM) bezeichnet.

Nach viermonatiger Einnahme von 20 mg Tamoxifen pro Tag wurden die Plasmakonzentrationen der 158 Patienten bestimmt. 33 Patienten nahmen gleichzeitig CYP2D6-Inhibitoren ein. Diese wurden in starke (Paroxetin und Fluoxetin) und schwache Inhibitoren (Citalopram, Sertralin als Vertreter der SSRI und andere Arzneistoffe wie Celecoxib, Diphenhydramin und Chlorphenamin) unterteilt. In Abbildung 5 wird deutlich, dass die mittlere Plasmakonzentration von Endoxifen bei Patienten die

gleichzeitig starke CYP2D6-Inhibitoren einnehmen, signifikant niedriger ist. Ähnlich niedrig ist die Endoxifen Plasmakonzentration bei Patienten die langsame Metabolisierer (PM) sind(57).

Wenn ein Patient zusammen mit einem 2D6-Substrat auch einen 2D6-Inhibitor einnimmt, kann sich sein Phänotyp ändern. In diesem Fall hat eine Verwandlung von einem extensiven Metabolisierer in einen langsamen Metabolisierer stattgefunden. Dieses Phänomen wird als Phänokopie bezeichnet(58).

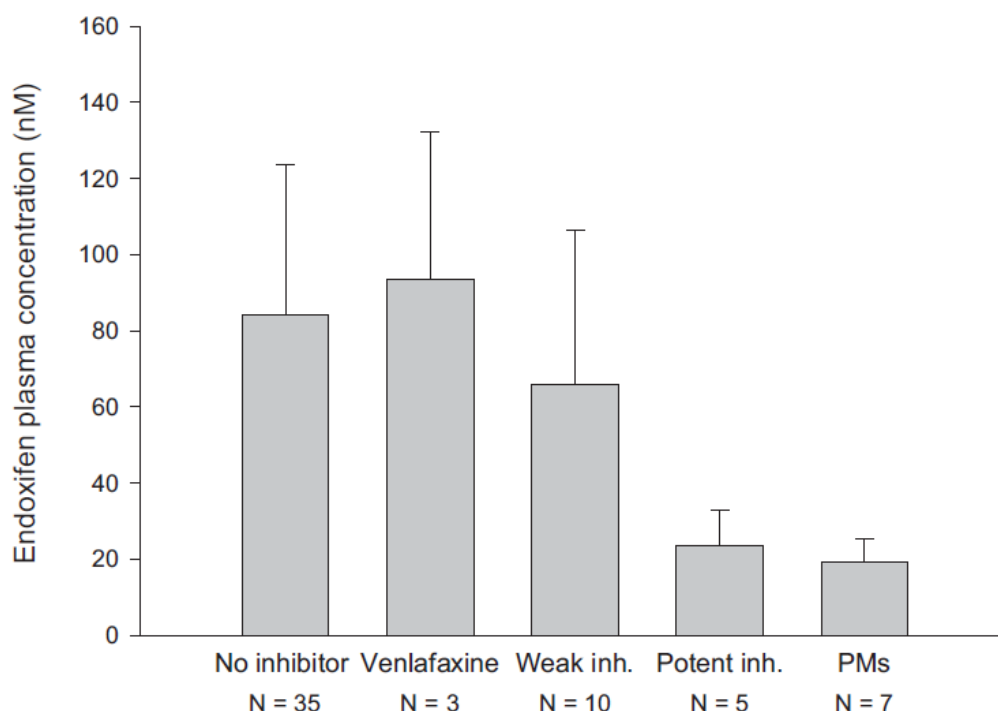


Abbildung 5: Effekt auf die Endoxifen Plasmakonzentration bei gleichzeitiger Einnahme von CYP2D6 Inhibitoren(57)

„No inhibitor“: EM, die weder CYP2D6-Inhibitoren, noch Venlafaxin einnehmen.

„Venlafaxine“: EM, die gleichzeitig Venlafaxin einnehmen (Venlafaxin ist ein SNRI, der die Aktivität von CYP2D6 nicht beeinflusst).

„Weak inh.“: EM, die gleichzeitig schwache CYP2D6-Inhibitoren einnehmen.

„Potent inh.“: EM, die gleichzeitig starke CYP2D6-Inhibitoren einnehmen.

„PMs“: Langsame Metabolisierer(57).

Hervorzuheben ist, dass keiner der langsamen Metabolisierertypen CYP2D6-Inhibitoren eingenommen hat, laut Borges et al. ist es aber nicht klar, warum das so ist. Als eine mögliche Erklärung haben Goetz et al. herausgefunden, dass langsame Metabolisierer nicht unter Hitzewallungen leiden, indem sie den Zusammenhang vom Auftreten von Hitzewallungen mit Genotypen analysiert haben. Unter den 223 Patienten, gaben 61% an, an milden, moderaten oder starken Hitzewallungen zu leiden. Jedoch keiner der Patienten vom CYP2D6*4/*4 Genotyp (entspricht PM Phänotyp) litt an Hitzewallungen, im Vergleich zu 20% der Patienten mit dem CYP2D6*4/WT (Wildtyp) Genotyp (entspricht IM Phänotyp) und 23% der Patienten mit dem CYP2D6WT/WT Genotyp (entspricht EM Phänotyp)(59).

Patienten, bei denen Hitzewallungen auftreten, haben ein niedrigeres Risiko eines Rezidivs, als Patienten, bei denen keine auftreten (12,9% vs. 21%). Das Auftreten von Hitzewallungen deutet also darauf hin, dass die Behandlung mit Tamoxifen bei diesen Patienten wahrscheinlich anschlägt(60).

Handlungsempfehlung

Das Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) hat therapeutische Empfehlungen für die Dosierung von Tamoxifen basierend auf den verschiedenen CYP2D6 Genotypen erarbeitet. Patienten mit PM und IM Phänotyp werden eine niedrigere Endoxifen Plasmakonzentration haben als EM. Bei PM wird deswegen empfohlen, als Alternative einen Aromatase-Inhibitor zu geben. Wenn eine Kontraindikation für Aromatase-Inhibitoren besteht, kann auch eine Dosis von 40 mg Tamoxifen pro Tag anstatt der Standarddosis von 20 mg pro Tag für PM erwogen werden.

Wenn der CYP2D6 Genotyp standardmäßig evaluiert werden würde, hätten Patienten mit einem Genotyp, der mit höherem Risiko eines Rezidivs und schlechterem eventfreiem Überleben assoziiert ist (also IM und PM), jedenfalls einen Vorteil, denn man könnte die Dosis anpassen oder die Therapie ändern. In jedem Fall sollte die Kombination mit schwachen und starken CYP2D6-Inhibitoren vermieden werden.

Wenn seltene CYP2D6 Varianten nicht in den Genotyp Test eingeschlossen werden, besteht die Gefahr, dass Patienten mit diesen seltenen Varianten, fälschlicherweise als „Wildtyp“ Genotyp eingestuft werden. Der CYP2D6 Genotyp sollte

nur eine von vielen Informationen sein, die man beachtet, wenn man eine therapeutische Entscheidung für einen Patienten trifft(61).

Was die Interaktion mit CYP2D6-Inhibitoren betrifft, könnte man statt Paroxetin die SSRI Citalopram oder Sertralin geben, da diese weniger stark den Metabolismus von CYP2D6 inhibieren. Der SNRI Venlafaxin hat laut Borges et al. keinen Einfluss auf die Endoxifen Plasmakonzentration, lindert aber trotzdem Hitzewallungen mit ähnlicher Potenz wie Paroxetin(16, 51, 57).

3.1.1.3 Paroxetin + Tramadol

Paroxetin

Paroxetin ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und wird zur Behandlung von Depressionen, Angst-, Panik- und Zwangsstörungen sowie bei posttraumatischen Belastungsstörungen eingesetzt. Die antidepressiven Effekte, die nach etwa 2 Wochen einsetzen, werden auf die Hemmung des Serotonintransporters zurückgeführt. Dadurch wird die Wiederaufnahme von Serotonin in die Gehirneuronen gehemmt und die Serotoninkonzentration am synaptischen Spalt erhöht. SSRI sind derzeit das Mittel der ersten Wahl aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der geringen Toxizität im Vergleich zu anderen Antidepressiva. Trotzdem können unerwünschte Wirkungen wie Konzentrationsstörungen, Schwindelgefühl, Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen, Mundtrockenheit, Erhöhung der Cholesterinwerte, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Schwitzen und sexuelle Dysfunktionen auftreten(62, 63).

Zu den Wichtigsten Kontraindikationen zählen Überempfindlichkeit gegenüber Paroxetin, gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), Thioridazin und Pimozid(63). Da Paroxetin ein starker CYP2D6-Hemmer(21) ist, kann der Plasmaspiegel von Thioridazin, Pimozid und anderen CYP2D6-Substraten erhöht werden. Außerdem weist CYP2D6 einen genetischen Polymorphismus auf, was zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln bei langsamen (PM) oder ultraschnellen (UM) Metabolisierern führen kann(19, 64). MAO-Hemmer sind aufgrund der Gefahr einer Serotonin-Toxizität kontraindiziert. Vorsichtig sollte man bei gleichzeitiger Gabe von anderen serotonergen Substanzen wie Tramadol sein(16).

Tramadol

Tramadol gehört zur Gruppe der Opioid-Analgetika und wird zur Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen eingesetzt. Es ist ein Racemat, das über zwei verschiedene Mechanismen wirkt. (+)-Tramadol wirkt nach der Metabolisierung in seine aktive Form (+)-O-Desmethyltramadol auf den μ -Opioidrezeptor. (-)-Tramadol hemmt die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin(65, 66). Zu den Nebenwirkungen zählen Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit und Schwitzen. Kontraindikationen sind eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Tramadol, gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmer und akute Vergiftungen durch Alkohol, Schlafmittel, Analgetika oder Psychopharmaka(67).

Tramadol ist ein Prodrug und wird über CYP2D6 zu seinem hauptwirksamen Metaboliten O-Desmethyltramadol metabolisiert. Langsame Metabolisierer von CYP2D6 haben eine verminderte analgetische Wirkung von Tramadol(66).

Kombination

Wenn Tramadol und Paroxetin gemeinsam verabreicht werden, kann es zu zwei relevanten Interaktionen kommen. Da beide Arzneistoffe die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, kann es zu einer proserotonergen Verstärkung kommen, mit dem erhöhten Risiko einer Serotoninintoxizität(16).

Serotonin-Toxizität

Serotonin-Toxizität ist eine medikamenteninduzierte Erhöhung des Serotoninspiegels am synaptischen Spalt. Klinisch gekennzeichnet ist es durch die Trias: neuromuskuläre Übererregbarkeit (Hyperreflexie, Klonus, Tremor), psychische Veränderung (Agitation) und autonome Symptome (Fieber, Schwitzen)(68). Außerdem kann eine Akathisie auftreten, die nicht mit den Frühsymptomen von Morbus Parkinson verwechselt werden sollte. Der Schweregrad des Verlaufs ist stark davon abhängig, wie hoch der Serotoninspiegel erhöht ist, und deswegen kommt es darauf an, wie stark serotonerg die Arzneistoffe wirken und wie sie kombiniert werden. In den meisten Fällen entsteht Serotonin-Toxizität nicht aufgrund einer Überdosis eines einzelnen

serotonergen Arzneistoffes, sondern aus einer Kombination. Dafür ist es wichtig zu wissen, welche Arzneistoffe den Serotoninspiegel erhöhen:

- selektive und nichtselektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer: Paroxetin, Sertralin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Citalopram, Venlafaxin, Clomipramin, Imipramin, Pethidin, Tramadol, Dextromethorphan
- Vorstufen von Serotonin: 5-Hydroxytryptophan und L-Tryptophan
- 5-HT_{1A}-Rezeptor-Antagonisten: LSD, Buspiron
- Serotonin-Freisetzer: MDMA, Amphetamine
- MAO-Hemmer: Tranylcypromin, Phenelzin, Nialamid(69)

Der Verlauf der Serotoninintoxizität beginnt mit kontinuierlicher Verstärkung von Nebenwirkungen bis hin zu starker Intoxikation und kann unbehandelt zum Tod führen(69). Dunkley et al. haben zur Erleichterung der Diagnose und Vermeidung von Fehldiagnosen die „Hunter Serotonin-Toxizität Kriterien“ definiert(70):

Serotonerges Agens +
1. wenn spontaner Klonus (=JA) dann Serotonin-Toxizität 2. oder wenn induzierbarer Klonus (=JA) und Agitation (=JA) oder Schwitzen (=JA) dann Serotonin-Toxizität 3. oder wenn okularer Klonus (=JA) und Agitation (=JA) oder Schwitzen (=JA) dann Serotonin-Toxizität 4. oder wenn Tremor (=JA) und Hyperreflexie (=JA) dann Serotonin-Toxizität 5. oder wenn Hypertonie (=JA) und Fieber > 38°C (=JA) und okularer oder induzierbarer Klonus (=JA) dann Serotonin-Toxizität 6. andernfalls keine Serotonin-Toxizität

CYP2D6 Inhibition

Die zweite mögliche Interaktion findet auf pharmakokinetischer Ebene statt. Da Paroxetin ein starker Hemmer von CYP2D6 ist, kann Tramadol nicht ausreichend in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt werden, was zu einer reduzierten analgetischen Wirkung führt(16). Wenn der Patient hier selbstständig die Dosis erhöht,

kann sich die Serotoninintoxizität noch verstärken. Nielsen et al. bestätigen in ihrer Studie eine dosisabhängige Inhibition des Metabolismus von Tramadol bei gleichzeitiger Einnahme von Paroxetin über eine Konzentrationsmessung von (+/-)-Tramadol und (+/-)-O-Desmethyltramadol im Urin der Probanden(71).

Handlungsempfehlungen

Das „Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium“ hat eine Handlungsempfehlung für SSRI Dosen für Patienten, die Ultraschnelle oder Langsame Metabolisierer sind, erarbeitet. Da ultraschnelle Metabolisierer niedrige oder fast nicht wahrnehmbare Plasmaspiegel haben können, kann es zum Therapieversagen kommen. Deswegen wird empfohlen, ein anderes Arzneimittel, das nicht hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert wird, zu geben. Bei langsamen Metabolisierern kann es zu höheren Plasmaspiegeln kommen und somit zu verstärkten Nebenwirkungen und es wird ebenfalls empfohlen, einen Arzneistoff zu wählen, der nicht über CYP2D6 verstoffwechselt wird(72).

Stingl et al. haben aufgrund von pharmakokinetischen Parameter wie orale Clearance, Area under the curve und Steady-State Konzentration Dosisanpassungen bei langsamen und ultraschnellen Metabolisierern empfohlen(73).

Die „Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy“ empfiehlt für ultraschnelle Metabolisierer einen alternativen SSRI wie Citalopram oder Sertralin zu geben(74). Auch für Tramadol gibt es Dosisempfehlungen für langsame und ultraschnelle Metabolisierertypen. Bei PM wird empfohlen ein anderes Analgetikum zu wählen, da höchstwahrscheinlich keine zufriedenstellende Schmerzlinderung stattfinden wird. Bei UM soll man laut der Working Group die Dosis von Tramadol um 30% reduzieren, um unerwünschte Wirkungen zu vermeiden(74).

In einer Studie von Barann et al. wird in vitro und ex vivo an humanen Blutplättchen die relative SRI Potenz von den Opioiden Tramadol, Pethidin, Fentanyl, Alfentanil, Morphin und Hydromorphon getestet. Tramadol hat die größte SRI Potenz, gefolgt von Pethidin. Die anderen haben keine SRI Potenz(75). Mit diesem Wissen könnte man Patienten die einen MAO-Hemmer oder einen SSRI einnehmen, anstelle von Tramadol ein Opioid, das die Serotonin-Wiederaufnahme nicht hemmt, verschreiben.

Laut Opioid-Umrechnungstabelle könnte man das wesentlich potentere Fentanyl geben, was aber den Nachteil hat, dass es anticholinerg wirkt und über CYP3A4 verstoffwechselt wird. Eine gute Alternative stellt das nierenunabhängige und weder serotonerg noch anticholinerg wirkende Hydromorphon, vor allem für ältere Patienten, dar(76).

3.1.1.4 Levonorgestrel + CYP3A4 Induktoren

Allgemeines

Levonorgestrel ist ein Gestagen und wird zur Notfallverhütung eingesetzt. Es muss innerhalb von 72 Stunden nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr eingenommen werden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Je früher es eingenommen wird, desto effektiver wirkt es.

Unerwünschte Wirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Nausea, Unterbauchbeschwerden, Uterusbeschwerden, Spannungsgefühl in der Brust, verzögerte Menstruation, starke Menstruationsblutung und Müdigkeit können bei $\geq 1/10$ Patientinnen auftreten. Das ist vergleichsweise sehr häufig, diese unerwünschten Wirkungen verschwinden aber normalerweise nach 48 Stunden wieder(77).

Wirkmechanismus

- Levonorgestrel verhindert oder verzögert den Eisprung
- wenn der Eisprung bereits erfolgt ist, verhindert es nicht die Befruchtung
- wenn die Eizelle bereits befruchtet ist, verhindert es nicht die Einnistung
- Levonorgestrel bewirkt keinen Schwangerschaftsabbruch(78)

Effekt von CYP3A4 Induktoren auf den Metabolismus von Levonorgestrel

Levonorgestrel wird über das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Die Metabolite sind unwirksam und werden über Urin und Stuhl ausgeschieden. Gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-Induktoren beschleunigt den Abbau von Levonorgestrel und es kann zu einem verringerten Plasmaspiegel um bis zu 50% von Levonorgestrel kommen. Die Wirkung und folglich der kontrazeptive Effekt, ist nicht mehr gewährleistet(79).

Mit folgenden Arzneistoffen kann es zu Interaktionen kommen(77):

- HIV-Medikamente: Ritonavir, Efavirenz

Belegt wird diese Interaktion in einer Studie mit 21 gesunden, HIV-negativen Frauen. Primäres Ziel dieser Studie war es, die AUC_{12} und die c_{max} von Levonorgestrel alleine und von Levonorgestrel nach einer 14-tägigen Einnahme von Efavirenz zu vergleichen. Bei der Kombination von Levonorgestrel und Efavirenz verminderte sich die AUC_{12} von Levonorgestrel um 56% und die c_{max} um 41%(80). Siehe Abbildung 6

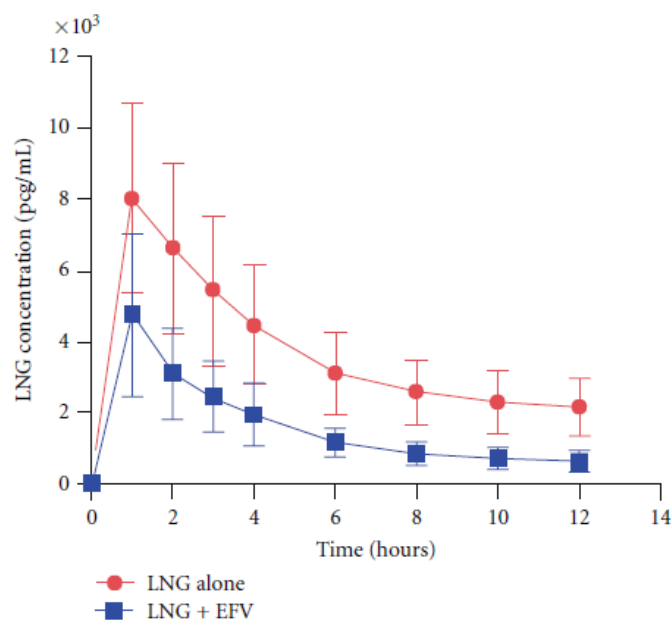


Abbildung 6: Konzentrations - Zeit - Verlauf von Levonorgestrel alleine (rot) und Levonorgestrel + Efavirenz (blau) (80)

Vor allem im ersten Trimenon einer Schwangerschaft kann es bei Einnahme von Efavirenz zu Neuralrohrdefekten einschließlich Meningomyelozele kommen. Deshalb ist es für Frauen im gebärfähigen Alter wichtig, eine Schwangerschaft auszuschließen, bevor sie mit einer Efavirenz Therapie beginnen. Bei der Empfängnisverhütung sollte immer zusätzlich zu oralen oder anderen hormonellen Kontrazeptiva eine Barrieremethode angewendet werden. Efavirenz hat eine relativ lange Halbwertszeit und es sollte deswegen bis 12 Wochen nach Beendigung der Therapie eine geeignete Empfängnisverhütungsmethode angewendet werden(81).

- Antiepileptika: Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin

Phenytoin und Carbamazepin induzieren das Enzym CYP3A4 ebenfalls und führen somit zu einer Reduktion des Plasmaspiegels von Levonorgestrel um rund 40%(82). In einer weiteren Studie wurden zusätzlich das Eintreten des Eisprungs und das Auftreten von Zwischenblutungen bei einer Einnahme eines oralen Kontrazeptivums (Inhaltsstoffe: Ethinylestradiol und Levonorgestrel) in Kombination mit Carbamazepin untersucht. In der Verum-Gruppe trat in 50% der Fälle ein Eisprung auf, während bei der Placebo-Gruppe nur in 10% der Fälle ein Eisprung stattfand. Zwischenblutungen an 3 oder mehreren Tagen traten bei 80% der Patientinnen auf, wobei nur bei 20% der Patientinnen, die ein Placebo nahmen, eine Zwischenblutung auftrat(83).

Tritt eine Schwangerschaft bei Frauen ein, die Antiepileptika einnehmen, muss abgewogen werden, welche Dosis und welches Antiepileptikum geeignet ist. Denn einerseits ist die Einnahme von Antiepileptika in der Schwangerschaft mit einem höheren Risiko von angeborenen Fehlbildungen assoziiert. Andererseits können unkontrollierte Anfälle der Mutter und dem Kind schaden. Deswegen wird empfohlen, die Medikation in der Schwangerschaft weiter einzunehmen(84).

Die EURAP Study Group hat die Risiken und das Auftreten von Geburtsdefekten der 4 am häufigsten verschriebenen Antiepileptika in verschiedenen Dosierungen untersucht. Die niedrigste Rate an Fehlbildungen trat mit Lamotrigin unter 300 mg pro Tag auf (2%), gefolgt von Carbamazepin mit Dosierungen von unter 400 mg pro Tag (3,4%). Signifikant höher war die Fehlbildungsrate mit Valproinsäure und Phenobarbital, selbst mit Dosierungen unter 300 mg pro Tag(84).

- Tuberkulostatika: Rifampicin, Rifabutin

Rifampicin weist eine stärkere Interaktion als Rifabutin auf, aber bei keinem der beiden Arzneistoffe kommt es laut einer Studie von Barditch-Crovo et al. zu einem Wirkungsverlust des oralen Kontrazeptivums(85).

- Antimykotika: Griseofulvin

Griseofulvin interagiert ebenfalls mit Levonorgestrel aufgrund einer Enzyminduktion von CYP3A4. Es kann daher zu einem Wirkungsverlust von Levonorgestrel kommen(16).

- Johanniskrautpräparate

Systemisch angewendete Johanniskrautpräparate können die Wirksamkeit von Levonorgestrel vermindern(16).

Handlungsempfehlung

Frauen, die CYP3A4-Induktoren einnehmen, haben 2 Möglichkeiten trotzdem einen wirksamen Kontrazeptionsschutz zu erlangen. Eine Möglichkeit ist, sich vom Frauenarzt die Kupferspirale einsetzen zu lassen. Sie wirkt wie ein Fremdkörper und verhindert die Einnistung der Eizelle in die Gebärmutter Schleimhaut. Außerdem verhindert sie die Befruchtung der Eizelle. Das Zeitfenster dafür beträgt 5 Tage. Wenn das nicht möglich oder unerwünscht ist, wird empfohlen, die doppelte Dosis, also 3 mg statt 1,5 mg von Levonorgestrel einzunehmen. Da eine Enzyminduktion von CYP3A4 bis zu 4 Wochen andauern kann, sollten auch Frauen, die diesem Zeitraum einen CYP3A4-Induktor eingenommen haben, die Dosis verdoppeln(79).

Eine weitere Möglichkeit der hormonellen Notfallkontrazeption ist der Wirkstoff Ulipristalacetat. Leider stellt Ulipristalacetat in diesem Fall keine Alternative zu Levonorgestrel dar. Bei gleichzeitiger Einnahme von CYP3A4-Induktoren tritt eine noch stärkere Wechselwirkung als mit Levonorgestrel auf. Es kommt zu einer Reduktion des Plasmaspiegels von Ulipristalacetat um 90%, die auch nicht mit einer Verdopplung der Dosis ausgeglichen werden kann(86).

3.1.2 Interaktionen durch Resorptionshemmung

Protonenpumpenhemmer

Protonenpumpenhemmer sind laut Fachinformation

- bei Refluxösophagitis
- zur Eradikation von *Helicobacter pylori* in Kombination mit geeigneten Antibiotika
- bei Patienten mit durch *Helicobacter pylori* verursachten Ulcera
- bei Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür
- bei Zollinger-Ellison-Syndrom und anderen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen

indiziert. Bei kurzzeitiger Einnahme sind sie meist gut verträglich, jedoch kann es zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen kommen(87).

Bei einer Behandlung, die länger als 8 Wochen andauert, kann sich das Risiko von Magen-Darm-Infektionen, einer Hypomagnesiämie und einem Vitamin B₁₂-Mangel erhöhen. Außerdem besteht für ältere Patienten ein erhöhtes Frakturrisiko(87).

Eine in Deutschland durchgeführte Studie, mit mehr als 73000 Teilnehmer, über 75 Jahre, bestätigt auch den Verdacht, dass die Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren das Risiko an Demenz zu erkranken signifikant erhöht(88).

Deswegen gilt es umso mehr zu hinterfragen, warum Protonenpumpenhemmer in den letzten Jahren immer häufiger verordnet werden. Die Anzahl der Verschreibungen hat sich laut Wiener Gebietskrankenkasse von 2005 bis 2014 sogar verdoppelt. Oft werden jedoch Protonenpumpenhemmer ohne Indikation, zu lange oder zu hoch dosiert verordnet. Es sollte die Indikation regelmäßig überprüft werden, sonst kann es leicht zu einer Langzeittherapie ohne entsprechende Indikation kommen. Wenn nach langer Anwendung ein Protonenpumpenhemmer abgesetzt wird, kann es zu einer überschießenden Magensäuresekretion kommen. Die Patienten leiden dann an Sodbrennen, wenn der Protonenpumpenhemmer nicht ausgeschlichen wird(89).

Eine Prophylaxe für gastroduodenale Ulzera durch Nichtsteroidale Antirheumatika soll laut Fachinformation nur bei Risikopatienten durchgeführt werden. Individuelle Risikofaktoren sind: Alter über 60 Jahre, früher aufgetretene gastroduodenale Ulzera oder Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt(87).

3.1.2.1 Rilpivirin + Omeprazol

Pharmakokinetik

Rilpivirin ist ein nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase Hemmer und wird zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV 1) verwendet. Es ist bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten über 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml indiziert(90). Rilpivirin hemmt das Enzym Reverse Transkriptase, das die RNA des Erregers in DNA umschreibt(36). Es muss einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei Einnahme im nüchternen

Zustand kann die Plasmakonzentration um bis zu 43% vermindert sein(91). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Depressionen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Hautausschlag und Bauchschmerzen(90).

Pharmakodynamik

Da Rilpivirin über das Enzym CYP3A4 verstoffwechselt wird, darf es nicht gleichzeitig mit folgenden CYP3A4-Induktoren angewendet werden: den Antikonvulsiva Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin, den Tuberkulostatika Rifampicin und Rifapentin, sowie Johanniskraut oder systemischen Glucocorticoiden wie Dexamethason. Außerdem darf es nicht mit Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol oder Rabeprazol angewendet werden, da bei Anstieg des pH-Werts im Magen die Bioverfügbarkeit von Rilpivirin stark vermindert werden kann(90).

Omeprazol

Omeprazol ist wie alle anderen Protonenpumpenhemmer ein Pro-Drug. Nach der Resorption im Dünndarm gelangt es über das Blut in die Magenschleimhaut, wo es über die Parietalzellen aufgenommen wird. Es kommt zu einer irreversiblen Hemmung der Protonenpumpe, wobei eine maximale Hemmung erst nach 3-5 Tagen erreicht wird und sich die Säuresekretion erst wieder nach 3-4 Tagen nach Absetzen des Protonenpumpenhemmers normalisiert(87).

pH-Abhängige Bioverfügbarkeit von Rilpivirin

Aufgrund der Erhöhung des pH-Werts im Magen kommt es zu einer verminderten Resorption und Bioverfügbarkeit von HIV-Therapeutika wie Rilpivirin, außerdem von Azol-Antimykotika, Vitamin B₁₂ und Fe²⁺. Deswegen sind bei einer Therapie mit Rilpivirin Protonenpumpenhemmer kontraindiziert(92).

Laut einer Studie von Crauwels et al. wird die AUC_{24h} bei gleichzeitiger Einnahme von Omeprazol mit Rilpivirin um 40% vermindert, im Vergleich zu Rilpivirin alleine. (siehe Abbildung 7) Diese Ergebnisse bestätigen die pH-Abhängige Bioverfügbarkeit von Rilpivirin(93).

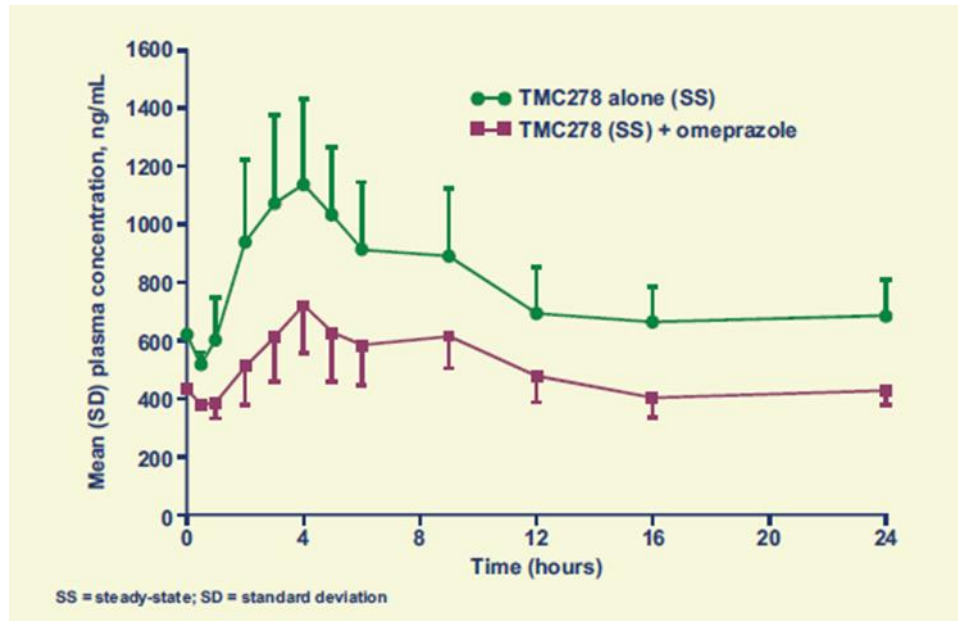


Abbildung 7: Plasmakonzentration Rilpivirin alleine und Rilpivirin + Omeprazol (93)

Handlungsempfehlungen/Alternativen:

Famotidin ist ein H_2 -Rezeptor-Antagonist, der die Magensäureproduktion blockiert. Der Effekt auf den pH-Wert des Magens ist allerdings kürzer als der von Protonenpumpenhemmern. So lässt sich eine Interaktion vermeiden, wenn man eine zeitliche Trennung zwischen der Einnahme von Famotidin und Rilpivirin einhält. In einer Studie mit 24 gesunden Teilnehmern untersuchte man den pharmakokinetischen Effekt bei Einnahme von Rilpivirin in Kombination mit Famotidin 2 Stunden davor, 4 Stunden danach und 12 Stunden davor. 12 Stunden davor und 4 Stunden danach wurde die AUC und c_{max} von Rilpivirin nicht beeinflusst. Bei Einnahme von Famotidin 2 Stunden vor Rilpivirin wurde die AUC um 76% und c_{max} um 85% verringert. (siehe Tabelle 8) H_2 -Rezeptor-Blocker können demnach entweder 4 Stunden vor oder 12 Stunden nach der Einnahme von Rilpivirin eingenommen werden(94).

Tabelle 8: Effekt von gleichzeitig verabreichten Arzneistoffen auf die Bioverfügbarkeit von Rilpivirin(94)

Gleichzeitig verabreichter Arzneistoff	Dosis Omeprazol/ Famotidin	Dosis Rilpivirin	Pharmakokinetischer Effekt	C _{max}	AUC
Omeprazol	20mg	150mg	↓	0,42	0,44
Famotidin	40mg 2h davor	150mg	↓	0,15	0,24
	40mg 4h danach	150mg	↔	1,21	1,13
	40mg 12h davor	150mg	↔	0,99	0,91

Adaptiert nach Crauwels et al. (94)

Antimykotika wie Itraconazol brauchen ebenfalls einen sauren pH-Wert im Magen, um resorbiert werden zu können. Wenn ein Patient gleichzeitig einen Protonenpumpenhemmer einnehmen muss und die Therapie nicht unterbrochen werden kann, gibt es die Empfehlung in der Fachinformation, ein Cola-Getränk kurz vor der Einnahme von Itraconazol zu trinken. Somit ist der saure pH-Wert im Magen gewährleistet und das Antimykotikum kann resorbiert werden(95).

3.1.3 Interaktionen aufgrund von Chelat- und Komplexbildung

3.1.3.1 Ciprofloxacin + mehrwertige Kationen

Wenn ein Sportler ein Antibiotikum (Ciprofloxacin) bekommt, und weiterhin seine Multivitamin-Präparate und Magnesium einnehmen will, kommt es zur Komplexbildung.

Ciprofloxacin

Das Antibiotikum Ciprofloxacin gehört zur Gruppe der Fluorchinolone und wirkt über die Hemmung der bakteriellen Topoisomerasen.

Struktur-Wirkungs-Beziehungen, siehe Abbildung 8: An Position 3 und 4 kommt es zu einer Chelatbildung mit mehrwertigen Kationen, was für die Wirkung wesentlich ist. Über Magnesium binden Chinolone wahrscheinlich an die DNA-Topoisomerase. So kann man auch die starke Resorptionsverminderung bei gleichzeitiger Einnahme von magnesium- oder aluminiumhaltigen Antazida oder anderen Medikamenten, die Fe^{2+} oder Al^{3+} enthalten, erklären. Das an Position 6 substituierte Fluor und der Cyclopropylrest an Position 1 erhöhen die antibakterielle Aktivität deutlich(36).

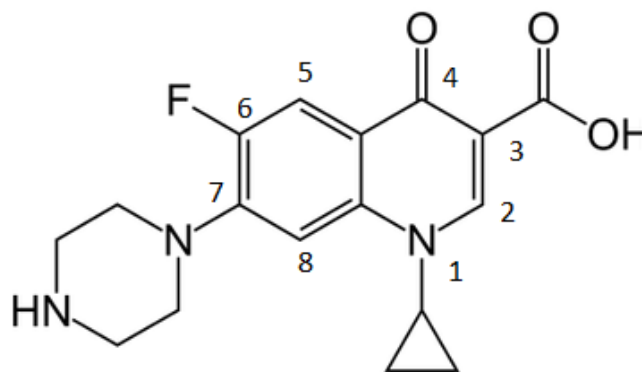


Abbildung 8: Struktur Ciprofloxacin adaptiert nach (96)

Pharmakokinetik

Ciprofloxacin kann oral oder parenteral angewendet werden und zeichnet sich durch ein hohes Verteilungsvolumen aus. Da es gut gewebebegänglich ist, hat es vor allem Bedeutung bei Behandlung von schwer erreichbaren Kompartimenten (Knochen, Prostata). Es ist gut wirksam gegen gramnegative Bakterien wie *Haemophilus influenza* und *Pseudomonas aeruginosa*. Bei grampositiven Bakterien ist die antibakterielle Aktivität von Ciprofloxacin eher gering(36). Das Indikationsgebiet ist breit und umfasst untere Atemwegsinfektionen, chronisch eitrige Otitis media, akute Verschlechterung einer chronischen Sinusitis, Harnwegsinfektionen, Infektionen des Genitaltrakts, des Gastrointestinaltrakts, der Knochen und Gelenke und intraabdominale Infektionen(97).

Resistenzentwicklung und Nebenwirkungen

Die Fluorchinolon-Resistenz von *Escherichia coli* und anderen Enterobakterien schränken eine Anwendung bei Harnwegsinfekten ein. Außerdem wird die Anwendung auch durch die vielen möglichen Nebenwirkungen eingeschränkt. Bei bis zu 15% der

Patienten können Gastrointestinale Störungen wie Nausea, Appetitlosigkeit, Erbrechen oder Diarrhöen auftreten. Gelegentlich sind Störungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen wie Angstzustände, Depressionen oder Halluzinationen, allergische Reaktionen und Störungen der Hämatopoese möglich. Da Ciprofloxacin zu einer Photosensibilisierung führt, sollten Patienten direktes UV-Licht vermeiden. Fluorchinolone können zu einer QT-Zeit-Verlängerung führen und es besteht ein Risiko für Arrhythmien (Torsade de pointes)(97).

Laut einer Meldung der Food and Drug Administration (FDA) kam es kürzlich bei Einnahme von Fluorchinolonen zu lebensbedrohlich starken Blutzuckerspiegelabfällen. In der Meldung wird nochmal verstärkt darauf hingewiesen, dass Hypoglykämien zum Koma führen können. Besonders gefährdet sind ältere Menschen und Diabetes mellitus-Patienten, die orale Antidiabetika einnehmen oder Insulin applizieren. Das zweite Thema dieser Sicherheitswarnung betrifft die psychische Gesundheit. Zwar sind mögliche psychische Nebenwirkungen im Beipackzettel angeführt, jedoch soll dieser überarbeitet werden und die Warnung vor Aufmerksamkeitsstörungen, Desorientiertheit, Agitation, Nervosität, und Delirium noch hervorgehoben werden(98).

Eine seltene aber schwerwiegende Nebenwirkung betrifft Muskeln, Gelenke und Sehnen. Bei einer Behandlung mit Ciprofloxacin können Schmerzen der Skelettmuskulatur auftreten, außerdem kann es zu einer Tendinitis und Sehnenruptur kommen, wobei in 90% der Fälle die Achillessehne betroffen ist. Im Vergleich zu anderen Antibiotika, ist das Risiko einer Achillessehnenruptur bei Einnahme von Fluorchinolonen um das 3,8-fache erhöht(99). In zahlreichen Fallberichten wird beschrieben, dass der Schmerz innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme und bis zu 6 Monate nach Beendigung der Behandlung auftreten kann. In den meisten Fällen ist das Auftreten der Tendinopathien verbunden mit folgenden weiteren Risikofaktoren: männliches Geschlecht, Alter, Nierenerkrankungen, gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden und physische Aktivität. Die meisten Fälle betreffen Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide einnehmen und sportlich, oder physisch besonders aktiv sind. Das Risiko eines Patienten eine Achillessehnenruptur zu erleiden ist 46-mal so hoch, wenn er zusätzlich zu Ciprofloxacin Kortikosteroide einnimmt(99).

Interaktionen

Chelatkomplexbildung: Bei gleichzeitiger Einnahme von Ciprofloxacin mit Arzneimitteln, die mehrwertige Kationen oder Mineralzusätze (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Al^3) enthalten, Sucralfat oder Antazida kann die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin stark vermindert werden. Die Einnahme von Ciprofloxacin mit Milchprodukten sollte ebenfalls vermieden werden, da die Resorption von Ciprofloxacin vermindert werden kann.

Außerdem wirken noch folgende Produkte auf Ciprofloxacin: Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern wie zum Beispiel Klasse 1a und Klasse 3 Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide oder Neuroleptika. Probenecid steigert die Serumkonzentration von Ciprofloxacin und Omeprazol schwächt sie ab(97).

Ciprofloxacin kann die Plasmakonzentration von Tizanidin und Methotrexat erhöhen, und darf deswegen nicht gleichzeitig angewendet werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin und Theophyllin, Phenytoin oder Ciclosporin wird empfohlen, den Plasmakonzentrationsspiegel zu kontrollieren, da Ciprofloxacin diesen erhöhen kann. Die Kombination von Ciprofloxacin und Vitamin-K-Antagonisten kann die antikoagulierende Wirkung verstärken, eine häufigere INR-Überwachung wird deswegen empfohlen. Außerdem können die Plasmakonzentrationen von Lidocain, Clozapin, Sildenafil und Zolpidem durch Ciprofloxacin erhöht werden(97).

Handlungsempfehlung

Was kann der Patient tun?

- Ciprofloxacin entweder 1-2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Präparaten einnehmen, die zu einer Komplexbildung führen können. Außerdem kann auf H_2 -Rezeptorblocker wie Ranitidin, Famotidin, oder Nizatidin ausgewichen werden. (statt Sucralfat oder Antazida)
- den Arzt sofort informieren wenn Nebenwirkungen wie Muskel- oder Sehenschmerzen, Anzeichen von Hypoglykämie oder psychischen Nebenwirkungen auftreten(98).

Was kann der Arzt/Apotheker tun?

- Ärzte sollten Fluorchinolone nicht verschreiben, wenn andere Optionen für die Behandlung einer akuten bakteriellen Sinusitis, einer akuten bakteriellen Exacerbation einer chronischen Bronchitis oder einer unkomplizierten Harnwegsinfektion zur Verfügung stehen, da in diesen Fällen meist das Risiko dem Nutzen überwiegt.
- Ärzte sollten die Patienten über die möglichen Nebenwirkungen aufklären, sodass im Ernstfall das Antibiotikum sofort abgesetzt werden kann und auf ein anderes Antibiotikum ausgewichen werden kann, bevor bleibende Schäden entstehen.
- Sportlern sollten keine Fluorchinolone verschrieben werden, sondern wenn möglich alternative Antibiotika, vor allem dann, wenn andere Risikofaktoren vorhanden sind(98).

Guide für Fluorchinolon Anwendung bei Sportlern(99):

1. Fluorchinolone vermeiden, außer es gibt keine andere Alternative
2. Orale oder injizierbare Kortikosteroide sollten nicht mit Fluorchinolonen gleichzeitig angewendet werden (eventuell sind auch inhalativ angewendete Kortikosteroide problematisch)
3. Athleten und Trainer sollten das potentielle Risiko kennen
4. Strenge Überwachung des Sportlers sollte 1 Monat lang nach der Fluorchinolon Anwendung erfolgen

3.2 Pharmakodynamische Interaktionen

3.2.1 Arzneimittelinduziertes Delir

Definition Delir laut WHO

„Ein ätiologisch unspezifisches, hirnorganisches Syndrom, das charakterisiert ist durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus.“(100)

Schlüsselrolle cholinerges und dopaminerges System

Die Pathophysiologie des Delirs ist nicht genau geklärt, jedoch führen vermutlich Faktoren wie Arzneimittelttoxizität, Entzündungen und Stress zu einer Störung der Neurotransmitter am synaptischen Spalt und in weiterer Folge zu einem Delir. Da das cholinerge und das dopaminerge System eine Schlüsselrolle bei der Wahrnehmung und Aufmerksamkeit spielen, ist es nicht verwunderlich, dass bei einem Ungleichgewicht von Acetylcholin (reduziert) und Dopamin (erhöht) ein Delir entstehen kann. Dazu kommt noch, dass im Alter die Anzahl der cholinergen Neuronen im Gehirn abnimmt(101, 102).

Formen des Delirs

Ein **hyperaktives Delir** äußert sich in psychomotorischer Unruhe, Erregung, Agitiertheit, Halluzinationen, Ängsten und vegetativen Zeichen. Ein **hypoaktives (stummes) Delir** kommt häufiger vor, ist aber schwieriger zu diagnostizieren. Es ist charakterisiert durch Bewegungsarmut, Lethargie, Somnolenz, Desorientiertheit und keine Kontaktaufnahme durch den Patienten. Vor allem bei älteren Patienten tritt häufig eine **Mischform** auf(103). Abbildung 9 zeigt die Subtypen des Delirs.

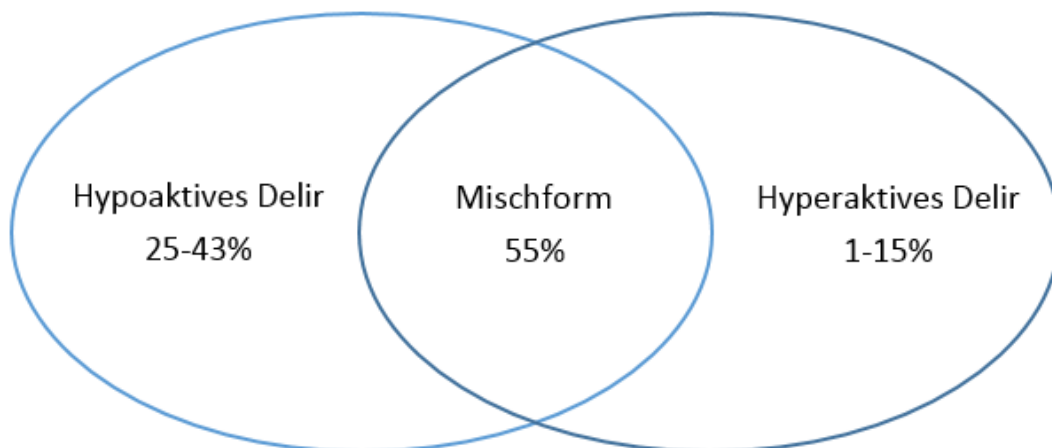


Abbildung 9: Subtypen des Delirs(103)

Prädisposition + Noxe = Delir

Ein Delir ist in vielen Fällen vermeidbar und behandelbar, wenn es rechtzeitig erkannt wird. Leider wird es aber oft von Ärzten oder Pflegepersonal nicht erkannt.

Außerdem fällt die Differenzierung zwischen Delir und Demenz schwer. Bei beiden Erkrankungen ist die Kognition gestört, jedoch beeinträchtigt ein Delir vor allem die Aufmerksamkeit. Es wird häufig durch eine akute Erkrankung oder Arzneimittel ausgelöst und ist fast immer reversibel. Bei einer Demenz ist vor allem die Gedächtnisleistung betroffen, außerdem ist der Beginn schleichend und meist irreversibel. Demenz ist jedoch nur einer der vielen möglichen Risikofaktoren, der für die Entstehung eines Delirs verantwortlich sein kann(104).

Risikofaktoren, die nicht beeinflussbar sind - **Prädisposition**(101):

- Demenz oder kognitive Beeinträchtigung
- Alter über 65 Jahre
- Delir, Schlaganfall, neurologische Erkrankung oder Stürze in der Vergangenheit
- Männliches Geschlecht
- chronische Nieren- oder Lebererkrankung

Risikofaktoren, die teilweise vermeidbar sind - exogene **Noxen**:

- Seh- oder Hörstörungen
- Immobilität (Katheder)
- Medikation (siehe Seite 52)
- akute neurologische Erkrankungen: Schlaganfall, intrakranielle Blutungen, Meningitis, Enzephalitis
- Infektionen, Anämie, Dehydratation, Frakturen oder Traumen
- Operationen
- veränderte Umgebung (z. B. Verlegung auf die Intensivstation)
- Schmerzen
- Schlafentzug
- Emotionaler Stress
- Drogen- oder Alkoholentzug(101)

Es gibt also viele Faktoren, die ein Delir auslösen können, in diesem Fall wird besonders auf die Arzneimitteltoxizität eingegangen.

Anticholinerge Last eines Arzneimittels

Es gibt zahlreiche Risikoskalen, die Arzneimittel eine Punktezahl von 0-3 zuteilen, je nachdem, wie hoch die anticholinerge Last ist. Als Basis dienen in vitro Daten, Expertenmeinungen oder Evidenz aus der Literatur. Um das anticholinerge Potential der gesamten Medikation eines Patienten herauszufinden, addiert man die Punktezahl der jeweiligen Arzneimittel. In einem Systematischen Review von Salahudeen et al. werden 7 Risikoskalen miteinander verglichen, bei denen die Arzneimittel in folgende 3 Bereiche eingeteilt werden(105):

Arzneimittel mit niedriger anticholinenger Aktivität:

- Antibiotika: Ampicillin, Cephalosporine, Clindamycin
- Antidepressiva: Bupropion, Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Trazodon, Sertralin, Venlafaxin
- Antihistaminika: Desloratadin, Levocetirizin, Loratadin
- Antiarrhythmika: Chinidin, Disopyramid
- Benzodiazepine: Alprazolam, Clorazepat, Diazepam, Temazepam
- Beta-Blocker: Atenolol, Metoprolol
- Diuretika: Chlorthalidon, Furosemid, Triamteren
- Glucocorticoide: Hydrocortison, Prednison
- H₂-Rezeptor-Antagonisten: Famotidin, Ranitidin
- Neuroleptika: Aripiprazol, Asenapin, Haloperidol, Paliperidon, *Quietapin*, Risperidon
- Opioide: Codein, Fentanyl, Morphin, Oxycodon
- Prokinetika: Domperidon, Metoclopramid
- Sonstige: Captopril, Carbidopa, Clidinium, Cyclosporin, Digitoxin, Diltiazem, Dipyridamol, Dexamethason, Hydralazin, Loperamid, Methocarbamol, Nifedipin, Nitrate, Theophyllin, Warfarin

Arzneimittel mit mittlerer anticholinerger Aktivität:

- Antiepileptika: Carbamazepin, Oxcarbazepin
- Antihistaminika: Cyproheptadin, Fexofenadin
- Muskelrelaxantien: Baclofen, Cyclobenzaprin
- Neuroleptika: Loxapin, Olanzapin, Pimozid, *Quietapin*
- Opioide: Methadon, Pethidin
- Sonstige: Amantadin, Cimetidin, Methotrimeprazin, Paroxetin

Arzneimittel mit hoher anticholinerger Aktivität:

- Antidepressiva: Amitriptylin, Amoxapin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Nortriptylin, Trimipramin
- Antihistaminika: Carbinoxamin, Clemastin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin, Meclizin, Orphenadrin, Pheniramin
- Neuroleptika: Chlorpromazin, Clozapin, Perphenazin, *Quietapin*, Thioridazin, Trifluoperazin
- Parasympatholytika: Atropin, Belladonna, Benztropin, Darifenacin, Dicyclomin, Fesoterodin, Oxybutynin, Propanthelin, Scopolamin, Solifenacin, Tolterodin, Trospium
- Sonstige: Flavoxat, Promethazin, Propiverin, Trihexyphenidyl

Dabei gibt es aber Arzneimittel, die nicht eindeutig zuordenbar sind, da es Widersprüche in der Literatur gibt. Zum Beispiel wird Quietapin bei einer Risikostkala eine hohe, bei einer anderen Risikostkala eine mittlere und bei 2 weiteren Risikostkalen eine niedrige anticholinerge Aktivität zugeordnet(105).

Fallbeispiel

Patient verlangt in der Apotheke Diphenhydramin wegen Schlafproblemen. Dauermedikation des Patienten: Duloxetin, Fentanyl, Memantin, Butylscopolaminbromid

Laut MediQ kann es bei dieser Kombination zu einer verstärkten anticholinerger Wirkung kommen und es können Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Übelkeit,

Erbrechen, Obstipation, verschwommenes Sehen, Miktionsstörungen, Tachykardie oder verminderte Schweißsekretion auftreten(16). Die Interaktionsstärke wird hier aber nur mit 1/3 angegeben, also eine niedrige Interaktion.

Bewertet man die anticholinerge Last dieser Medikation mit einer der Risikoskalen, die in den systematischen Review von Salahudeen et al. miteinbezogen wurden, scheint das Risiko von verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen höher zu sein. (Siehe Tabelle 9) Die „ACB-Scale“ (Anticholinergic Cognitive Burden Scale) wird laut der Studie am häufigsten verwendet(105):

Tabelle 9: Anticholinerge Aktivität laut ACB-Skala

Arzneimittel	Anticholinerge Aktivität	Punkte
Fentanyl	niedrig	1
Butylscopolaminbromid	hoch	3
Diphenhydramin	hoch	3
		<u>7</u>

Wenn mehrere Medikamente mit hoher anticholinenger Aktivität eingenommen werden, gibt es eine starke Assoziation mit Beeinträchtigung der Kognition, besonders bei älteren Patienten. Zusätzlich muss für jeden Punkt auf der ACB-Skala mit einer Erhöhung der 2-Jahres Mortalität gerechnet werden(105).

Handlungsempfehlung

Eine genaue Medikamentenanamnese ist eine der vielen möglichen präventiven Maßnahmen, um der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Delirs entgegenzuwirken. Gegebenenfalls sind die Medikamente mit hoher anticholinenger Aktivität abzusetzen oder auszutauschen. Bei leichten Einschlafstörungen könnte man statt Diphenhydramin zum Beispiel Phytopharmaka mit Passionsblumenkraut, Melissenblätter, Baldrianwurzel, Lavendelblüten oder Hopfenzapfen geben oder versuchen, die Schlafhygiene zu verbessern.

Der Versuch einer Vertrauensbasis aufzubauen und die Angehörigen so gut wie möglich zu informieren und miteinbeziehen, sind weitere simple aber wirkungsvolle

präventive Maßnahmen, um ein Delir zu vermeiden. Genauso wichtig, wie die Schmerzerkennung und Schmerzbehandlung, ist eine Unterstützung bei der Medikamenteneinnahme. Außerdem kann eine frühzeitige Erkennung und Beseitigung von exogenen Noxen wie Stress oder andere Reize ebenfalls zur Prävention eines Delirs beitragen. Dazu gehört auch darauf zu achten, dass die Patienten Hörgerät und Brille so oft wie möglich tragen. Durch die richtige Prävention kann das Risiko eines Delirs um bis zu 40% gesenkt werden(102).

4. Anwendungen und Erweiterungen in der Praxis

4.1 Gentests

Stratipharm

„Stratipharm“ ist ein Gentest, mit dem genetische Variationen eines Patienten analysiert werden. So kann herausgefunden werden, wie sich eine genetische Variation auf einen Wirkstoff auswirkt und man kann Vorhersagen treffen, ob ein bestimmter Wirkstoff bei einem Patienten wirksam und verträglich ist. Es wird analysiert, ob der Patient ein langsamer, intermediärer, extensiver oder ultraschneller Metabolisierer-Typ ist. Theoretisch könnte man dadurch eine maßgeschneiderte Therapie für jeden Patienten erstellen, um diesen so vor Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten zu bewahren(106).

Mit einer Mundschleimhautprobe, wird die Laboranalyse durchgeführt, die für den Kunden einmalig 216€ kostet. Das genetische Profil wird in einer Datenbank gespeichert, die der Kunde in einem Barcode verschlüsselt in Form einer Kundenkarte zugesandt bekommt. Der Apotheker kann auf Wunsch des Kunden dann mithilfe dieser Karte Informationen zu einzelnen Wirkstoffen für jeweils 79€ abrufen(106). Die Kosten für den Test werden im Moment noch nicht von der Krankenkasse übernommen, weil noch weiter erforscht werden muss, ob man aus den Ergebnissen auf eine Therapieempfehlung schließen kann.

AmpliChip CYP450

Bereits 2004 hoffte man, mit der Zulassung des AmpliChip CYP450 Tests der Firma Roche, einen Durchbruch im Bereich Arzneimittelsicherheit schaffen zu können. Mit dem Testverfahren können CYP2D6 und CYP2D19 Polymorphismen bestimmt werden. Der Test sollte ein wichtiges Tool für die Weiterentwicklung der personalisierten Therapie sein und es wurde erwartet, dass es bald zu einer fixen Standardtherapie gehören würde(107). Das ist aber nicht eingetroffen. In der Praxis kann nicht zwingend aufgrund einer genetischen Schwäche eines verstoffwechselnden Proteins, eine Therapieempfehlung abgeleitet werden.

4.2 Sicherheitscheck in Apotheken

Derzeit wird in Österreich nach und nach die ELGA-Funktion „e-medikation“ eingeführt, wo man durch Stecken der E-card die verschreibungspflichtigen und nicht verschreibungspflichtigen Medikamente eines Patienten speichern und einsehen kann. Eine neue Erweiterung soll im Frühjahr 2019 in 10 Apotheken als Testphase angewendet werden. Der Sicherheitscheck kann dann ohne Stecken der E-card durchgeführt werden, indem eine Warnung aufleuchtet. Und zwar dann, wenn eine Wechselwirkung mit einem Medikament auftritt, das innerhalb des letzten Jahres gekauft wurde.

Wenn ein Warnhinweis aufscheint, sei es aufgrund einer möglichen Wechselwirkung, oder weil der Patient mehr als 6 Medikamente einnimmt, soll es zu einem Analysengespräch zwischen Apotheker und Patient kommen. Hierbei kann der Apotheker Aufklärung und Hilfestellung bei der richtigen Medikamenteneinnahme bieten. Dafür ist die Finanzierung aber leider noch nicht gesichert(108).

4.3 Versicherungen

2017 gab es eine Zusammenarbeit zwischen der Österreichischen Apothekerkammer und der „UNIQA“ bei der Aktion „Medikamente im Griff“. Kunden der Versicherung mit einem Sonderklasse- und einem ambulanten Tarif bekamen einen Gutschein im Wert von 120€ für eine Medikationsanalyse, wenn sie mehr als 5 Medikamente täglich einnehmen mussten und älter als 65 Jahre alt waren(32).

Viele Patienten bekommen Medikamente von verschiedenen Ärzten verschrieben. Man verliert als Patient leicht den Überblick, wofür und wann ein bestimmtes Medikament eingenommen werden muss. Hier kommt das Medikationsmanagement ins Spiel. Der Patient wird gebeten, alle Medikamente, die er täglich einnehmen muss, mitzubringen. Der Apotheker kann so den Patienten nochmal gezielt über die richtige Einnahme und Anwendung der Arzneimittel aufklären. Wenn es Vorschläge zur Optimierung der Therapie gibt, werden diese mit dem Arzt besprochen, damit für den Patienten die höchste mögliche Arzneimittelsicherheit gewährleistet ist(109).

5. Diskussion

Mit der Aktion „Medikamente im Griff“ konnte gezeigt werden, wie gezieltes Medikationsmanagement zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit, -wirkung und zur Lebensqualität eines Patienten beitragen kann. Über 300 Kunden haben den Gutschein in einer teilnehmenden Apotheke eingelöst. In 51% der Fälle konnte die Therapietreue verbessert werden, bei 53% führten die Empfehlungen des Apothekers zu einer Verbesserung der Wirkung und in 31% der Fälle konnte die Arzneimittelsicherheit erhöht werden(109). Viele Patienten nehmen ihre Medikation schon sehr lange ein und vergessen, wofür oder wie sie die Medikation richtig einnehmen sollen. So entstehen Fehler bei der Anwendung und folglich bleibt entweder die Wirkung aus, oder Nebenwirkungen entstehen. Wenn man bedenkt, wie viele Krankenhausaufenthalte durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursacht werden, ist es fraglich, warum es nicht mehr Kooperationen oder Aktionen solcher Art gibt.

In der Studie “Adverse Drug Events in Older Patients Admitted as an Emergency” von Dormann et al. wurde der Zusammenhang zwischen unerwünschten Arzneimittelreaktionen in der Notaufnahme mit der Einnahme von potentiell inadäquaten Medikamenten für Ältere laut der PRISCUS Liste erforscht(110). Es wurde die Medikation von 752 Patienten überprüft, die aufgrund von Medikationsfehlern oder unerwünschten Arzneimittelreaktionen in die Notaufnahme eingeliefert wurden. Das Ergebnis zeigt:

- mit fortgeschrittenem Alter werden Medikationsfehler und unerwünschte Arzneimittelreaktionen häufiger
- 16,6% der über 65-Jährigen nehmen mindestens ein Medikament von der PRISCUS Liste ein
- Medikamente auf der PRISCUS Liste führen signifikant häufiger zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen
- insgesamt werden aber mehr unerwünschte Arzneimittelreaktionen oder Medikationsfehler mit Medikamenten, die nicht auf der PRISCUS Liste stehen assoziiert(110)

Strategien zur Verbesserung der Adhärenz

Die in der Einleitung erwähnte FAME Studie zeigt, wie gut sich pharmazeutische Betreuung auf die Adhärenz auswirken kann(12). Strategien dafür sind zum Beispiel eine Vereinfachung der Therapie, wie das Zusammenlegen von Einnahmezeitpunkten, oder die Gabe von Retardformulierungen oder Kombipräparaten. Es sollten sowohl Vorteile der Therapie, als auch die Sorgen und Ängste des Patienten unvoreingenommen besprochen werden. Auch das Erinnern des Patienten an seine Therapiepläne und die Verwendung von einem Tablettenwecker oder Apps können effektiv sein.

Das Erstellen eines Medikationsplans sortiert nach Einnahmezeitpunkten ist daher unumgänglich, damit die Einnahme klar und plausibel für den Patienten ist(111). Dabei ist es wichtig, so gut wie möglich auf die Präferenzen und den Lebensstil des Patienten einzugehen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, Doppelverschreibungen zu vermeiden und nicht benötigte Medikamente aus dem Therapieplan zu streichen(112).

Auch wenn an der Tara oft wenig Zeit bleibt, all dem gerecht zu werden, kann man als Apotheker dem Kunden bei der Therapietreue unterstützen, indem man möglichst einfache und leicht mit dem Lebensstil vereinbare Regeln aufstellt. Da Schilddrüsenhormone nüchtern $\frac{1}{2}$ -1 Stunde vor dem Frühstück eingenommen werden müssen, könnte man dem Patienten den Tipp geben, das Medikament auf dem Nachtkästchen vorzubereiten und es gleich nach dem Aufwachen zu schlucken. Das erspart dem Patienten das Warten auf das Frühstück.

Ein Eisenpräparat kann mit einem Glas Orangensaft $\frac{1}{2}$ Stunde vor dem Essen am besten aufgenommen werden. Oft haben Patienten das Gefühl, das Eisenpräparat „liegt im Magen“. In diesem Fall hat sich klinisch bewährt zu empfehlen, es vor dem Schlafengehen einzunehmen, da somit die Magenschmerzen nicht wahrgenommen werden.

Wenn die Medikamenteneinnahme in den Tagesablauf eingebunden, und für den Patienten so unproblematisch wie möglich gestaltet werden kann, wirkt sich das positiv auf die Therapietreue aus.

6. Zusammenfassung Deutsch

In der vorliegenden Diplomarbeit wurde behandelt, wie Medikationsmanagement in der öffentlichen Apotheke zur Verbesserung der Therapietreue, zur Optimierung von Therapien und zur Arzneimittelsicherheit beitragen kann. Durch Analyse der gesamten Arznei- und Nahrungsergänzungsmittel eines Patienten können Wechselwirkungen auf pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Ebene erkannt und vermieden werden. In dieser Arbeit wurde die Aufmerksamkeit auf Wechselwirkungen über Cytochrom P450 gelegt. Durch Inhibition oder Induktion eines verstoffwechselnden Enzyms der Cytochrom P450 Familie kann es zu gefährlichen Überdosierungen oder zum Wirkungsverlust kommen. Ältere Patienten haben ein größeres Risiko für potentielle Arzneimittelinteraktionen aufgrund von Polypharmazie und altersabhängigen pharmakologischen und pharmakodynamischen Veränderungen ihres Körpers. Anhand von Fallbeispielen wurden die wichtigsten Interaktionen mit Hilfe des Interaktionsprogramms MediQ beschrieben und Lösungsvorschläge erarbeitet. Mit der Einführung der ELGA Funktion „e-medikation“ möchte Österreich in Zukunft einigen anderen europäischen Ländern, die im Moment noch einen Schritt voraus sind, folgen.

Mit Hilfe von Gentests, die genetische Variationen von arzneistoffmetabolisierenden Enzymen bestimmen, könnte in Zukunft die Therapie für jeden Patienten individueller abgestimmt werden. Jedoch kann nicht zwingend eine Therapieempfehlung für einen Patienten gemacht werden, auch wenn bekannt ist, ob er ein langsamer, intermediärer, extensiver oder ultraschneller Metabolisierer-Typ ist.

Es gibt einen klaren Zusammenhang zwischen pharmazeutischer Betreuung und der Therapietreue von Patienten. Wenn die Anzahl an Arzneimittel, die ein Patient täglich einnehmen muss steigt, wird es immer schwieriger den Überblick zu behalten. Das wirkt sich dann bewusst oder unbewusst negativ auf die Adhärenz aus. Patienten lassen Medikamente weg, weil sie überfordert oder unsicher sind, warum ihnen die Medikamente vom Arzt überhaupt verschrieben wurden. Im Rahmen eines Medikationsmanagement kann der Apotheker mit dem Patienten noch einmal alle Indikationen und Einnahmezeitpunkte besprechen, und gegebenenfalls Anwendungsfehler oder Unsicherheiten beseitigen.

7. Zusammenfassung Englisch

This diploma thesis shows how medication therapy management in the public pharmacy can contribute to the improvement of medication adherence, the optimization of therapies and drug safety. By analyzing the medication and nutritional supplements of a patient, interactions at pharmacokinetic and pharmacodynamic levels can be identified and avoided. Special attention was paid to interactions via cytochrome P450. Inhibition or induction of a metabolizing enzyme of the cytochrome P450 family can result in dangerous overdose or loss of efficacy. Elderly patients are at greater risk for potential drug interactions due to polypharmacy and age-related pharmacological and pharmacodynamic changes in their body. By using the program MediQ, the most important interactions were described in case studies and possible solutions were discussed. Regarding medication therapy management, many European countries are one step ahead of Austria. With the introduction of the ELGA function "e-medikation", Austria tries to close that gap.

The possibility of testing genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes, would allow the individualisation of each patients therapy in the future. However, even with the knowledge, if a person is a poor, intermediate, extensive or ultrarapid metabolizer, a generally valid therapy recommendation cannot be made.

The correlation between pharmaceutical care and medication adherence has been proven in several publications. As the number of drugs for daily intake increases, it becomes a challenging task to keep track of the medication. This usually has a negative effect on medication adherence. Patients tend to skip their medication, because they are overwhelmed or unsure why the medication was prescribed by the doctor in the first place. Once more, medication therapy management can help the patients to understand the purpose of their medication. The pharmacist can support the patient in case of application problems or can assist with any concerns about the medication in general.

8. Literaturverzeichnis

1. **Ai AL, Carretta H, Beitsch LM, Watson L, Munn J, Mehriary S.** Medication therapy management programs: promises and pitfalls. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2014;20(12):1162-82.
2. **Dartsch D, Lim S, Schmidt C.** Medikationsmanagement: Anleitung für die Apothekenpraxis. 1.Auflage: Govi-Verlag; 2015: 9-14.
3. **Goebel E.** Von England lernen [Internet]. 2012 [Zitat vom: 05.03.2018]. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=44148>
4. **Griese-Mammen N, Müller U, Schulz M.** Grundsatzpapier definiert Begriffe [Internet]. *Pharmazeutische Zeitung Online*. 2014 [Zitat vom: 06.03.2018]. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=53124>
5. **ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände.** Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement 2014: 3-21.
6. **Pharmaceutical Care Network Europe.** PCNE statement on medication review 2013 [Internet]. 2013 [Zitat vom: 06.03.2018]. http://www.pcne.org/upload/files/150_20160504_PCNE_MedRevtypes.pdf
7. **Gall W, Aly A-F, Sojer R, Spahni S, Ammenwerth E.** The national e-medication approaches in Germany, Switzerland and Austria: A structured comparison. *International Journal of Medical Informatics*. 2016;93:14-25.
8. **Bundesministerium für Gesundheit.** Die elektronische Gesundheitskarte [Internet]. 2017 [Zitat vom: 07.03.2018]. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/egk.html>
9. **ELGA GmbH.** Elektronische Gesundheitsakte [Internet]. [Zitat vom: 07.03.2018]. <https://www.elga.gv.at/elga-die-elektronische-gesundheitsakte/elga-im-ueberblick/index.html>
10. **Weltgesundheitsorganisation.** Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. Geneva: Sabaté Eduardo; 2003: 3-35.
11. **Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS.** Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028-35.
12. **Lee JK, Grace KA, Taylor AJ.** Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(21):2563-71.
13. **Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P.** Mutschler Arzneimittelwirkungen. 10.Auflage: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2013: 23-25, 95-102, 495-497.

14. **Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I, Monesi L, Cucchiani R, Bortolotti A, Fortino I, Merlino L, Walter Locatelli G, Giuliani G.** Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2009;34(4):377-86.
15. **Boyer EW.** Management of Opioid Analgesic Overdose. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(2):146-55.
16. **MediQ** [Internet]. [Zitat vom: 21.08.2018]. www.mediq.ch
17. **Papp-Jambor C, Jaschinski U, Forst H.** Cytochrome P450 enzymes and their role in drug interactions. *Anaesthesist*. 2002;51(1):2-15.
18. **Zanger UM, Schwab M.** Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013;138(1):103-41.
19. **Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M, Fischer-Bosch M.** Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme: Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2002;99(8):497-504.
20. **Ritter CA, Klotz U, Kroemer HK.** Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln. In: Lemmer B, Brune K. *Pharmakotherapie*. 14. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Lehrbuch; 2010: 469-77.
21. **Flockhart DA.** Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table [Internet]. Indiana University School of Medicine. 2016 [Zitat vom: 31.01.2018]. <http://medicine.iupui.edu/CLINPHARM/ddis/clinical-table>
22. **Busse B.** Cytochrom P-450-bedingte Arzneimittelunverträglichkeit (Überblick) [Internet]. 2017 [Zitat vom: 01.02.2018]. <http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=cytochrom-cyp-450-arzneimittel>
23. **Kirchheiner J, Brockmoller J.** Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2005;77(1):1-16.
24. **Pharmacogene Variation Consortium** [Internet]. [Zitat vom: 05.02.2018]. <https://www.pharmvar.org/>
25. **Kurose K, Sugiyama E, Saito Y.** Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2012;27(1):9-54.
26. **Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M.** A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug

metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2006;79(1):103-13.

27. **Dingermann T**. Individualisierte Medizin: Der Wert von Biomarkern [Internet]. *Pharmazeutische Zeitung Online*. 2012 [Zitat vom: 06.02.2018]. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=41924>

28. **Eichelbaum M, Schwab M**. Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 11. Auflage. München: Elsevier Health Sciences Germany; 2013: 36-63.

29. **Ingelman-Sundberg M**. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics Journal*. 2005;5(1):6-13.

30. **Cascorbi I**. Arzneimittelinteraktionen. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012;109(33-34):546-56.

31. **Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G**. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet*. 2000;355(9203):548-9.

32. **Medikamente im Griff**: Österreichische Apothekerkammer; [Zitat vom: 28.01.2019]. <https://www.medikamenteimgriff.at/>.

33. **Erhebungsbogen** [Internet]. Österreichische Apothekerkammer [Zitat vom: 30.01.2019]. <https://www.apotheker.or.at/Internet/dach/mm.nsf?Opendatabase>

34. **Keller C**. Fettstoffwechsel; Lipidsenker-Pharmakotherapie bei Fettstoffwechselstörungen. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage. München: Elsevier Health Sciences Germany; 2013: 569-83.

35. **Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B**. Statin-Associated Side Effects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(20):2395-410.

36. **Stahlmann R, Lode H**. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Elsevier Health Sciences Germany; 2013: 746-853.

37. **Methaneethorn J, Chaiwong K, Pongpanich K, Sonsingh P, Lohitnavy M**. A pharmacokinetic drug-drug interaction model of simvastatin and clarithromycin in humans. *Conference Proceedings: IEEE Engineering in Medicine and Biology*. 2014;2014:5703-6.

38. **Jacobson TA**. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *American Journal of Cardiology*. 2004;94(9):1140-6.

39. **Lee AJ, Maddix DS**. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2001;35(1):26-31.

40. **Page SR, Yee KC.** Rhabdomyolysis in association with simvastatin and dosage increment in clarithromycin. *Journal of Internal Medicine.* 2014;44(7):690-3.
41. **Wagner J, Suessmair C, Pfister HW.** Rhabdomyolysis caused by co-medication with simvastatin and clarithromycin. *Journal of Neurology.* 2009;256(7):1182-3.
42. **Mesgarpour B, Gouya G, Herkner H, Reichardt B, Wolzt M.** A population-based analysis of the risk of drug interaction between clarithromycin and statins for hospitalisation or death. *Lipids in Health and Disease.* 2015;14:131.
43. **Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, Gomes T, Fleet J, Hwang YJ, Garg AX.** Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Annals of Internal Medicine.* 2013;158(12):869-76.
44. **Molden E, Skovlund E, Braathen P.** Risk management of simvastatin or atorvastatin interactions with CYP3A4 inhibitors. *Drug Safety.* 2008;31(7):587-96.
45. **Hylton Gravatt LA, Flurie RW, Lajthia E, Dixon DL.** Clinical Guidance for Managing Statin and Antimicrobial Drug-Drug Interactions. *Current Atherosclerosis Reports.* 2017;19(11):46.
46. **Müller C.** Fit bei Statin und Makrolid [Internet]. 2016 [Zitat vom: 19.01.2018]. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/06/08/beratungs-quickie>
47. **Gudermann T.** Sexualhormone. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 11. Auflage. München: Elsevier Health Sciences Germany; 2013: 654-85.
48. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).** Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687-717.
49. **Fachinformation Tamoxifen:** Sandoz GmbH; 2016 [Zitat vom: 27.03.2018]. https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afLoop=79404922098372612&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=k17parhda_4.
50. **Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA.** Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2004;310(3):1062-75.
51. **Johnston S, Cheung K-L, Chen L-C.** JOHNSTON Tamoxifen Pharmacogenomics 2008 [Internet]. 2013 [Zitat vom: 28.01.2019]. [https://www.researchgate.net/publication/236231718 JOHNSTON Tamoxifen Pharmacogenomics 2008](https://www.researchgate.net/publication/236231718_JOHNSTON_Tamoxifen_Pharmacogenomics_2008)
52. **Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, Fritz P, Simon W, Suman VJ, Ames MM, Safgren SL, Kuffel MJ, Ulmer HU, Bolander J, Strick R,**

Beckmann MW, Koelbl H, Weinshilboum RM, Ingle JN, Eichelbaum M, Schwab M, Brauch H. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*. 2009;302(13):1429-36.

53. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, Kammler R, Dell'orto P, Biasi MO, Thurlimann B, Lyng MB, Ditzel HJ, Neven P, Debled M, Maibach R, Price KN, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A, Rae JM, Viale G. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(6):441-51.

54. Rae JM, Drury S, Hayes DF, Stearns V, Thibert JN, Haynes BP, Salter J, Sestak I, Cuzick J, Dowsett M. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(6):452-60.

55. Brauch H, Schroth W, Goetz MP, Murdter TE, Winter S, Ingle JN, Schwab M, Eichelbaum M. Tamoxifen use in postmenopausal breast cancer: CYP2D6 matters. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(2):176-80.

56. Binkhorst L, Mathijssen RH, Jager A, van Gelder T. Individualization of tamoxifen therapy: much more than just CYP2D6 genotyping. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;41(3):289-99.

57. Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A, Jin Y, Storniolo AM, Nikoloff DM, Wu L, Hillman G, Hayes DF, Stearns V, Flockhart DA. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2006;80(1):61-74.

58. Zourkova A, Hadasova E. Paroxetine-induced conversion of cytochrome P450 2D6 phenotype and occurrence of adverse effects. *General Physiology and Biophysics*. 2003;22(1):103-13.

59. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, Reynolds C, Couch FJ, Lingle WL, Flockhart DA, Desta Z, Perez EA, Ingle JN. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(36):9312-8.

60. Mortimer JE, Flatt SW, Parker BA, Gold EB, Wasserman L, Natarajan L, Pierce JP. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;108(3):421-6.

61. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, Symmans WF, McLeod HL, Ratain MJ, Zembutsu H, Gaedigk A, van Schaik RH, Ingle JN, Caudle KE, Klein TE. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2018;103(5):770-7.

62. **Bönisch H, Schlicker E, Göthert M, Maier W.** Psychopharmaka. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage. München: Elsevier Health Sciences Germany; 2013: 304-10.
63. **Fachinformation Paroxetin Sandoz Filmtabletten:** Sandoz Pharmaceuticals GmbH; 2012 [Zitat vom: 14.03.2018]. http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/2012_07_fi_paroxetin_sz_51004128_internet.pdf.
64. **Guzey C, Spigset O.** Low serum concentrations of paroxetine in CYP2D6 ultrarapid metabolizers. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2006;26(2):211-2.
65. **Höllt V, Allgaier C.** Analgetika. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage. München: Elsevier Health Sciences Germany; 2013: 207-31.
66. **Grond S, Sablotzki A.** Clinical pharmacology of tramadol. Clinical Pharmacokinetics. 2004;43(13):879-923.
67. **Fachinformation Tramal-Tropfen:** Grünenthal GesmbH; 2007 [Zitat vom: 12.03.2018]. http://www.grunenthal.at/cms/cda/common/inc/display_file.jsp?fileID=63600055.
68. **Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK.** Serotonin syndrome. BMJ. 2014;348:g1626.
69. **Gillman PK.** A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. Biological Psychiatry. 2006;59(11):1046-51.
70. **Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM.** The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM. 2003;96(9):635-42.
71. **Nielsen AG, Pedersen RS, Noehr-Jensen L, Damkier P, Brosen K.** Two separate dose-dependent effects of paroxetine: mydriasis and inhibition of tramadol's O-demethylation via CYP2D6. European Journal of Clinical Pharmacology. 2010;66(7):655-60.
72. **Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Muller DJ, Ji Y, Leckband SG, Leeder JS, Graham RL, Chiulli DL, A LL, Skaar TC, Scott SA, Stingl JC, Klein TE, Caudle KE, Gaedigk A.** Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2015;98(2):127-34.
73. **Stingl JC, Brockmoller J, Viviani R.** Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. Molecular Psychiatry. 2013;18(3):273-87.
74. **Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B,**

- Deneer VH, Guchelaar HJ.** Pharmacogenetics: from bench to byte-an update of guidelines. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011;89(5):662-73.
75. **Barann M, Stamer UM, Lyutenska M, Stuber F, Bonisch H, Urban B.** Effects of opioids on human serotonin transporters. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2015;388(1):43-9.
76. **Sumpf E.** Opioid-Umrechnungstabelle [Internet]. [Zitat vom: 23.03.2018]. <http://wwwuser.gwdg.de/~pctgoe/Seiten/Publikation/Opiode%20Umrechnen.pdf>
77. **Fachinformation Vikela:** Laboratoire HRA Pharma; 2014 [Zitat vom: 26.07.2018]. https://www.sanova.at/tl_files/_Pharma/DE/Sanova-Vikela%20FI_Nov2014.pdf.
78. **Mozzanega B, Cosmi E.** How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills prevent pregnancy? Some considerations. *Gynecological Endocrinology*. 2011;27(6):439-42.
79. **Drug Safety Update - Government UK:** Medicines & Healthcare products Regulatory Agency; 2016 [<https://www.gov.uk/drug-safety-update/levonorgestrel-containing-emergency-hormonal-contraception-advice-on-interactions-with-hepatic-enzyme-inducers-and-contraceptive-efficacy>].
80. **Carten ML, Kiser JJ, Kwara A, Mawhinney S, Cu-Uvin S.** Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2012;2012:137192.
81. **Fachinformation SUSITVA:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG; 2014 [Zitat vom: 15.8.2018]. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf.
82. **Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, Tjia J, Back DJ, Orme M.** The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1990;30(6):892-6.
83. **Davis AR, Westhoff CL, Stanczyk FZ.** Carbamazepine coadministration with an oral contraceptive: effects on steroid pharmacokinetics, ovulation, and bleeding. *Epilepsia*. 2011;52(2):243-7.
84. **Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F.** Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *The Lancet Neurology*. 2011;10(7):609-17.
85. **Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ette E, Zacur HA, Coresh J, Rocco LE, Hendrix CW, Flexner C.** The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1999;65(4):428-38.

86. **Fachinformation ellaOne**: Laboratoire HRA Pharma; 2015 [Zitat vom: 21.08.2018]. https://www.sanova.at/tl_files/Pharma/DE/Sanova-ellaOne-Fl.pdf.
87. **Fachinformation Omeprazol**: Sandoz Pharmaceuticals GmbH; 2012 [Zitat vom: 24.07.2018]. http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/2012_05_fi_40mg_hk_51003926_internet.pdf.
88. **Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B**. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurology*. 2016;73(4):410-6.
89. **Müller D**. Therapie-Info Wiener Gebietskrankenkasse [Internet]. [Zitat vom: 14.01.2019]. <https://www.wgkk.at/cdscontent/load?contentid=10008.627975&version=1455262100>
90. **Fachinformation Rilpivirin**: Janssen-Cilag Pharma GmbH; 2018 [Zitat vom: 23.7.2018]. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf.
91. **Crauwels HM, van Heeswijk RP, Buelens A, Stevens M, Boven K, Hoetelmans RM**. Impact of food and different meal types on the pharmacokinetics of rilpivirine. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;53(8):834-40.
92. **Holzer P**. Pharmakotherapie gastrointestinaler Erkrankungen. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage. München: Elsevier Health Sciences Germany; 2013: 532-59.
93. **Crauwels H, Van Heeswijk R, Kestens D, Stevens M, Buelens A, Boven K, Hoetelmans R**. The pharmacokinetic interaction between omeprazole and TMC278, an investigational NNRTI. *Age*. 2008;34:20-45.
94. **Crauwels H, van Heeswijk RP, Stevens M, Buelens A, Vanveggel S, Boven K, Hoetelmans R**. Clinical perspective on drug-drug interactions with the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine. *AIDS Reviews*. 2013;15(2):87-101.
95. **Fachinformation Itraconazol** Sandoz; 2008 [Zitat vom: 29.01.2019]. <http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/itraconazolsandoz100mgkapseln.pdf>.
96. **Strukturformel Ciprofloxacin** [Internet]. [Zitat vom: 05.02.2019]. <https://de.wikipedia.org/wiki/Ciprofloxacin>
97. **Fachinformation Ciprofloxacin**: Arcana Arzneimittel GmbH; 2016 [Zitat vom: 11.07.2018]. https://aspreister.basg.gv.at/aspreister/faces/aspreister.jspx?_afLoop=88570974170531819&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=ds5ok6ktm_4.
98. **Food and Drug Administration** 2018 [Zitat vom: 12.07.2018]. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm>.

99. **Lewis T, Cook J.** Fluoroquinolones and tendinopathy: a guide for athletes and sports clinicians and a systematic review of the literature. *Journal of Athletic Training*. 2014;49(3):422-7.
100. **Weltgesundheitsorganisation.** ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Auflage. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg: Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information; 1994: 316.
101. **Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK.** Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2009;5(4):210-20.
102. **Fruhwald T, Weissenberger-Leduc M, Jagsch C, Singler K, Gurlit S, Hofmann W, Bohmdorfer B, Iglseder B.** Delirium: an interdisciplinary challenge. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2014;47(5):425-38.
103. **Singler K, Fruhwald T.** Delirium. *Der Internist*. 2014;55(7):775-81.
104. **Huang J.** Delir [Internet]. MSD Manual. [Zitat vom: 28.01.2019]. <https://www.msmanuals.com/de/profi/neurologische-krankheiten/delir-und-demenz/delir>
105. **Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS.** Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics*. 2015;15:31.
106. **Stratipharm** humatrix AG; [Zitat vom: 28.01.2019]. <https://www.stratipharm.at/apotheken/das-ist-stratipharm>.
107. **Vetter C.** AmpliChip CYP450: Erster Genchip für die klinische Routine. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2005;102(9):606.
108. **Apotheken: Sicherheitscheck bei Medikamenten** [Internet]. [Zitat vom: 28.01.2019]. <https://wien.orf.at/news/stories/2957251/>
109. **Intensivberatung in der Apotheke: Medikationsmanagement wirkt** [Internet]. APA-OTS. [Zitat vom: 30.01.2019]. https://www.ots.at/presseaussendung/OTS_20170522_OTS0081/intensivberatung-in-der-apotheke-medikationsmanagement-wirkt-bild
110. **Dormann H, Sonst A, Muller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, Kirchner M, Hartmann N, Burkle T, Maas R.** Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013;110(13):213-9.
111. **Eislage K, Rose O, Fechtrup C, Derendorf H.** Vom Medikationsplan zum Medikationsmanagement [Internet]. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 2016 [Zitat vom: 08.02.2018]. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-46-2016/vom-medikationsplan-zum-medikationsmanagement>

112. **Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL.** Non-adherence to cardiovascular medications. *European Heart Journal*. 2014;35(46):3267-76.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Adhärenz mit und ohne pharmazeutischer Betreuung (12)	5
Abbildung 2: Prozentueller Anteil der klinisch angewendeten Arzneimittel die über P450 Isoformen metabolisiert werden, inklusive Influenzfaktoren (18)	8
Abbildung 3: Serumkonzentration Simvastatin(38)	26
Abbildung 4: Stoffwechselweg Tamoxifen (51)	30
Abbildung 5: Effekt auf die Endoxifen Plasmakonzentration bei gleichzeitiger Einnahme von CYP2D6 Inhibitoren(57)	32
Abbildung 6: Konzentrations - Zeit - Verlauf von Levonorgestrel alleine (rot) und Levonorgestrel + Efavirenz (blau) (80)	39
Abbildung 7: Plasmakonzentration Rilpivirin alleine und Rilpivirin + Omeprazol (93) ..	44
Abbildung 8: Struktur Ciprofloxacin adaptiert nach (96)	46
Abbildung 9: Subtypen des Delirs(103)	50

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Induktoren (21)	9
Tabelle 2: Inhibitoren (21)	10
Tabelle 3: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 Substrate (21)	11
Tabelle 4: CYP3A4,5,7 Substrate (21)	12
Tabelle 5: CYP-Phänotypen (27)	14
Tabelle 6: Substrate, Inhibitoren und Induktoren von P-Glykoprotein (30)	16
Tabelle 7: Einstufung Interaktionspotential MediQ(16)	22
Tabelle 8: Effekt von gleichzeitig verabreichten Arzneistoffen auf die Bioverfügbarkeit von Rilpivirin(94).....	45
Tabelle 9: Anticholinerge Aktivität laut ACB-Skala.....	54

11. Genderklausel

In dieser Arbeit ist die weibliche Form der männlichen Form gleichgestellt. Aus Gründen der Vereinfachung wurde die männliche Form gewählt.