



Hausärztliche Fortbildung Hamburg - HFH - Handout

Medikamentöse Interaktionen

14. September 2010

Claudia Mews

Arzneimittelinteraktionen

Volker Lambert
14-09-2010

Vorbemerkung

Vor der Betrachtung der eigentlichen Interaktionen lohnt eine Sicht auf die komplexen Einflüsse auf die Arzneimittelwirkung.

Arzneimittelwirkung ist abhängig
von

- Alter
- Geschlecht
- Genetischer Ausstattung
- Dosis
- Applikationsart

Arzneimittelwirkung wird beschrieben durch

- Pharmakokinetik **A**bsorption (=Resorption)
Distribution
Metabolismus
Elimination
- Pharmakodynamik (=klinische Effekte)
- Pharmakogenetik

Dosis und Applikationsart können wir bestimmen.

Alle Versuche der Individualisierung aufgrund von Vorhersageverfahren (genetische Untersuchung) sind unzulänglich.

Damit ist jede Arzneimittelanwendung ein **INDIVIDUALEXPERIMENT**.

Dieses kann nur bei genauer Beobachtung des Patienten gelingen!

Pharmakokinetische Interaktionen: Resorption aus dem Darmlumen

- Arzneimittelbindung im Darmlumen
Aktivkohle -Cholestyramin – Antazida –
Milchprodukte
- Veränderung der Darmmotilität
Schnellere Magenentleerung durch MCP
schnellere Paracetamolresorption
reduzierte Darmmotilität durch Antidepressiva
oder Opioide: stärkere Resorption von
Dicoumarol u.a.

Pharmakokinetische Interaktionen

- Verdrängung aus der Proteinbindung
Relevanz nur für AM mit hoher Proteinbindung-
dazu gehört allerdings das Marcumar.
- Arzneimittelmetabolismus
- **Renale Elimination**
- Biliäre Elimination

RENALE ELIMINATION

Die meisten Medikamente werden überwiegend renal eliminiert – die wenigsten Medikamente werden in der Dosisfindung an alten Menschen getestet.

Da aber die Nierenleistung im Allgemeinen mit dem Alter abnimmt, kommt es sehr leicht zu einer relativen Überdosierung.

Die Kreatininbestimmung reicht hier nicht aus, da im Alter die Kreatininentstehung bei abnehmender Muskelmasse auch abnimmt.

Schätzformel nach COCKCROFT u.GAULT

$$\text{Krea-Clearance(ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{(72 \times \text{Serumkreatinin(mg/dl)})}$$

Bei Frauen Korrekturfaktor 0,85, d.h. 15% Reduktion.

Der Verordner muss den Ausscheidungsweg der AM kennen, um ggf. eine Dosisanpassung vorzunehmen. Neben der renalen Ausscheidung spielt die biliäre Exkretion eine etwas geringere Rolle – Faustregel:

lipophile Substanzen = hepatische,
hydrophile = renale Elimination.

Was in der Leber passiert

- **Phase I**

Einführung funktioneller Gruppen (z.B. Oxidation und Reduktion) durch **Cytochrom P450** Enzyme

- **Phase II**

Konjugationsreaktion (Glucuronidierung, Sulfatierung, Methylierung)

- Dann Ausscheidung auch wieder renal

CYTOCHROME

- Nomenklatur: CYP P450 1,2...A,B...1,2...
z.B. CYP 2D6 (wichtigstes CYP-Enzym)
- Medikamente können diese Enzyme
 - hemmen (sie fehlen dann für andere AM)
 - induzieren (sie verstärken dann den Abbau anderer AM)
 - Substrat sein (sie benötigen dann zur Wirksamkeit oder zum Abbau diese Enzyme)

CYTOCHROME

unterliegen einem genetischen Polymorphismus

Es gibt

- „poor metabolizer“ (PM)
Kaukasier:7,5% Afrikaner 0,2 -2%,
Asiaten < 2%
- „extensive metabolizer (EM) normal
- „ultrarapid metabolizer“ (UM)
Kaukasier:5 %, **Orientalen 20%**
- **Notfalls Blutspiegelbestimmung!**

Blutspiegelbestimmung und genetische Untersuchung

- Hilfsmittel bei pharmakokinetischen und pharmakogenetischen Interaktionen
(sehr teuer, genetische Untersuchung erfasst nur 20% der poor und ultrarapid metabolizer)
- Bei **pharmakodynamischen** Effekten fällt die Analyse schwer, gerade bei älteren Patienten

Pharmakodynamik

- -kinetik = stoffliche Verteilung, Ausscheidung
- -dynamik = klinische Effekte

Hier spielt das **Alter** eine Rolle

(Veränderung der Zielorgane, der Rezeptoren und die nachlassende Leber- und Nierenfunktion)

sowie wiederum die **genetische Ausprägung**.

- Wissenswert wäre die Konzentration am Rezeptor.

Pharmakon-Krankheit-Interaktion =

Wechselwirkung zwischen
z.B. NSAR und Nierenfunktion

Interaktionsträchtige AM

- PHENCOUMON
 - NSAR
 - CIPROFLOXACIN und CLARITHROMYCIN
 - ANTIDEPRESSIVA - Tricyclica und SSRI
 - ANTIPSYCHOTICA
 - AMIODARON
 - ANTIMYCOTICA
 - LITHIUM
 - MTX
- TRAMADOLON**

Interaktionsträchtige AM

Keine Ersteinstellung durch Hausärzte!

- CYTOSTATICA -ANTIMETABOLITEN
- BIOLOGICA
- ANTIPARKINSONMITTEL
- ANTIPSORIATICA
- BLUTPRODUKTE i.e.S.Gerinnungsfaktoren ect

Phencoumon (Warfarin)

- Substrat von CYP 3A4/5/7 und 2C8/9
- **Erhöhung der Wirksamkeit:**
 - Aminoglycoside – Cephalosporine – Erythro/Clarithromycin – Cotrim -
Amiodaron auch: Dronedaron (Multaq)!! - Chinidin – Tramadol – Amitriptylin –
Clomipramin – Desipramin – Nortryptilin – Valproinsäure (Egerny!!!) - NSAR (alle,
einschl. COX 2 Hemmer), Allopurinol – Leflunomid (Arava) – Statine, außer
Pravastatin – L-Tyroxin – Tamoxifen
- VERBLUTUNG: ICONAZOL, FLUCONAZOL, COTRIM
- **Minderung der Wirksamkeit**
 - Digitalis, Carbamazepin, Haloperidol, AZT, Diuretica, Glucocorticoide, Diuretica,
Metformin
- M.E.: Vermeidung Vit-K-haltiger Speisen ist Quatsch

NSAR (CYP 2C9)

- (Zu) Viel gebraucht – Letztlich sehr gefährliche
Medikamentengruppe
- Reduziert Nierenfunktion (tubulär und glomerulär)
- Reduziert Wirksamkeit der Antihypertensiva
(außer Amlodipin)
- Höchst gefährliche WW mit zentral wirksamen
Medikamenten
- Außerdem: unterschätzte GI-Blutungsgefahr
- Risikoerhöhung für Herz-Kreislaufkrankungen
unakzeptabel.

So niedrig dosiert wie möglich, so kurz wie möglich
(z.B. Naproxen 200 2-3x1)

ANTIBIOTICA

- **MAKROLIDE** (Erythromycin und Clarithromycin) nicht Azythromycin – hemmen CYP 3A4. Vielfältige Interaktionen mit **Medikamenten**, die **Ältere** einnehmen (Statine, außer Pravastatin - alle Substanzen mit QT-Verlängerung!! - viele Neuroleptica – Schleifendiuretica)
- **Brauchbares Mittel für Jüngere**, trotz schneller Resistenzentwicklung
- **CHINOLONE** (Cipro/Moxi/Levofloxacin) hemmen CYP 3A4 moderat, mindern Wirkung Glimepirid . CAVE: **Neurotoxisch**

ANTIDEPRESSIVA

Alle gebräuchlichen Antidepressiva werden über das **CY System** metabolisiert.

- CAVE: Statine und Psychopharmaka - erhöhte Rate an Rhabdomyolyse
- Viele AD sind Hemmer:
- CYP 3A4,5,6: Fluoxetin, Fluvoxamin
- CYP 1A2: Fluvoxamin **Zigarettenrauch (nicht Nikotin!)**
induziert CYP 1A2
- CYP 2D6: Fluoxetin, Paroxetin, Duloxetin, Sertralin
- ALLE SSRI können zusammen mit TRAMADOL ein lebensgefährliches SEROTONIN-SYNDROM auslösen

Endspurt:

- **Antiarrhythmica**: generell gefährliche Med-Gruppe, Kombination untereinander verboten, auch wenn St. Georg das vorschlägt!! CAVE:
- HYPOKALIÄMIE (Diuretica, Laxantien)
- Antidepressiva, bes. Tricyclica
- Neuroleptica
- Digitalis
- MAO-Hemmer

Antipsychotica/Neuroleptica

- Alle gebräuchlichen AM sind CYP-abhängig!
- Kombinationen steigern Gefahr bzgl der Begleitmedikamente
- Auch hier: SEROTONINSYNDROM- Gefahr
TRAMAL – Lithium – SSRI – Lebensgefahr bei Kombination mit MAO-Hemmern (Jatrosom aber auch Aurorix). Moclobemid(Aurorix)
ist ansonsten ein relativ gutes Mittel bei Altersdepression, sofern richtig dosiert, zur richtigen Tageszeit gegeben(8.00 /17.00) und der Wirkungseintritt abgewartet wird (>4 Wo)

Serotoninsyndrom

- Trias von Symptomen
 - neuromuskulär: Hyperreflexie, Klonus
 - autonom: Schwitzen, Fieber (maligne Hyperthermie)
 - psychisch: Agitation
- Therapie: Absetzen des betr. Medikamentes, symptomatisch (Klinkeinweisung)

Endspurt:

- **Antiarrhythmica**: generell gefährliche Med-Gruppe, Kombination untereinander verboten, auch wenn St. Georg das vorschlägt!! CAVE:
- HYPOKALIÄMIE (Diuretica, Laxantien)
- Antidepressiva, bes. Tricyclica
- Neuroleptica
- Digitalis
- MAO-Hemmer

Lithium

- Sehr viele Interaktionen – geringe therapeutische Breite
- keine Kombination mit NSAR
(schneller Spiegelanstieg), ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Diuretica
- WW mit Carbamazepin, Antidepressiva, Neuroleptica
→ pharmakodynamischer Agonismus mit erhöhter Neurotoxizität

MTX

- Standardbasistherapeuticum der rA
- Pharmakodynamische Interaktion mit NSAR, sollte dringend vermieden werden, auch wenn Eilbek es empfiehlt -NIERENVERSAGEN

(Im übrigen das einzige immummodulierende Präparat mit Antidot: Leucovorin)

CYP-abhängige Mittel des täglichen Lebens

- Tabakrauch (starker CYP1A2- Induktor)
- Grapefruit (starker Inhibitor CYP1A2 und 3A4)
- Holzkohlegrilltes Fleisch (1A2-)
- Broccoli (dto)
- „brussel sprouts“ ?? (1A2 - Substrat)
- Außerdem viele Chemikalien, darunter viele Cancerogene

Fragen

- Unsitte großflächiger Verteilung von PPI (CYP1A2, 3A4, 2C19)
- Neue Mittel – Biologica - me too -
- Eigenmedikation

Informativ: „Interaktionen“ (Zieglmeyer/Heinz) Stuttgart 2003

Internet: Division ClinicalPharm Indiana

<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp>

UPD bern

<http://www.sprechstundem21.unibe.ch/Psychopharmaka.htm>

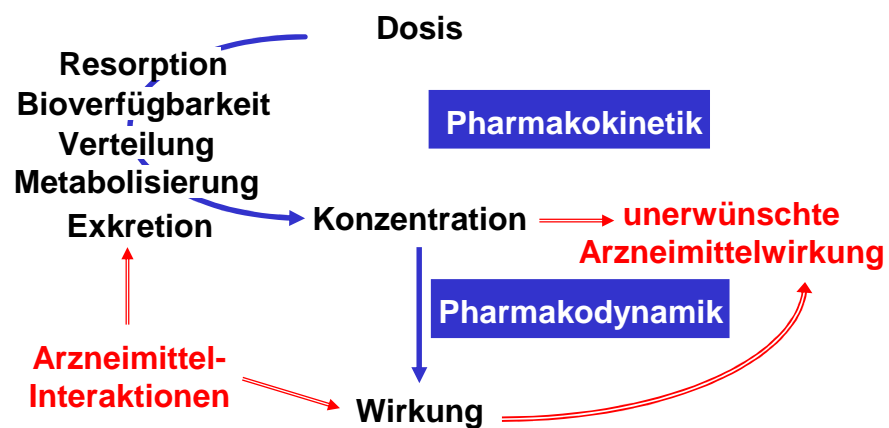


Arzneimittelinteraktionen:

„Jedes mit jedem“
oder
„keep an eye on a few“.

Prof. Dr. med. Rainer H. Böger
Arbeitsbereich Klinische Pharmakologie
Im Institut für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie und Toxikologie

Pharmakokinetik und Arzneimittelinteraktionen



Arzneimittelinteraktionen

- **pharmakodynamische Interaktionen**

Wirkmechanismen zweier Arzneimittel führen zu gegenseitiger Wirkungsverstärkung / -abschwächung

- **Beispiele:**

β -Blocker und Verapamil

ACE-Hemmer und kaliumsparende Diuretika

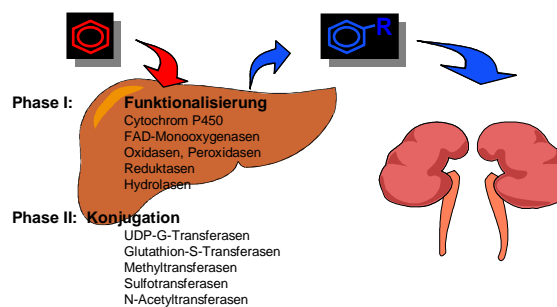
NSAID und ACE-Hemmer

NSAID und Glucocorticoide

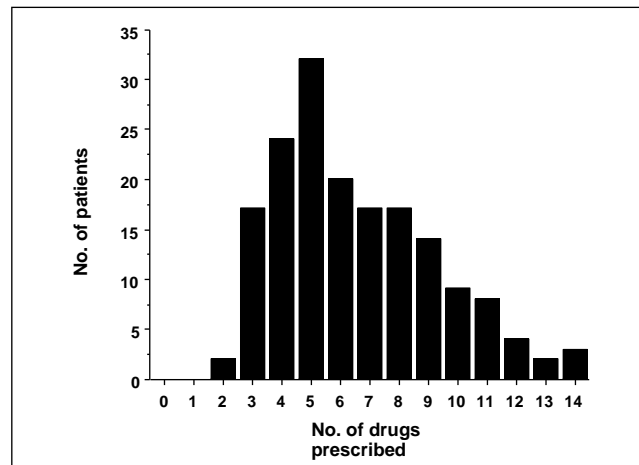
Arzneimittelinteraktionen

- **pharmakokinetische Interaktionen**

ein Arzneimittel beeinflusst Resorption/Proteinbindung/ Metabolisierung/Exkretion eines anderen und führt dadurch zu gegenseitiger Wirkungsverstärkung / -abschwächung

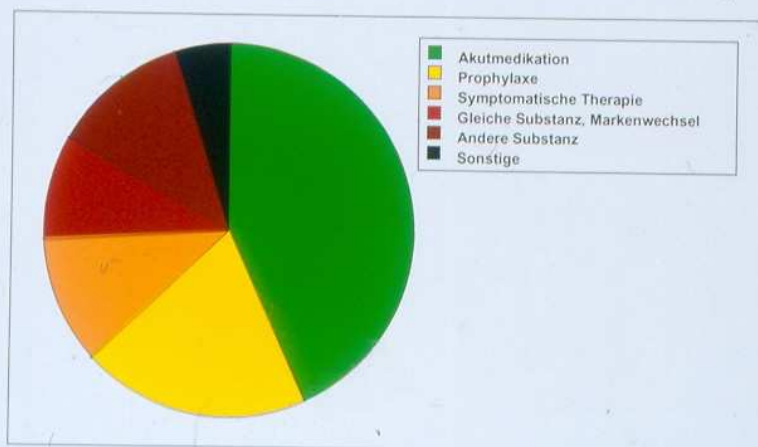


Medikamentenverordnungen bei internistischen Patienten in zwei deutschen Universitätskliniken (N = 169)

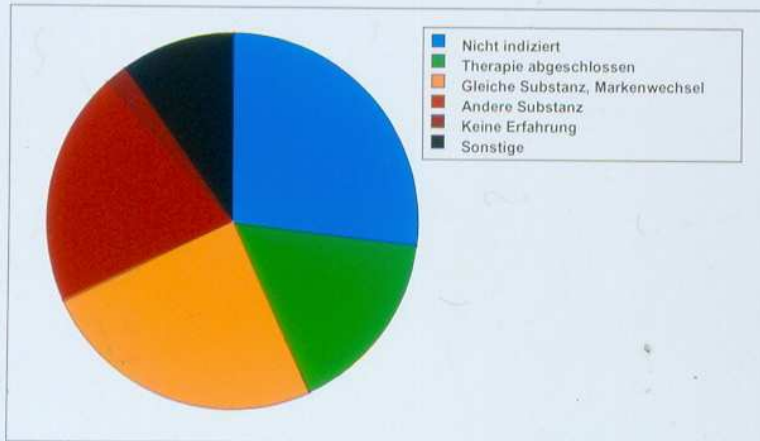


G. Köhler et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 38: 504-513

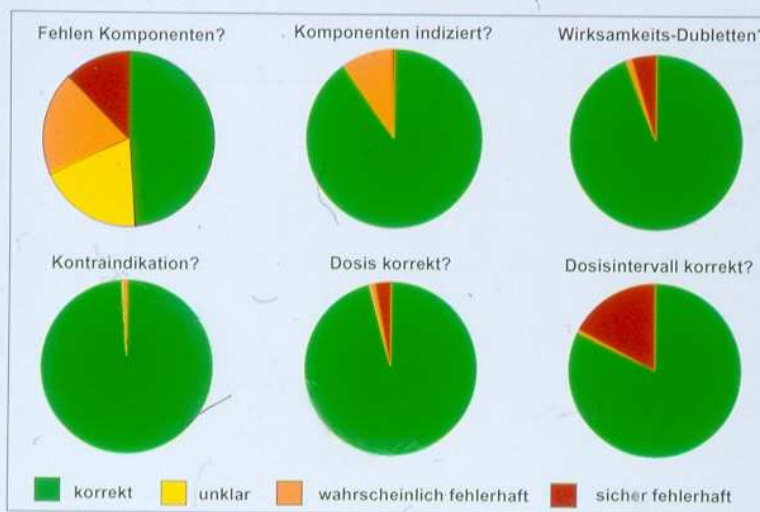
Gründe für das Neu-Ansetzen von Medikamenten durch Krankenhausärzte bei Einweisung zur stationären Therapie



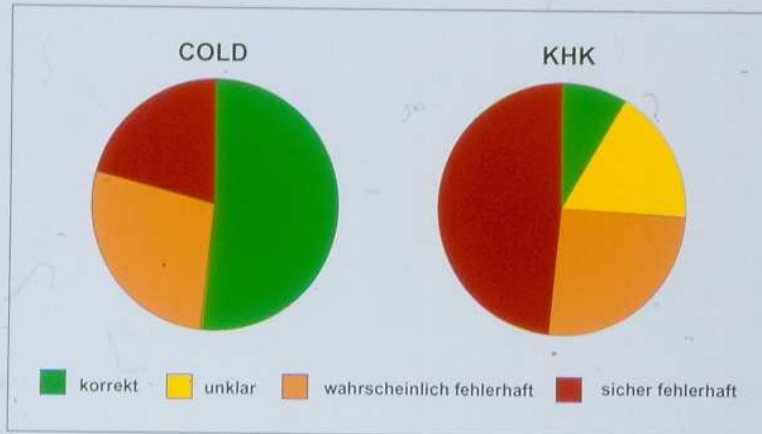
Gründe für das Absetzen von Medikamenten durch Krankenhausärzte bei Einweisung zur stationären Therapie



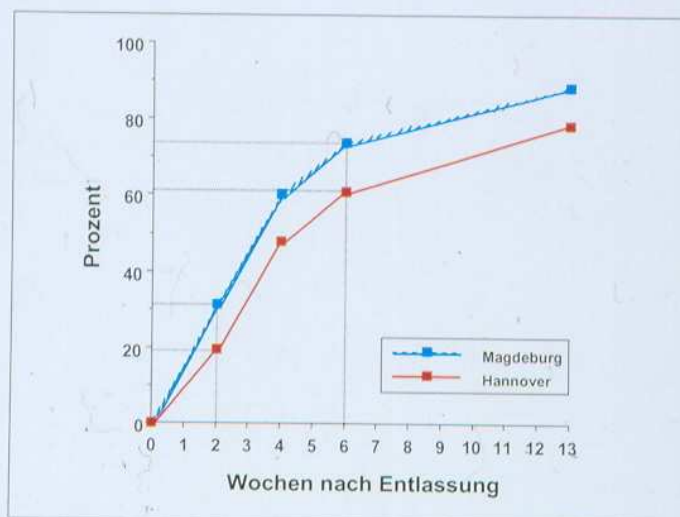
Bewertung der stationären Entlassungsmedikation: Kriterien



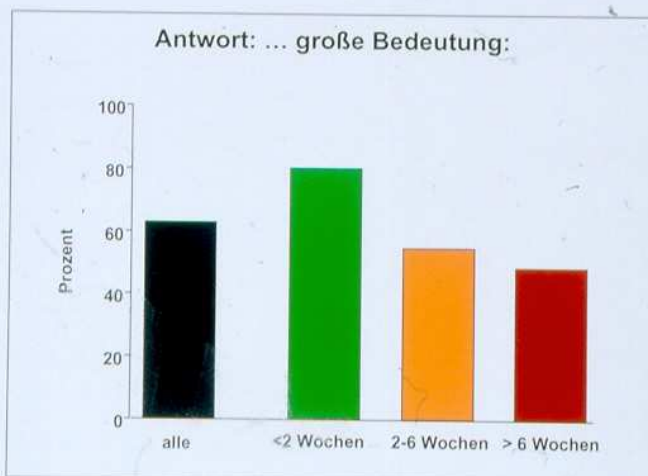
Indikationsspezifische Bewertung der stationären Entlassungsmedikation



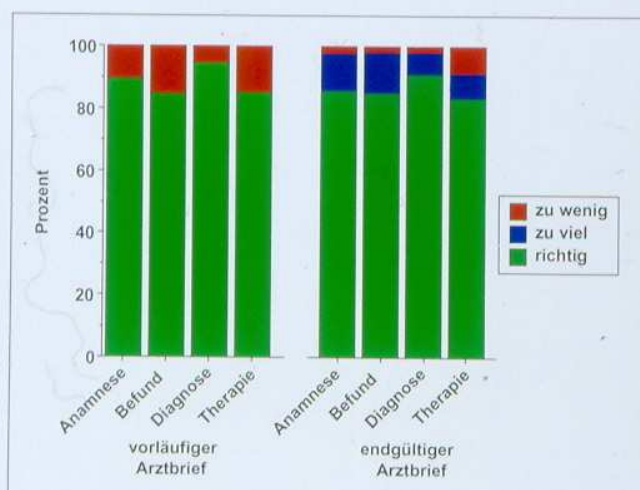
Zeitpunkt des Eintreffens des endgültigen Arztbriefs



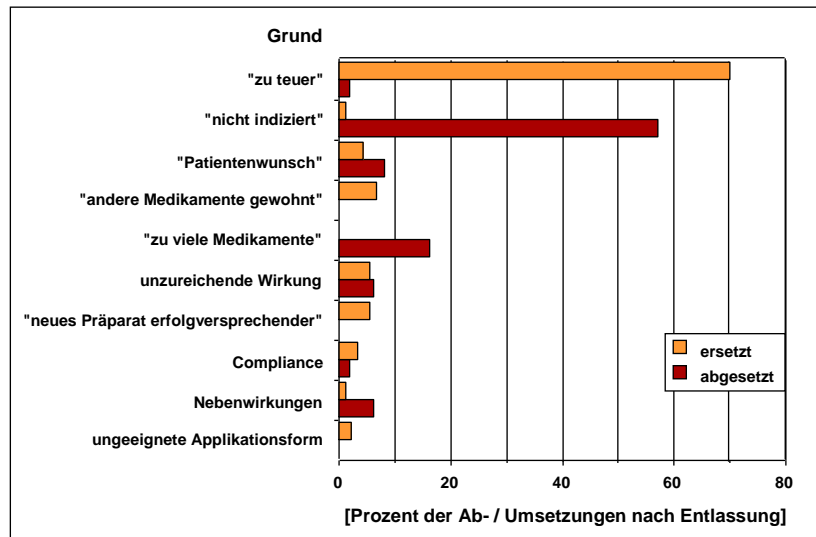
Welche Bedeutung hat der endgültige Arztbrief für Ihre weiteren Therapieentscheidungen?



Bewertung des vorläufigen und des endgültigen Arztbriefs durch die Hausärzte

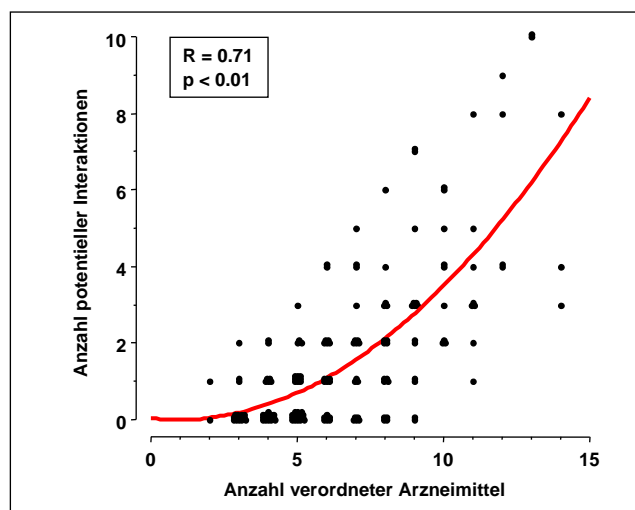


Gründe für Therapieumstellungen durch den Hausarzt nach Entlassung aus stationärer Therapie



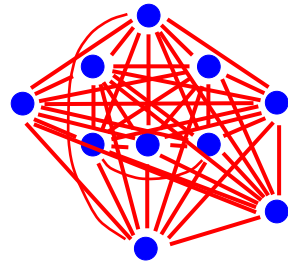
G. Köhler et al.; unveröffentlichte Daten

Exponentielle Beziehung zwischen dem Auftreten potentieller Arzneimittelinteraktionen und der Anzahl verordneter Medikamente



G. Köhler et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 38: 504-513

Abhängigkeit der Zahl möglicher Interaktionen von der Anzahl verordneter Arzneimittel



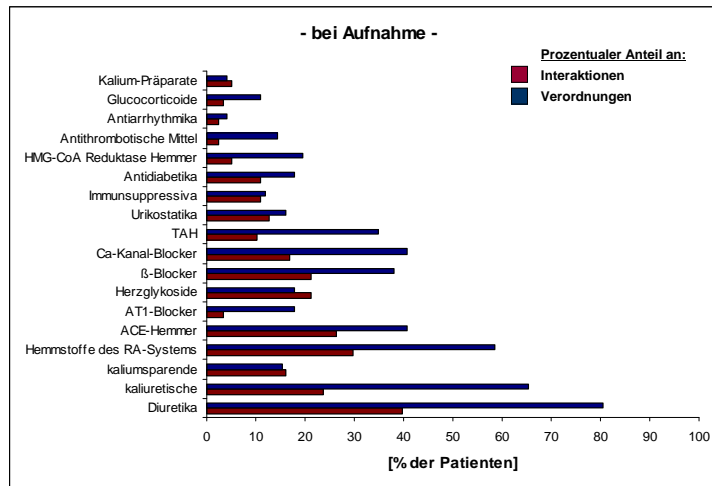
Arzneimittel	Interaktionen
1	0
2	1
3	3
4	6
5	10
6	15
7	21
8	28
9	36
10	45
⋮	⋮

$$[\text{Interaktionen}] = \frac{[\text{Medikamente}] * ([\text{Medikamente}] - 1)}{2}$$

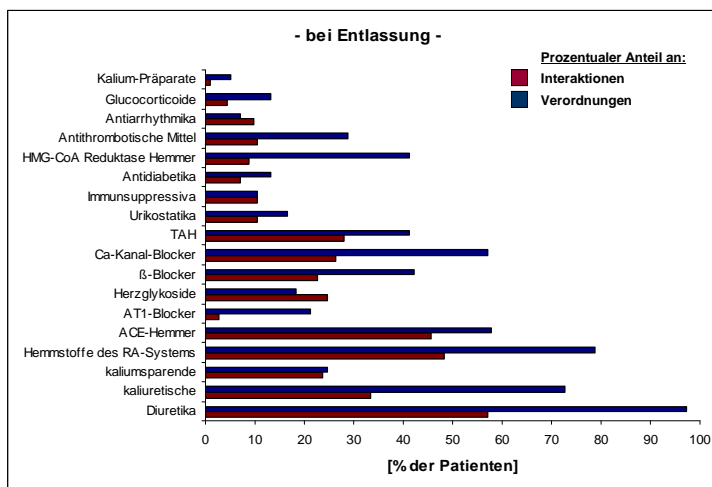
Arzneimittelinteraktionen: Häufigkeit in der therapeutischen Routine-Situation

	Gesamt	Universitäts- klinikum Hamburg- Eppendorf	Klinikum Nord
Anzahl	118	60	58
Geschlecht (m / w)	62 / 56	33 / 27	29 / 29
Alter [Jahre]	71,5 ± 1,1	67,3 ± 1,6	75,7 ± 1,4

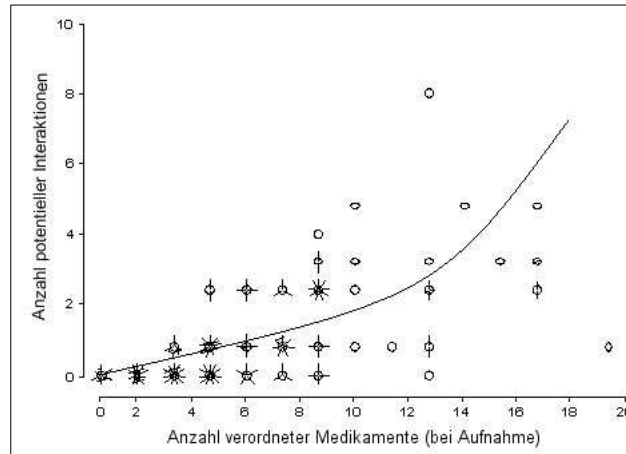
Arzneimittelinteraktionen: Häufigkeit in der therapeutischen Routine-Situation



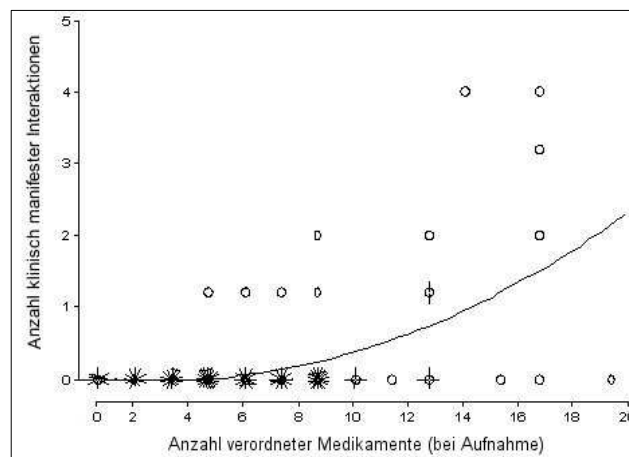
Arzneimittelinteraktionen: Häufigkeit in der therapeutischen Routine-Situation



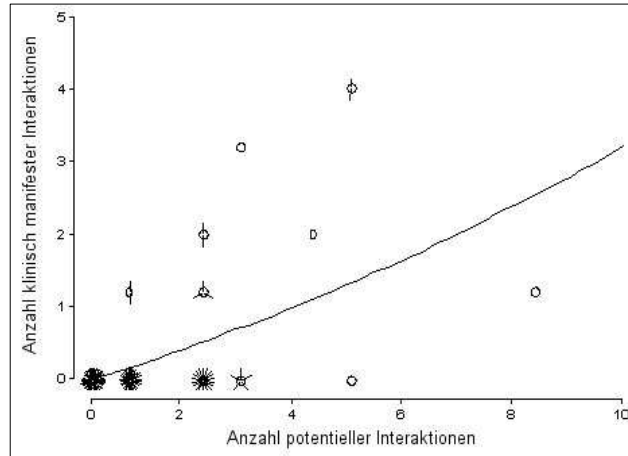
Arzneimittelinteraktionen: Zusammenhang mit der Zahl verordneter Arzneimittel



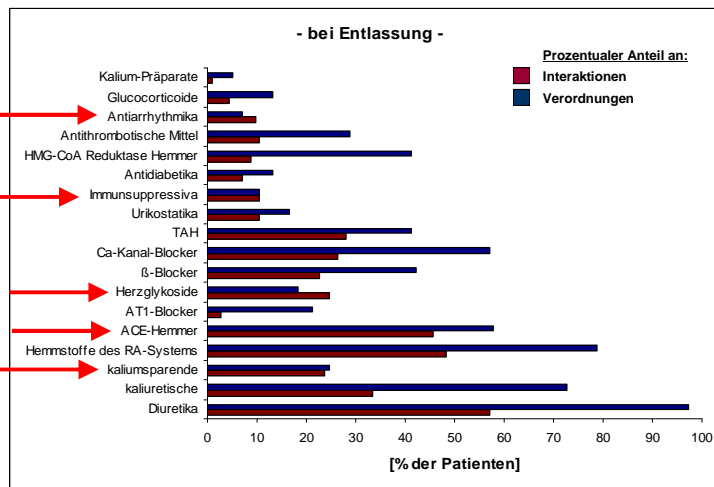
Arzneimittelinteraktionen: Zusammenhang mit der Zahl verordneter Arzneimittel



Klinisch manifeste Arzneimittelinteraktionen: Korrelation mit Datenbankwissen



Arzneimittelinteraktionen: Häufigkeit in der therapeutischen Routine-Situation



Arzneimittelinteraktionen

- pharmakodynamische Interaktionen
Wirkmechanismen zweier Arzneimittel führen zu gegenseitiger Wirkungsverstärkung / -abschwächung
- Beispiele:
β-Blocker und Verapamil
ACE-Hemmer und kaliumsparende Diuretika
NSAID und ACE-Hemmer
NSAID und Glucocorticoide

Polymedikation und Arzneimittelrisiko bei älteren Patienten

- ältere Patienten → Multimorbidität → Polymedikation → ↑ Interaktionen → ↑ Arzneimittelrisiko
- weniger Arzneimittel → weniger Interaktionen → geringeres Risiko
- Großteil der Interaktionen aufgrund weniger Arzneimittelgruppen

74-jähriger männlicher Patient , stationäre Aufnahme Ende 09/97 wegen neu aufgetretener atypischer pectanginöser Beschwerden (anamnestisch bisher keine Angina) bei bekannter koronarer Dreigefäßerkrankung, Z. n. Vorderwandinfarkt 04/97, art. Hypertonus (RR bei Aufnahme 155/95 mm Hg), Hypercholesterinämie, Z. n. Ulcus duodeni vor 20 Jahren, „leichte kombinierte obstruktiv/restriktive Ventilationsstörung“ (Lufu: o.B.)

Medikation:



Z.n. Myokardinfarkt = Sekundärprävention der KHK

- Aggregationshemmer (z.B. ASS 100)
- β -Rezeptorenblocker (z.B. Atenolol, Metoprolol)
- Statin (z.B. Fluvastatin)
- ACE-Hemmer (z.B. Ramipril, Enalapril)



Art. Hypertonie (falls obige nicht ausreichend)

- langwirksames Thiazid-Diuretikum (z.B. Hydrochlorothiazid)



„leichte kombinierte obstruktiv/restriktive Ventilationsstörung“

- inhalatives β_2 -Sympathomimetikum (z.B. Salbutamol)

74-jähriger männlicher Patient , stationäre Aufnahme Ende 09/97 wegen neu aufgetretener atypischer pectanginöser Beschwerden (anamnestisch bisher keine Angina) bei bekannter koronarer Dreigefäßerkrankung, Z. n. Vorderwandinfarkt 04/97, art. Hypertonus (RR bei Aufnahme 155/95 mm Hg), Hypercholesterinämie, Z. n. Ulcus duodeni vor 20 Jahren, „leichte kombinierte obstruktiv/restriktive Ventilationsstörung“ (Lufu: o.B.)

Medikation bei Aufnahme:

Ismo 20	1 - 1 - 0
Corvaton ret.	0 - 0 - 0 - 1
Kalium Brause	1 - 0 - 1
Magnesium Verla	2 - 2 - 2
Acetylsalicylsäure 100	1 - 0 - 0
Antra 20	1 - 0 - 0
Xanef	5 - 0 - 5
Decortin H	10 - 0 - 0
Unat	10 - 0 - 0
Bifiteral	1 - 1 - 1
Serevent DA	2 x 2 Hübe
Flutide DA	2 x 2 Hübe
Heparin s.c.	2 x 7.500 IE s.c.

Summe = 24 Einzeldosierungen / Tag

74-jähriger männlicher Patient , stationäre Aufnahme Ende 09/97 wegen neu aufgetretener atypischer pectanginöser Beschwerden (anamnestisch bisher keine Angina) bei bekannter koronarer Dreifäßerkrankung, Z. n. Vorderwandinfarkt 04/97, art. Hypertonus (RR bei Aufnahme 155/95 mm Hg), Hypercholesterinämie, Z. n. Ulcus duodeni vor 20 Jahren, „leichte kombinierte obstruktiv/restriktive Ventilationsstörung“ (Lufu: o.B.)

Medikation bei Aufnahme:

* Ismo 20	1 - 1 - 0
* Corvaton ret.	0 - 0 - 0 - 1
Kalium Brause	1 - 0 - 1
Magnesium Verla	2 - 2 - 2
Acetylsalicylsäure 100	1 - 0 - 0
* Antra 20	1 - 0 - 0
Xanef	5 - 0 - 5
* Decortin H	10 - 0 - 0
Unat	10 - 0 - 0
Bifiteral	1 - 1 - 1
* Serevent DA	2 x 2 Hübe
* Flutide DA	2 x 2 Hübe
Heparin s.c.	2 x 7.500 IE s.c.

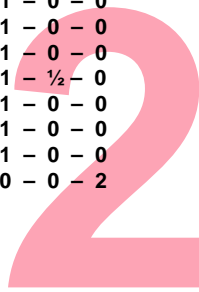
β-Blocker?
HMG-CoA-Reductase-Inhibitor?
Blutdruckeinstellung?

Summe = 24 Einzeldosierungen / Tag

82-jährige Patientin, stationäre Aufnahme 05/2004 wegen Teerstühlen. Zuvor seit 4 Wochen Behandlung von stechenden Schmerzen in Schulter und Nacken mit Diclofenac (100 mg/Tag). Anamnestisch bekannte eingeschränkte Nierenfunktion (S-Kreatinin um 2,3 mg/dl). Bei Aufnahme sofortige Gastroduodenoskopie mit folgendem Ergebnis: schwere erosive Gastritis und mehrere großen Ulcera duodeni; keine akute Blutung. Hb 10,3 g/dl; S-Kalium 7,5 mmol/l; S-Kreatinin 4,8 mg/dl; Herzfrequenz 40 bpm.

Medikation bei Aufnahme:

Acetylsalicylsäure 100	1 - 0 - 0
Beloc zok	1 - 0 - 0
Enahexal 5 mg	1 - 0 - 0
Furo 40	1 - ½ - 0
Zyloric 100	1 - 0 - 0
ISMN	1 - 0 - 0
Spirolacton 50 mg	1 - 0 - 0
Diclofenac 50 mg	0 - 0 - 2



82-jährige Patientin, stationäre Aufnahme 05/2004 wegen Teerstühlen. Zuvor seit 4 Wochen Behandlung von stechenden Schmerzen in Schulter und Nacken mit Diclofenac (100 mg/Tag). Anamnestisch eingeschränkte Nierenfunktion (S-Kreatinin um 2,3 mg/dl). Bei Aufnahme sofortige Gastroduodenoskopie mit folgendem Ergebnis: schwere erosive Gastritis und mehrere großen Ulcera duodeni; keine akute Blutung. Hb 10,3 g/dl; S-Kalium 7,5 mmol/l; S-Kreatinin 4,8 mg/dl; Herzfrequenz 40 bpm.

Weiterer Verlauf:

Einleitung einer hochdosierten Therapie mit Pantoprazol;
Hämodialysetherapie bei akutem Nierenversagen und Hyperkaliämie;
Akute, gedeckte Perforation des Ulcus, notfallmäßige chirurgische Versorgung (Übernähung);
Multiple Bluttransfusionen;
katecholamin- und beatmungspflichtiger Aufenthalt auf Intensivstation;
Sepsis mit Staph. aureus;
Antibiotika-Therapie;
Im Verlauf Auftreten eines pulmonalen Infiltrats rechts zentral;
nach bronchoalvolärer Lavage und Keimnachweis Therapie mit Fluconazol;
Entlassung nach 38-tägigem stationären Aufenthalt in „stabilem Allgemeinzustand“

Wo kann man sich informieren?

<http://www.abda.de/ABDA> (Passwort notwendig)

<http://www.fda.gov/cder/drug/drugReactions/default.htm>

<http://medicine.iupui.edu/flockhart> George Washington University

<http://mhc.com/Cytochromes>

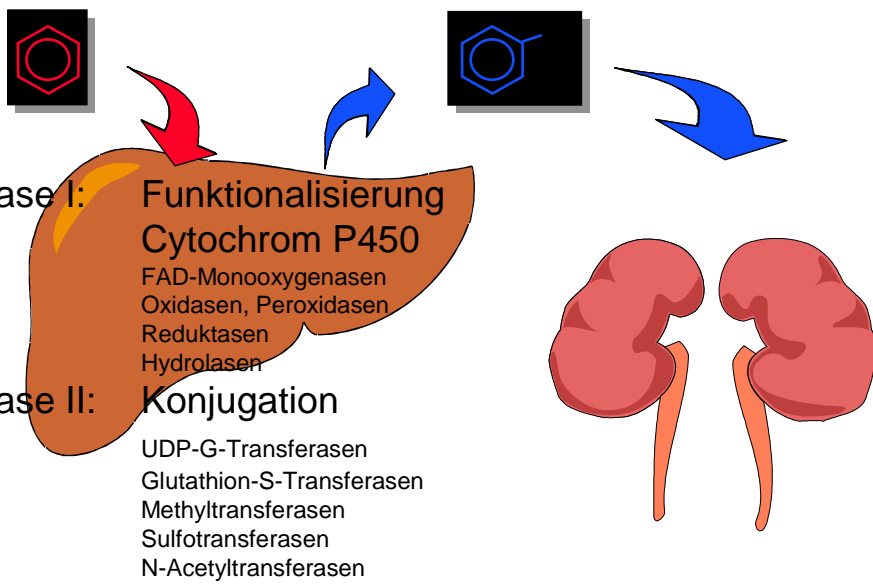
<http://www.ifap-index.de>

http://www.gipsy.uni-goettingen.de/interactions_calculator.php

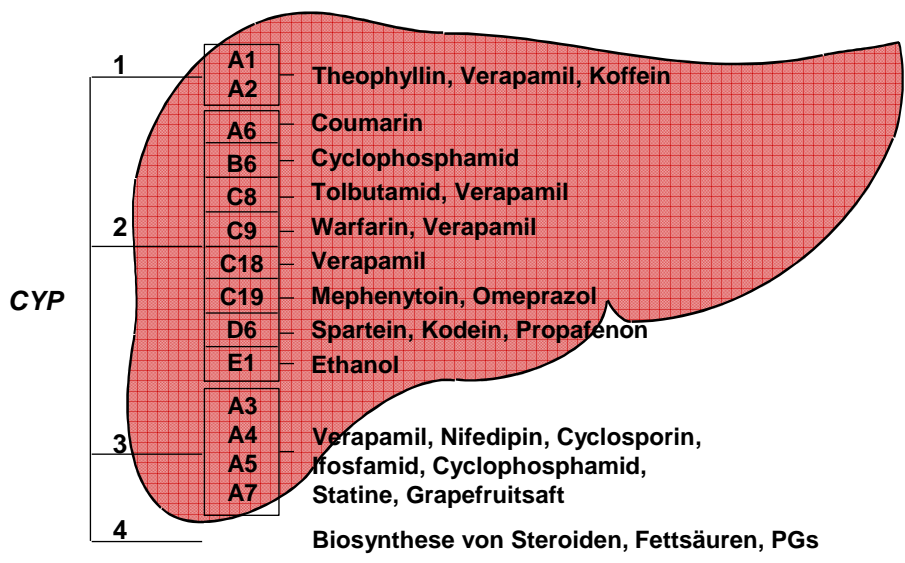
Institute für Klinische Pharmakologie (Uni Kiel, MHH Hannover, Uni Göttingen, UKE Hamburg, Charité Berlin u.v.a.m.)

In Hamburg: (040) 7410-59759

Funktion des Fremdstoffmetabolismus: Entgiftung und Ausscheidung lipophiler Xenobiotica

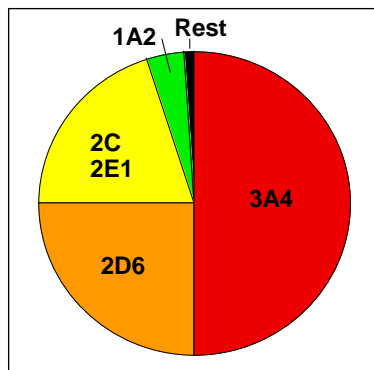


Die Cytochrom P450 Gen-Familie Enzyme und Substrate



• Metabolisierung als Ursache für Arzneimittelinteraktionen

Cytochrom P450 Isoenzyme sind verantwortlich für den Metabolismus von Medikamenten



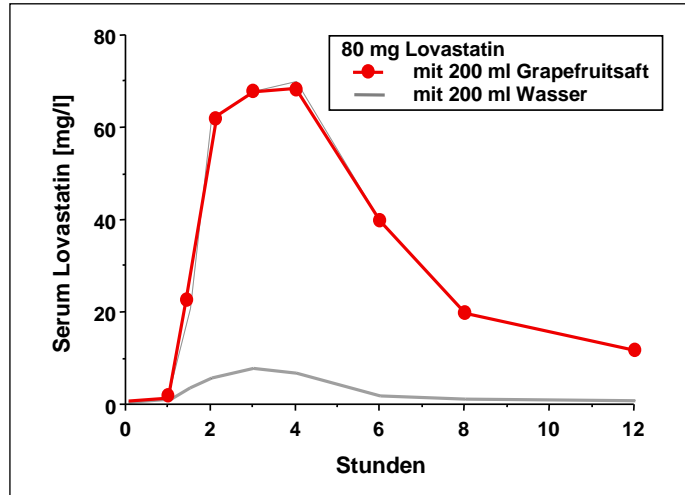
Mehr als 30 Isoenzyme der Cytochrom P450 (CYP) -Familie sind bekannt.

Prozentualer Anteil der CYP-Isoenzyme an der Metabolisierung von Arzneimitteln

Cytochrom P450-Isoenzyme: Aktivitätsspektren, Inhibitoren, Induktoren

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
Substrate	Koffein Theophyllin Phenacetin	Tolbutamid Diazepam Omeprazol Fluvastatin	Dextrometorphan Spartein Codein Metoprolol u.a. Propafenon u.a. Imipramin u.a. Thioridazin u.a.	Ciclosporin, Tacrolimus Ca-Antagonisten Terfenadin, Astemizol Mibefradil Cisaprid, Midazolam Fibrate, Statine
Inhibitoren	Gyrasehemmer Makrolid-Antibiotika	Azol-Antimykotika	Chinidin	Azol-Antimykotika Makrolid-Antibiotika Cimetidin Grapefruit-Saft
Induktoren	Rauchen Barbiturate Phenytoin	Rifampicin Carbamazepin	–	Rifampicin Carbamazepin
Polymorphismus	nein	ja (2-4% PM)	ja (8% PM)	nein

Einfluß von Grapefruitsaft auf die Kinetik von Lovastatin



Kantola et al., Clin. Pharmacol. Ther. 1998; 63: 397

Cytochrom P450-Isoenzyme: Aktivitätsspektren, Inhibitoren, Induktoren

	CYP1A	CYP2C	CYP2D	CYP3A4
Substrate	Koffein Theophyllin Phenacetin	Tolbutamid Diazepam Omeprazol Fluvastatin	Dextrometorphan Spartein Codein Metoprolol u.a. Propafenon u.a. Imipramin u.a. Thioridazin u.a.	Ciclosporin, Tacrolimus Ca-Antagonisten Terfenadin, Astemizol Mibefradil Cisaprid, Midazolam Fibrate, Statine
Inhibitoren	Gyrasehemmer Makrolid-Antibiotika	Azol-Antimykotika	Chinidin	Azol-Antimykotika Makrolid-Antibiotika Cimetidin Grapefruit-Saft
Induktoren	Rauchen Barbiturate Phenytoin	Rifampicin Carbamazepin	–	Rifampicin Carbamazepin
Polymorphismus	nein	ja (2-4% PM)	ja (8% PM)	nein

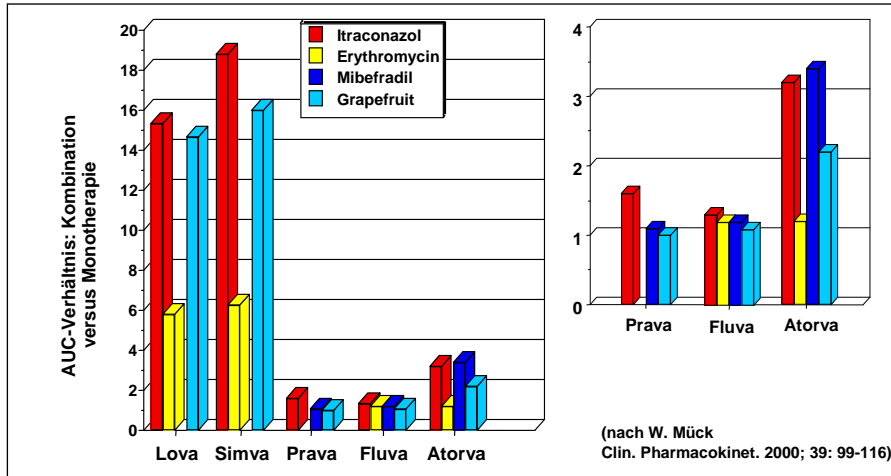
HMG-CoA-Reductase-Hemmer: Wirkstoffvergleich

Substanz	L	P	S	A	F
enterale Resorption (%)	30	30	60-80	50	>90
Bioverfügbarkeit (%)	< 5	~17	~5	12	20 - 30
Halbwertszeit (h)	2	2	2	14	1
renale Exkretion (%)	10	20	13	2	< 6
Proteinbindung (%)	> 95	45 - 55	95	98	98
Metabolisierung	CYP3A4	(CYP3A4)	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9

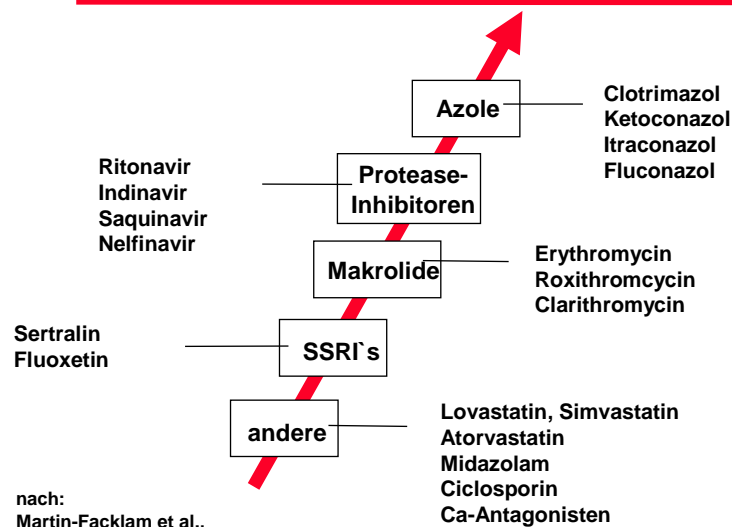
Beispiel: Einfluß einer Hemmung von CYP3A4 auf die Bioverfügbarkeit von CSE-Hemmern

	Simvastatin	Kommentar
Dosis	10 mg	
Resorption	60-80%	
=> resorbierte Dosis	6 - 8 mg	60-80% von 10 mg
Bioverfügbarkeit	5%	
=> bioverfügbare Dosis	0,5 mg	5% von 10 mg
Bioverfügbar bei CYP3A4-Hemmung	6 - 8 mg	kein präsystemischer Metabolismus nach CYP3A4-Hemmung: resorbierte Menge vollständig bioverfügbar; Bioverfügbarkeit = Resorptionsquote
Faktor	12 - 16	6-8 mg bioverfügbar bei CYP3A4-Hemmung / 0,5 mg bioverfügbar normal

Einfluß einer Hemmung von CYP3A4 auf die Bioverfügbarkeit von CSE-Hemmern: Klinische Studien

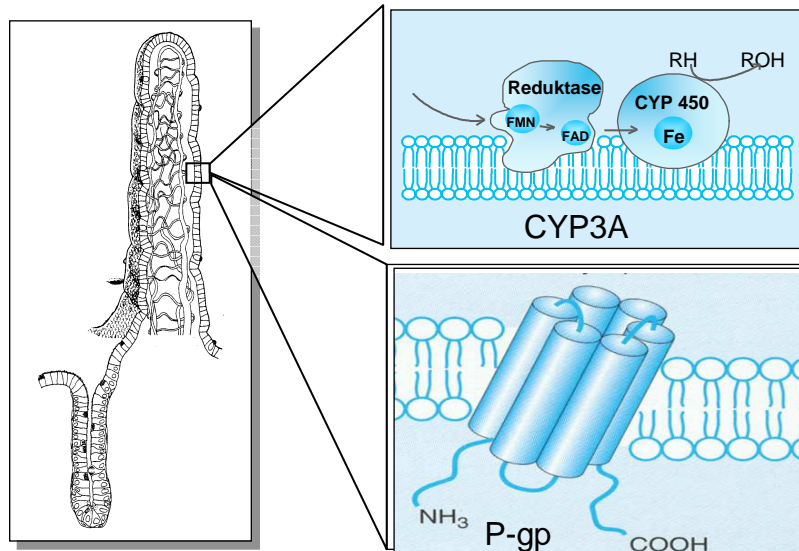


Hemmung des CYP3A4 durch Arzneimittel

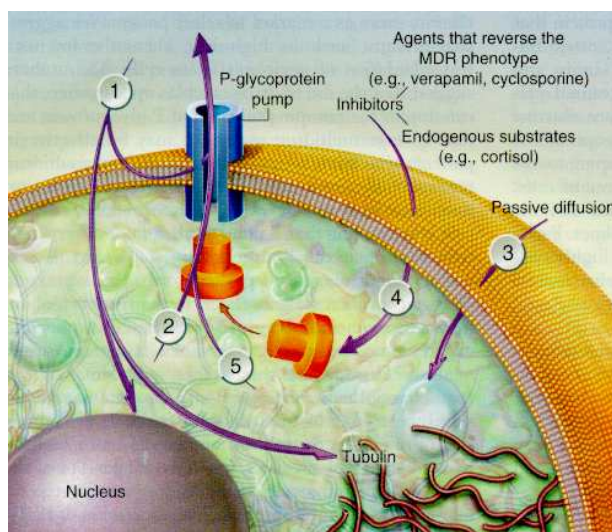


nach:
Martin-Facklam et al.,
DMW 2000; 125: 63-67

Co-Expression von CYP3A und P-Glykoprotein im GI-Trakt



Expression von P-Glykoprotein



Substrate:

- β-Blocker***
(Pafenolol, Celiprolol, Talinolol)
- Cytostatika***
(Paclitaxel, Anthrazykline, Vinca-Alkaloide, Etoposid)
- HIV-Protease-Inhibitoren***
(Indanavir, Nelfinavir, Saquinavir Ritonavir)
- Varia***
Ranitidin, Erythromycin, Terfenadin, Verapamil, Cyclosporin, Digoxin

Induktoren:

- Rifampicin, Johanniskraut

Cytochrom P450-Isoenzyme: Aktivitätsspektren, Inhibitoren, Induktoren

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
Substrate	Koffein Theophyllin Phenacetin	Tolbutamid Diazepam Omeprazol Fluvastatin	Dextrometorphan Spartein Codein Metoprolol u.a. Propafenon u.a. Imipramin u.a. Thioridazin u.a.	Ciclosporin, Tacrolimus Ca-Antagonisten Terfenadin, Astemizol Mibefradil Cisaprid, Midazolam Fibrate, Statine
Inhibitoren	Gyrasehemmer Makrolid-Antibiotika	Azol-Antimykotika	Chinidin	Azol-Antimykotika Makrolid-Antibiotika Cimetidin Grapefruit-Saft
Induktoren	Rauchen Barbiturate Phenytoin	Rifampicin Carbamazepin	–	Rifampicin Carbamazepin
Polymorphismus	nein	ja (2-4% PM)	ja (8% PM)	nein

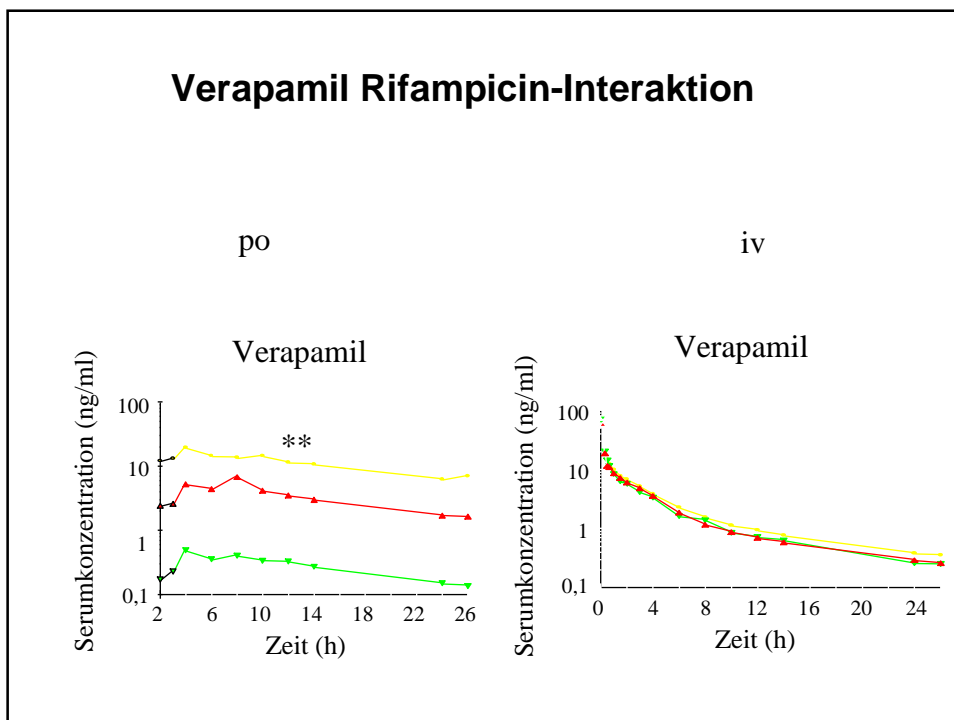
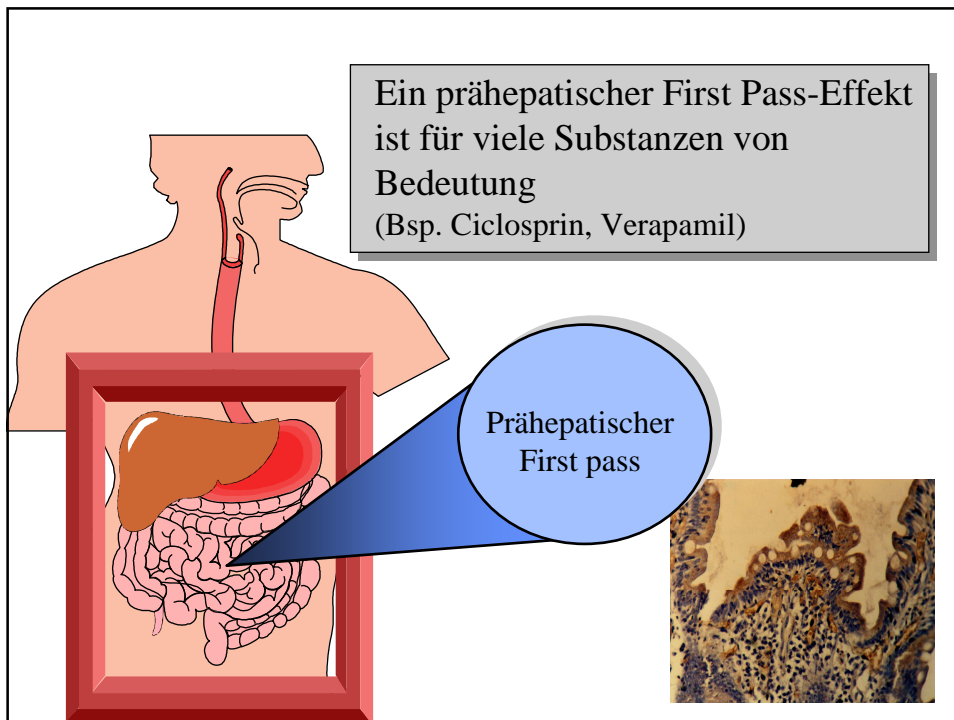


Fallbericht

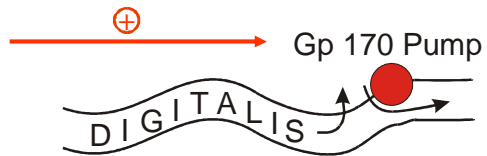
(♂ ; 67 Jahre; 72 kg)

- **Behandlung mit Isoptin® (Verapamil) wegen paroxysmalen, supraventrikulären Tachykardien.**
- **Gleichzeitige Behandlung mit Rifa® (Rifampicin) wegen einer zusätzlich aufgetretenen Lungentuberkulose.**
- **Vollständiger Verlust der Wirkung von Isoptin® trotz Steigerung der Dosis auf 4 x 480 mg po pro Tag.**
- **Nach intravenöser Gabe von 10 mg Isoptin® wird ein normaler Effekt beobachtet (Terminierung der Tachykardie).**

Barbarash et al, 1985



Relevante Interaktionen mit Johanniskraut



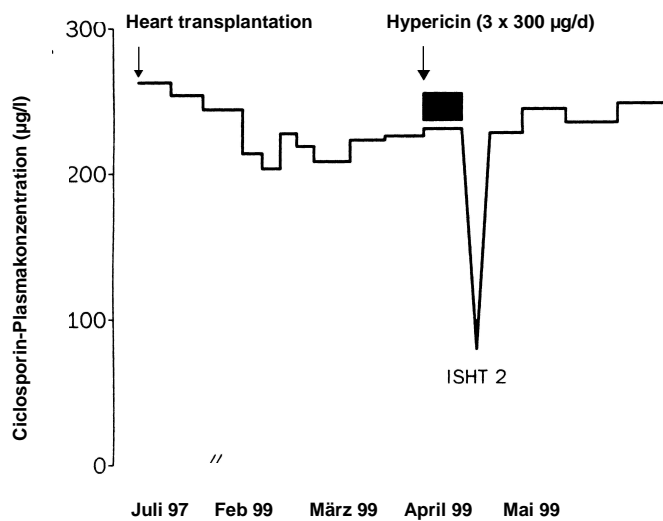
Induktion des Gp 170

- Ineffektive Plasmaspiegel von Digoxin, Ciclosporin, Tacrolimus beschrieben

Hemmung des Gp 170 (z.B. Verapamil)

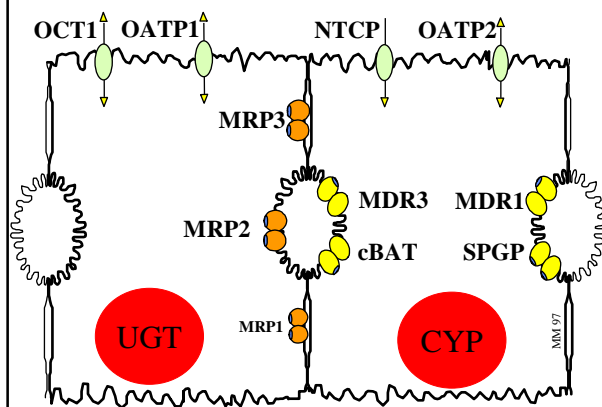
- Toxische Plasmaspiegel von Digoxin, Ciclosporin, Tacrolimus beschrieben

Heart transplant rejection due to interaction of St. John's Wort and cyclosporine



Ruschitzka et al., Lancet 355:548, 2000

ABC-Transporter der Leber als Clearance-Prinzip



OATP: Hepatische Aufnahme organischer Anionen

NTCP: Hepatische Aufnahme von Gallensäuren

OCT1: Aufnahme kleiner organischer Kationen

MDR1: Export hydrophober, kationischer Metabolite

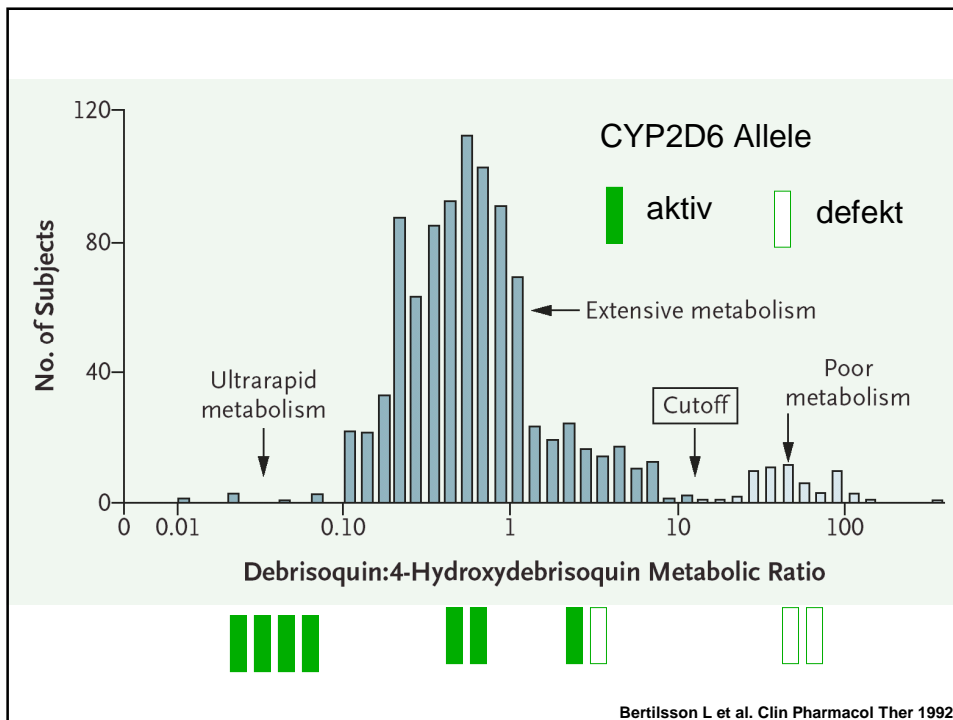
MDR3: Phosphatidylcholin-elimination

MRP2: Export von AM-Konjugaten

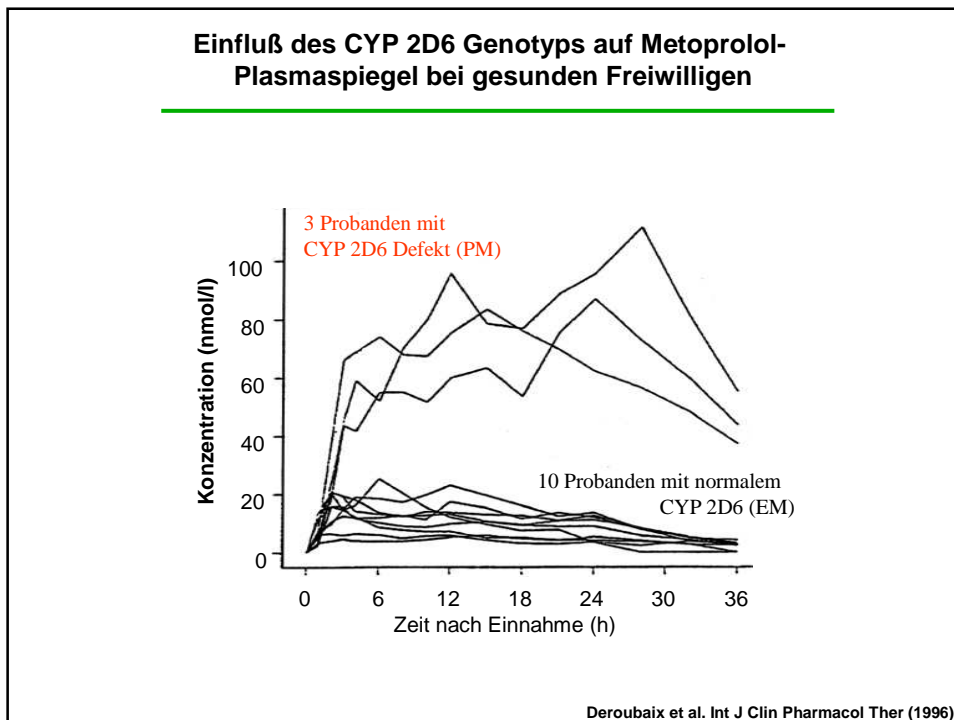
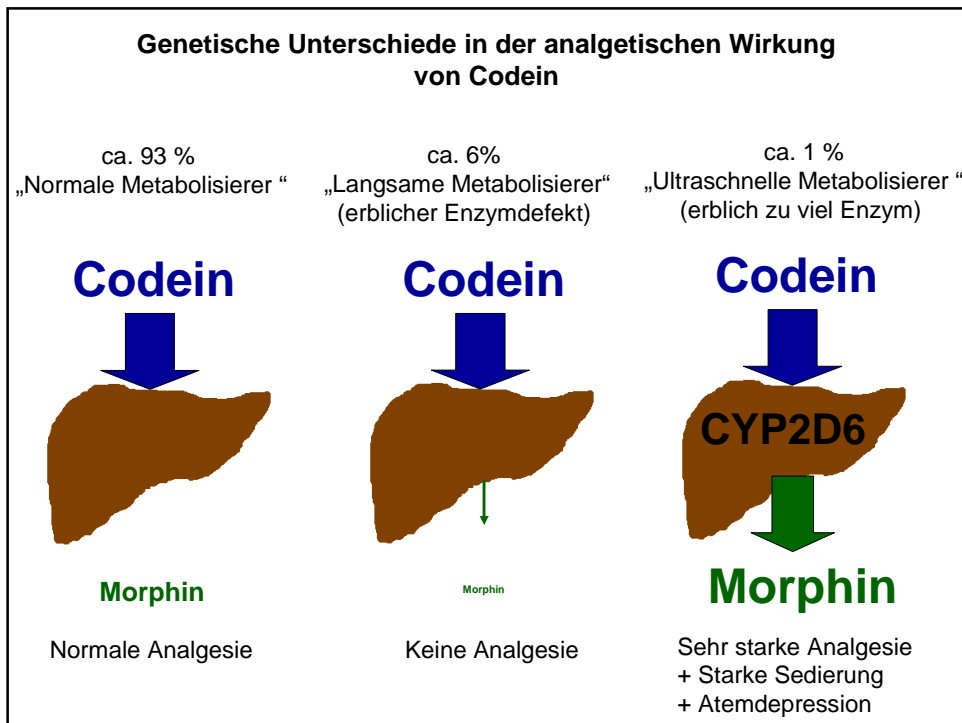
Mehrere Entgiftungssysteme arbeiten zusammen

Interaktionen können um jedes dieser Transportproteine stattfinden

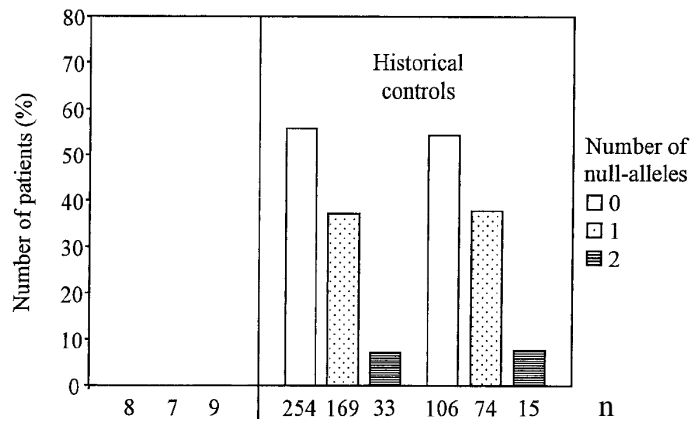
Müller und Jansen, 1997



Bertilsson L et al. Clin Pharmacol Ther 1992



CYP2D6 Poor-Metabolizer und unerwünschte Ereignisse unter Metoprolol



-> Poor Metabolizer (PM) finden sich 5x häufiger bei Patienten mit Metoprolol-Unverträglichkeit ($p < 0.0001$ vs. Kontrollen)

-> Der CYP2D6 PM Genotyp erklärt etwa 1/3 aller Fälle von Metoprolol-Unverträglichkeit

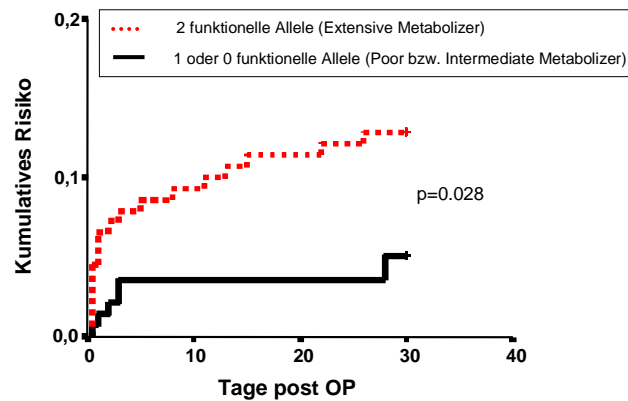
Wuttke H et al. Clin Pharmacol Ther (2002)

CYP2D6 und perioperative unerwünschte Ereignisse

„Abschirmung“ des Herzens durch β -Rezeptorenblocker bei Hochrisiko-Patienten

Kombinierter Endpunkt (Arrhythmie, Herzinsuffizienz, akutes Koronarsyndrom oder Tod)
298 Patienten

Frage: Mehr Nebenwirkungen durch β -Blocker bei CYP2D6-defizienten Patienten?





- ▶ **Anspruch auf eine Therapie nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse**
- ▶ **unter Berücksichtigung des medizinischen Fortschrittes**



Das Wirtschaftlichkeitsgebot

- ▶ Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht übersteigen.
- ▶ Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.

14. September 2010

Dr.med K.Voelker



Jede Therapie ist eine Entscheidung im Einzelfall

Indikation

- ▶ wenn **Arzneitherapie**
Wahl des Medikamentes

Stehen verschiedene für die Therapie gleichwertige Medikamente zur Verfügung, dann ist der **Preis** ein entscheidendes Kriterium

Das bedeutet:

Wahl des preisgünstigsten Medikamentes

14. September 2010

Dr.med K.Voelker



Zur Zeit wegen der für uns nicht überschaubaren Rabattverträge:

- ▶ Wenn möglich **Wirkstoffverordnung**
(ohne Angabe der Firma!)
- ▶ Sonst **Handelspräparat**
(„ Aut idem“ **nicht** ankreuzen!)
- ▶ Nur wenn aus medizinischen Gründen ein bestimmtes Präparat notwendig ist, dieses verordnen und „ aut idem,“ ankreuzen

14. September 2010

Dr.med K.Voelker



Im Einzelnen:

- ▶ Wirkstoffverordnung oder Handelspräparat
(ohne „aut idem“)
- ▶ Nur bei med. Begründung für ein bestimmtes Präparat
„aut idem“ durchkreuzen
- ▶ Bei **Analogpräparaten** wenn möglich preiswertere Originale oder Generika
- ▶ Keine sog. **umstrittenen Präparate**
- ▶ Vermeiden von **Wunschverordnungen**
- ▶ Bei Wiederholungsrezepten Kontrolle des Verbrauchs

14. September 2010

Dr.med K.Voelker



Bei Verordnungen beachten!

- ▶ Arzneimittelrichtlinien (**Anlagen!**)
- ▶ Ggf. Heilmittelrichtlinien (**Katalog!**)
- ▶ Stellungnahmen der KBV bzw. des GBA
(**Therapiehinweise**)

- ▶ Sprechstundenbedarfsregelung
- ▶ Kennzeichnung von Impf- bzw. Hilfsmittelverordnungen
auf dem Rezept
- ▶ Bei Dauertherapie N - Packungen

14. September 2010

Dr.med K.Voelker



- ▶ Das Praxisbudget (**Richtgrößen**) bezieht
sich auf die gesamten Verordnungskosten -
eine Prüfung

- ▶ In der Zielvereinbarung geht es um die
Kosten der einzelnen Verordnungen Bei
Überschreitung des Praxiswertes ggf.
getrennte Prüfung in jedem einzelnen Zielfeld

14. September 2010

Dr.med K.Voelker



Eine Überschreitung des Budget oder der einzelnen Zielwerte ist möglich, sie muss nur Entsprechend begründet sein !!!!

An erster Stelle steht die medizinische Notwendigkeit!
Wichtig ist eine gute Dokumentation

14. September 2010

Dr.med K.Voelker



Prüfungsarten: Was wird geprüft?

- ▶ „Einzelne Verordnungen“
Verordnungsausschlüsse, Unwirtschaftlichkeit im Einzelfall
- ▶ Zielfeldprüfungen
Prüfung der für einzelne Indikationen vereinbarten Kosten je DDD
- ▶ Richtgrößenprüfung
Regress bei Überschreitung des Richtgrößenvolumens um mehr als 25%

14. September 2010

Dr.med K.Voelker



Prüfungsarten: Was wird geprüft?

Einzelne Verordnungen

- ▶ Nur auf Antrag von Krankenkassen
- ▶ Verjährungsfrist vier Jahre
- ▶ Meistens kein Widerspruch mehr möglich
- ▶ Regresse fällig bei Rechtskraft, es haftet die Praxis, KV muss mit dem Honorar verrechnen

14. September 2010

Dr.med K.Voelker



Schutz vor PRÜFVERFAHREN bzw. REGRESSEN

Möglichst konsequente Beachtung
der Bestimmungen und Richtlinien

- ▶ Eine **strenge Indikationsstellung**
und eine **nachvollziehbare Dokumentation**

(besonders wichtig bei Abweichen von den
Bestimmungen !!!)

14. September 2010

Dr.med K.Voelker



Begründungen bei Überschreitungen (Beispiele, nicht vollständig!!!)

▶ Richtgrößenprüfung:

Die Struktur der Praxis bzw. der Patienten (z.B: Altersstruktur, soziales Umfeld, regionale Besonderheiten, Schwerpunkte/Spezialisierung u.Ä.) Ggf. im Einzelfall eine nachvollziehbare, nach med. wiss. Erkenntnissen gesicherte Begründung für bestimmte Medikamente

▶ Zielfeldprüfung:

Letzteres.....und außerdem: Aus med. Gründen (Dosis- bzw. Verträglichkeitstestung, Kurzzeittherapie u.Ä.) kleine Packungen und/oder niedrige Dosis

14. September 2010

Dr.med K.Voelker



**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit**

14. September 2010

Dr.med K.Voelker