



Herausforderung Polypharmazie **Interaktionen gängiger AM** **erkennen und vermeiden**

*Mag.pharm. Martina Anditsch aHPH
Leiterin der Krankenhausapotheke
AKH Wien*



Antihypertensiva
Antidiabetika
Lipidsenker
Kardiovaskuläre Arzneimittel
Analgetika
Antidepressiva
Sedativa, Tranquilizer
Osteoporosemittel
Antipsychotika
Antibiotika,...

Polypharmazie nach WHO:

“Polypharmacy is the concurrent use of multiple medications. Although there is no standard definition, polypharmacy is often defined as the routine use of **five or more medications**. This includes over-the-counter, prescription and/or traditional and complementary medicines used by a patient”

Polypharmacy

Tendenz steigend, Folgen schwer kalkulierbar

Dirk Moßhammer, Hannah Haumann, Klaus Mörke, Stefanie Joos;
Dtsch Arztebl Int 2016

Polypharmacy

US

... The highest prevalence of medication use was among persons aged at least 65 years, of whom **12% took at least 10 medications**

Kaufman et al. JAMA 2002

The prevalence of polypharmacy (use of ≥ 5 prescription drugs) **increased from an estimated 8.2% in 1999-2000 to 15% in 2011-2012**

Kantor et al. JAMA 2015

Sweden

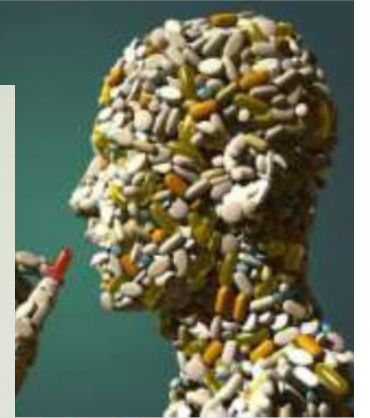
... mean number of drugs was 7.9 for age group 70-79 y, 9.3 for age group 80-89 y and 9.7 for age group 90 y or older

Hovstadius B et al. BMC Clin Pharmacol. 2009

NH Europe

Polypharmacy was observed in 2,000 (49.7%) residents and excessive polypharmacy in 979 (24.3%) residents.

Onder G et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013



European Geriatric Medicine (2021) 12:443–452
<https://doi.org/10.1007/s41999-021-00479-3>

REVIEW

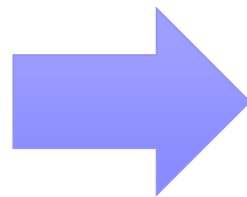
Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences

Farhad Pazan¹ · Martin Wehling¹

Received: 14 November 2020 / Accepted: 25 February 2021 / Published online: 10 March 2021
© The Author(s) 2021



Polypharmacy



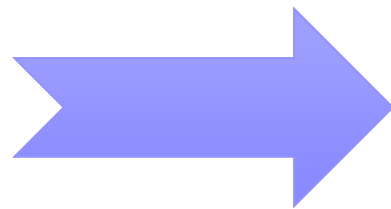
Erhöhte Aufnahmen ins Spital
Erhöhte Gebrechlichkeit, Sturzgefahr
Erhöhte Mortalität
Schlechte Adherence

Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review

R. L. Howard, A. J. Avery,¹ S. Slavenburg,² S. Royal,³ G. Pipe,¹ P. Lucassen² & M. Pirmohamed⁴

Nottingham Primary Care Research Partnership, Broxtowe & Hucknall PCT, Hucknall Health Centre and ¹Division of Primary Care, University of Nottingham, Nottingham, UK, ²Radboud University, Nijmegen, the Netherlands, ³Primary Care, University of Nottingham at Derby Graduate Entry Medical School, Derby and ⁴Clinical Pharmacology and Consultant Physician, University of Liverpool, Liverpool, UK

NSAR
Diuretika
β-Blocker
Ca-Antagonisten
Antikoagulantien



Gastrointestinale Blutungen
Orthostase, Sturz
Elektrolytstörungen,
Delir,
Herzrhythmusstörungen

Patientin 64a, 1,66cm 72Kilo

Aufnahme aufgrund von Schwindel und Sturz und massiven Nasenbluten

Anamnese:

Stenting der RCA vor 3 Monaten, DM II, Hypertonie, depressive Verstimmung, Schlafstörungen, mittelgradige Arthrose in Armen und Beinen

Aufnahmeblute: Hb: 8,4g/dl

Medikation:

Clopidogrel 75mg	1-0-0
ASS100mg	1-0-0
Esomeprazol 40mg	1-0-0
Edoxaban 60mg	0-1-0
Bisoprolol 5mg	1-0-0
Amlodipin 10mg	1-0-0
Candesartan 8mg	0-0-1
Citalopram 20mg	1-0-0
Trazodon 75mg	0-0-2/3
Teufelskralle/ Curcuma	
Seractil bei Bedarf	

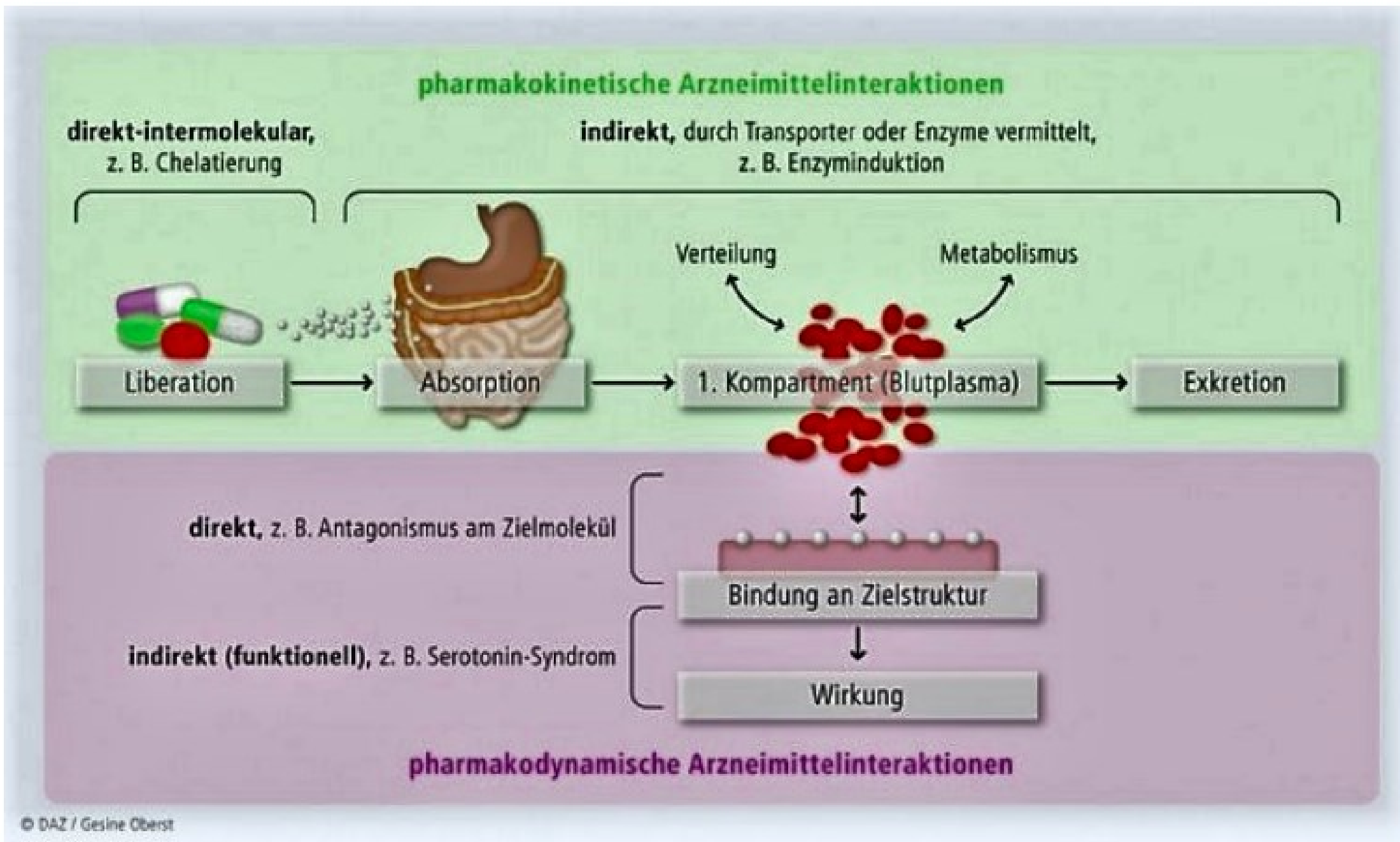


Abbildung 1: Übersicht über mögliche Arzneimittelinteraktionen [3]

Klinisch relevante Symptome durch Arzneimittelinteraktionen bei Polypharmazie

Elektrolytstörungen

Orthostase/ Hypotension/Sturz

Herzrhythmusstörungen

Kognitive Verschlechterung

Nierenversagen

Blutungen...



Medikamenteninduzierte Hyponatriämie

- Beeinflussung des RAAS (Na ↓ K ↑)

(ACE-I, Sartane,)

- erhöhte Natrium Ausscheidung (Na ↓ K ↓)

(va. Thiazide, Schleifendiuretika, Amilorid,)

CAVE Komb. Mit SGLT2 Hemmern

- Inadäquate ADH Sekretion (SIADH) (Na ↓)

(Antidepressiva, Antipsychotika, Antikonvulsiva, Li, Thiazide, Antiarrhythmika, NSAR, Benzodiazepine, Vasopressinanaloga)

- GI-Nebenwirkung (Erbrechen, Durchfall)

(Theophyllin, Digitalis, AchEI, Onkologika)

-David et al., NEJM 2007

-Mark et al., Am J Health-Syst Pharm 2007;

Patientin 64a, 1,66cm 72Kilo

Aufnahme aufgrund von Schwindel und Sturz und massiven Nasenbluten

Anamnese:

Stenting der RCA vor 3 Monaten, DM II, Hypertonie, depressive Verstimmung, Schlafstörungen, mittelgradige Arthrose in Armen und Beinen

Aufnahmeblute: Hb: 8,4g/dl

Pharmakodynamische
Interaktion:
Blutungsrisiko 

Medikation:

Clopidogrel 75mg	1-0-0
ASS100mg	1-0-0
Esomeprazol 40mg	1-0-0
Edoxaban 60mg	0-1-0
Bisoprolol 5mg	1-0-0
Amlodipin 10mg	1-0-0
Candesartan 8mg	0-0-1
Citalopram 20mg	1-0-0
Trazodon 75mg	0-0-2/3
Teufelskralle/ Curcuma	
Seractil bei Bedarf	

Pflanzliche Wirkstoffmischungen mit Wirkung auf die Blutgerinnung:

- Ginseng
- Ginko biloba
- Allium cepa (v.a. Allicin)
- Engelwurz
- Ingwer
- Weihrauch (Boswellia Complex)
- Gojibeere
- Curcuma (Curcumin)
- Teufelskralle
- Zimt
- Fermentierte Sojabohnen (Nattokinase)

Wirkmechanismus:(geringe Datenlage)

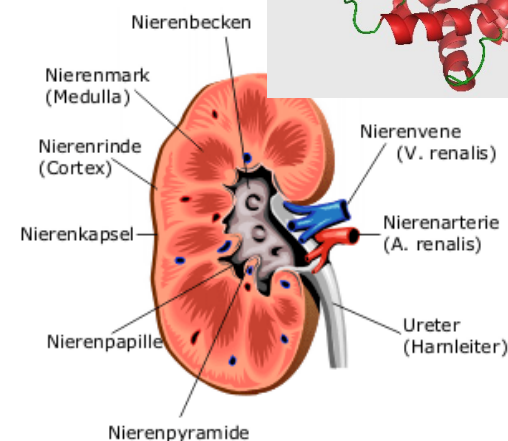
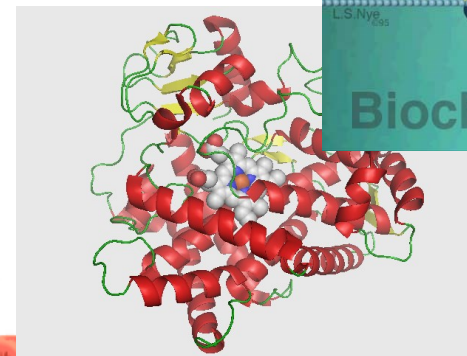
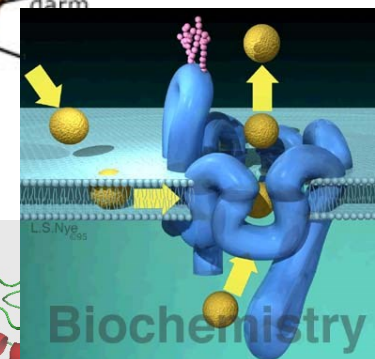
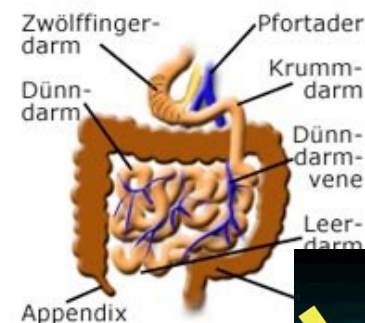
Coumarinähnliche Wirkung, fibrinolytisch
Thromozytenaggregationshemmend,
Hemmung des PAF,...

Klinische Relevanz:

- ❖ Dosisabhängig
- ❖ Abhängig von Co-Medikation

Pharmakokinetische Interaktionen

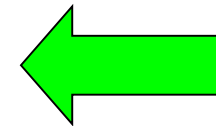
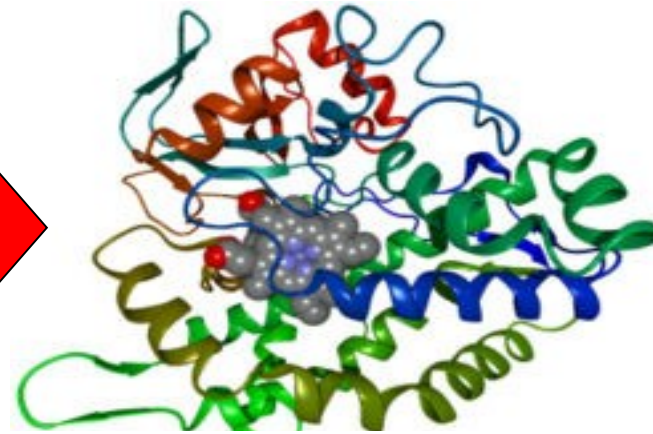
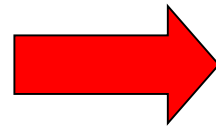
- Beeinträchtigung der Resorption
- Wechselwirkungen mit Transportern
(P-Glykoprotein)
- Cytochrom-P-450 Beeinflussung
(Inhibition, Induktion, poor/rapid metaboliser, ...)
- Einsatz bei Nierenschäden?



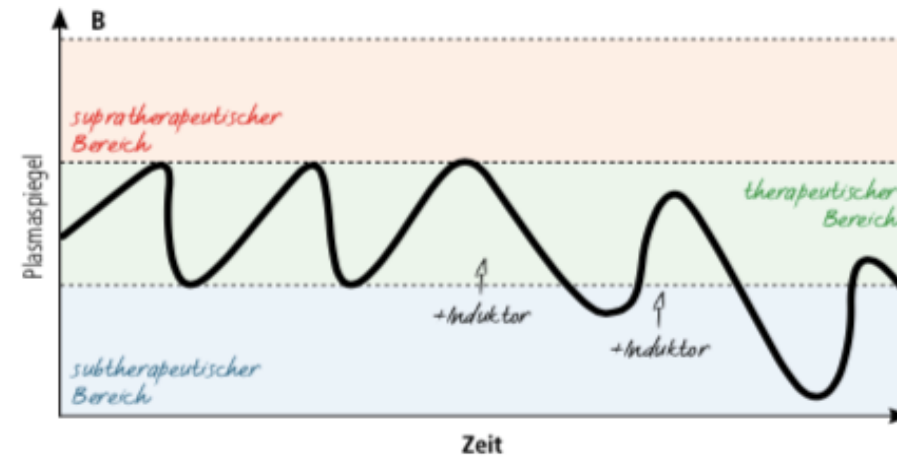
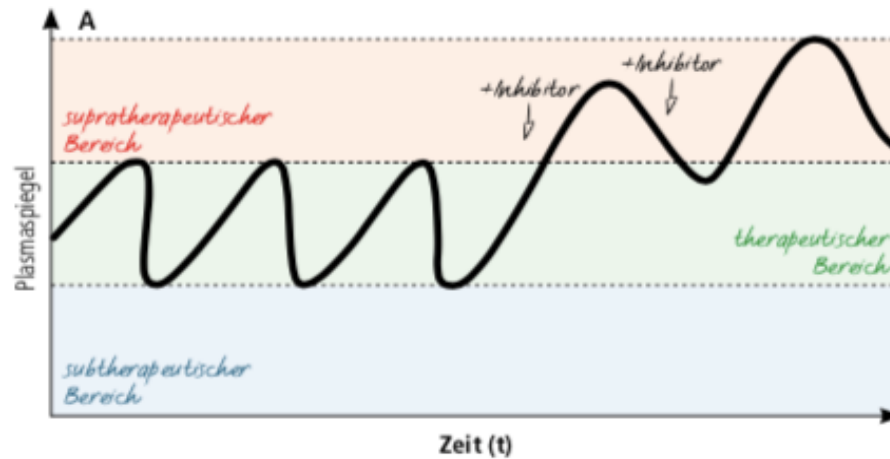


CYTOCHROM P 450 Enzymsystem der Leber

Inhibitoren

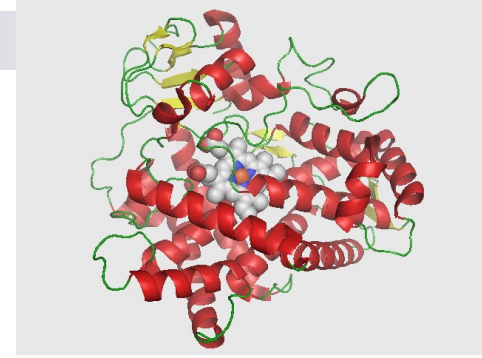


Induktoren



Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Beeinflussung des **Cytochrom-P-450 3A4**



Inhibitoren von CYP 3A4

- **Erythromycin, Clarithromycin**
- **Fluconazol, Ketokonazol, Itraconazol, Voriconazol**
- Amiodaron, Verapamil, Diltiazem, Ranolazin
- Fluvoxamin, Fluoxetin
- Proteaseinhibitoren
Cimetidin, Grapefruitsaft



Abbauhemmung

Substrate von CYP 3A4

- ▶ Alprazolam, Midazolam, Triazolam, Diazepam, Zolpidem,
- ▶ Atorvastatin, **Simvastatin**, Lovastatin,
- ▶ Buspiron, TCA, Trazodon, Mirtazapin
- ▶ Fentanyl, Paracetamol
- ▶ **Amlodipin**, Nifedipin, Ivabradin, Ranolazin
- ▶ (Es)Omeprazol, Hydrocortison, Coumarine, Sildenafil, Theophyllin
- ▶ **Digitoxin, Ivabradin**
- ▶ **Rivaroxaban, Edoxaban, Abixaban**

Induktoren von CYP 3A4

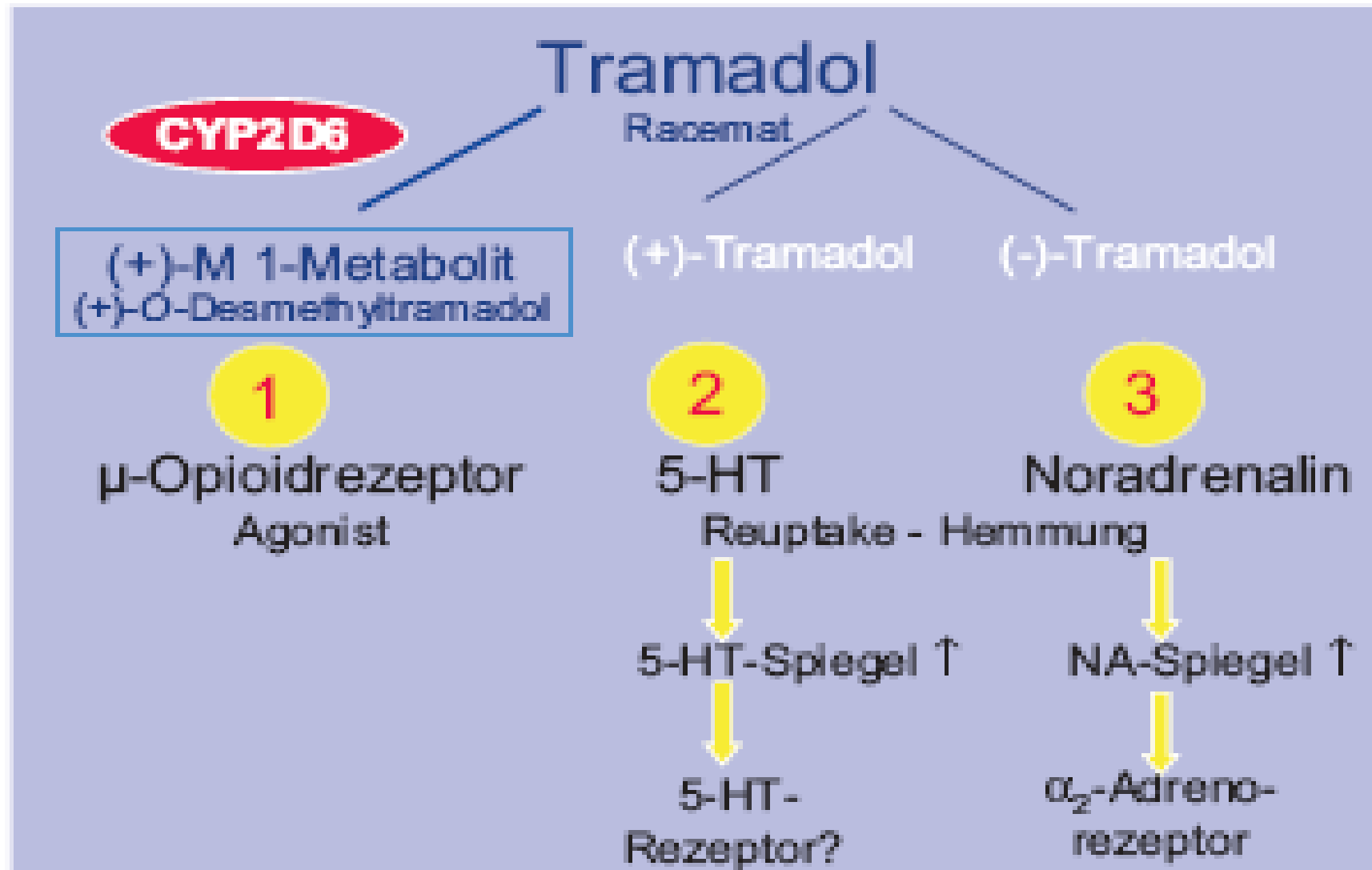
- ▶ **Rifampicin**
- ▶ Barbiturate
- ▶ Carbamazepin
- ▶ Phenytoin
- ▶ Johanniskraut



Abbauförderung

Tramadol = „prodrug“

muss über CYP 2D6 zu aktiven Metabolit umgewandelt werden!



Hemmung von CYP 2D6 durch:

Phenothiazine

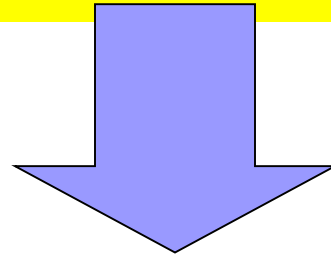
Thioxanthene

Butyrophenone

Clozapin, Risperidon,

Fluoxetin, Paroxetin, Bupropion, Duloxetin

Dronedaron, Amiodaron,



Tramadol

Codidol,(Oxycodon zum Teil) nicht zu aktiven Metabolit aktiviert

Risiko für erhöhte Toxizität v.a. bei CYP2D6 ultrarapid metabolizern

Table 1. The KIDs List (cont.)

Drug	Risk/Rationale	Recommendation	Strength of Recommendation	Quality of Evidence
Tramadol ^{66,50}	Respiratory depression	Caution in children unless pharmacogenomic testing is used	Weak	Low

On April 20, 2017, the Food and Drug Administration (FDA) issued a Drug Safety Communication (DSC) announcing a **contraindication against codeine and tramadol use in children aged <12 years** and against tramadol use in children aged <18 years after tonsillectomy and/or adenoidectomy. 19.10.2022

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and>

6.3.11. Tramadol (NAP) - PSUSA/00003002/201705

Applicant(s): various

PRAC Lead: Julie Williams

Scope: Evaluation of a PSUSA procedure

Background

Tramadol is an opioid analgesic indicated for the treatment of moderate to severe pain.

Based on the assessment of the PSUR(s), the PRAC reviewed the benefit-risk balance of nationally authorised medicines containing tramadol, and issued a recommendation on their marketing authorisations.

Summary of recommendation(s) and conclusions

- Based on the review of the data on safety and efficacy, the benefit-risk balance of tramadol-containing medicinal products in the approved indications **remains unchanged.**

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf

Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy

Stefan Agewall^{1*}, M. Cattaneo², J.P. Collet³, F. Andreotti⁴, G.Y.H. Lip⁵,
 ...⁹, S. Husted¹⁰, S. Wassmann¹¹,
 ...¹⁴, and R.F. Storey¹⁵, on behalf of ESC
 and Drug Therapy and ESC

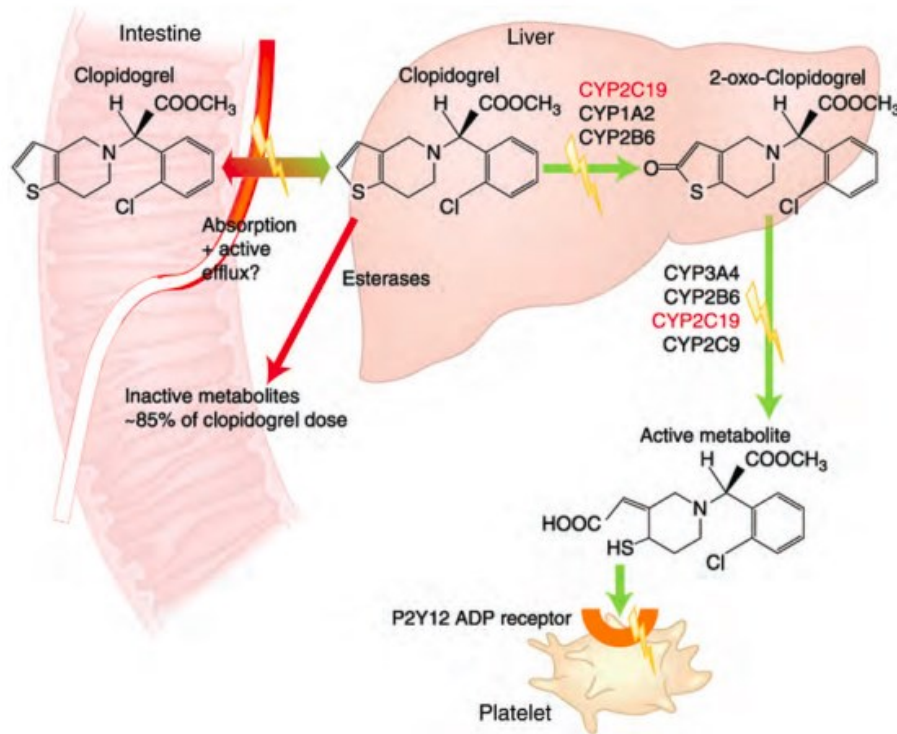
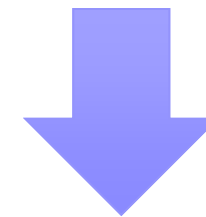


Figure 1 Two-step metabolic activation of clopidogrel. Bioavailability of the pro-drug is determined by intestinal absorption, which might be limited by the efflux pump MDR1 (encoded by ABCB1). Subsequently, 85% of the pro-drug is converted into inactive metabolites by ubiquitous esterases. The remaining 15% is converted into a thiol-containing active metabolite through two-step oxidations that involve several cytochrome P450 enzymes. The first oxidative step is catalysed by CYP2C19, CYP1A2 and CYP2B6 isoenzymes, producing the intermediate 2-oxo-clopidogrel. The second step is mediated by CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 and yield the bioactive metabolite, the cis-thiol isomer which irreversibly binds to platelet P2Y₁₂ receptors inhibits ADP-induced platelet activation.

Inhibitoren von CYP 2C19

Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol
 Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin
 Topiramamat
 Omeprazol, Es-Omeprazol



Clodidogrel kaum aktiviert

ACS treated with DAPT in patients with a history of gastrointestinal haemorrhage or peptic ulcer, and/or high CRUSADE score or multiple other risk factors for GI bleeding (*Helicobacter pylori* infection, age ≥ 65 years, concurrent use of anticoagulants or steroids)

Prasugrel
Ticagrelor

Clopidogrel

Warfarin

Any PPI

PPI with less CYP2C19
inhibitory capacity
(pantoprazole) rather
than a PPI with high
CYP2C19 inhibitory
capacity (omeprazole)

Any PPI,
with careful INR
monitoring

Figure 3 The proton pump inhibitor treatment algorithm in patients with acute coronary syndrome. ACS, acute coronary syndrome; GI, gastrointestinal; PPI, proton pump inhibitor.

S2k-Leitlinie Arzneimitteltherapie bei Multimorbidität – Living Guideline

AWMF-Registernummer: 100 – 001

2023

Autoren

Daniel Grandt und Thomas Gamstätter

für die Kommission Arzneimitteltherapie-Management und Arzneimitteltherapiesicherheit
der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

I-4 Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) und einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) soll für die Dauer der Kombinationstherapie wegen des erhöhten Risikos für eine gastrointestinale Blutung regelhaft ein PPI verordnet werden. Bei Behandlung mit Clopidogrel sollten Omeprazol und Esomeprazol hierbei vermieden werden.

Konsensstärk: starker Konsens

Begründung

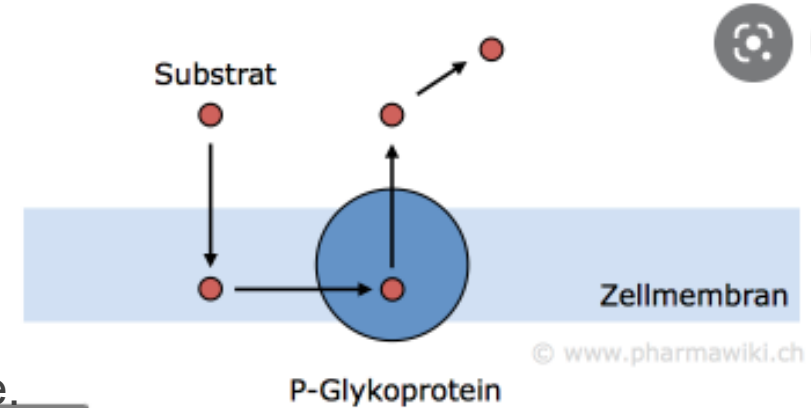
In einer Metaanalyse epidemiologischer Studien fand sich unter einer gleichzeitigen Therapie mit TAH und SSRI ein erhöhtes Risiko für obere gastrointestinale Blutungen (OR 5,00, 95%-KI, 3,49–7,17) [40]. Auch eine gleichzeitige Therapie mit einem NSAR und einem SSRI war in Metaanalysen epidemiologischer Studien mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko verbunden (OR 6,33, 95%-KI 4,40 – 11,8 [41] [39], OR 4,25, 95 %-KI 2,82-6,42 [40], OR 4,02 95%-KI 2,89-5,15 [42]).

In aktuellen Leitlinien wird für die gleichzeitige Behandlung mit einem TAH und einem SSRI eine Wirksamkeit für PPI in der Verhinderung oberer gastrointestinaler Blutungen angenommen [40].

Pharmakokinetische Interaktionen

■ Beeinflussung des P-Glykoproteins

Glykoprotein der Zellmembran von Leber, Niere, Darm und Blut-Hirn-Schranke.
Es ist codiert am Chromosom 7 durch das ABCB1 Gen



Was hat es für eine Aufgabe?

Transport toxischer Stoffe aus der Zelle (Efluxpumpe, P-gp-Pumpe)

Breites Spektrum: Umweltgifte, Nahrungsbestandteile, Arzneistoffe, Hormone, Aminosäuren, Zucker und Peptide.

Relevante Auswirkungen:

Antidepressiva werden an der Blut-Hirn-Schranke blockiert

Zytostatika werden aus der Tumorzelle ausgeschleust.

Antibiotika werden aus dem Bakterium ausgeschleust.

ö„**multi-drug-resistance**“

öP-gp wird auch als Multidrug-Resistance-Protein 1 (MDR-1) bzw. bezeichnet

	Substrates		Inhibitors
Antiacids	β-Adrenoceptor antagonists	Immunosuppressants	Diverse Inhibitors
Cimetidine	Bunitrolol	Cyclosporine A	Agents
Ranitidine	Carvedilol	Sirolimus	Verapamil
	Celiprolol	Tacrolimus	Quinidine
Antibiotics	Talinolol		Valspodar (PSC)
Erythromycin	Reserpine	Opioids	Cyclosporine
Tetracycline		Loperamide	Ketoconazole
Rifampin	Ca⁺⁺ Chanel Blockers	Domperidone	Ginko biloba
Levofloxacin	Ditiazem	Morphine	Curcumin
	Mibefradil	Pentazocine	CBD
Antiemetic		Methadone	Harpagophytum
Ondansetron	Cardiac drugs/Antiarrhythmics	Asimadoline	
	Digotoxin	Fentanyl	
	Digoxin		
Antitumor Agents		Steroids	Induktor:
Paclitaxel	Histamine H1, receptor antagonists	Dexametasone	Hyperforin
Doxorubicin	Fexofenadine	Methulprednisolone	
Daunorubicin	Terfenadine	Aldosterone	
Vinblastine		Progesterone	
Vincristine	HIV Proteases Inhibitors	Hydrocortisone	
Actinomycin D	Amprenavir	Cortisol	
Docetaxel	Indinavir	Corticosterone	
Etoposide	Nelfinavir		
Imatinib	Saquinavir	Others	
Teniposide	Ritonavir	Colchicine	
		Itraconazole	
		Phenothiazines	
		Ivermectin	

-Therapeutic agents that are P-glycoprotein substrates or inhibitors

Patientin 64a, 1,66cm 72Kilo

Aufnahme aufgrund von Schwindel und Sturz und massiven Nasenbluten

Anamnese:

Stenting der RCA vor 3 Monaten, DM II, Hypertonie, depressive Verstimmung, Schlafstörungen, mittelgradige Arthrose in Armen und Beinen

Aufnahmeblute: Hb: 8,4g/dl

Medikation:

Clopidogrel 75mg	1-0-0
ASS100mg	1-0-0
Esomeprazol 40mg	1-0-0
Edoxaban 60mg	0-1-0
Bisoprolol 5mg	1-0-0
Amlodipin 10mg	1-0-0
Candesartan 8mg	0-0-1
Citalopram 20mg	1-0-0
Trazodon 75mg	0-0-2/3
Teufelskralle/ Curcuma	
Ca ⁺⁺ stabil bei Bedarf	

**Clopidogrel nicht mit Esomeprazol
(Wirkverlust! eher Pantoprazol)**

Triplekombination nur so kurz wie nötig

Blutungsrisiko erhöht



WW Pharmakodynamisch:

Clopidogrel/ASS/Citalopram/Trazodon

Teufelskralle/Curcuma/ Edoxaban:

WW Pharmakokinetisch:

Amlodipin hemmt Abbau von Edoxaban

Esomeprazol hemmt Citalopram am Abbau

Klinische Relevanz von AM-Wechselwirkungen

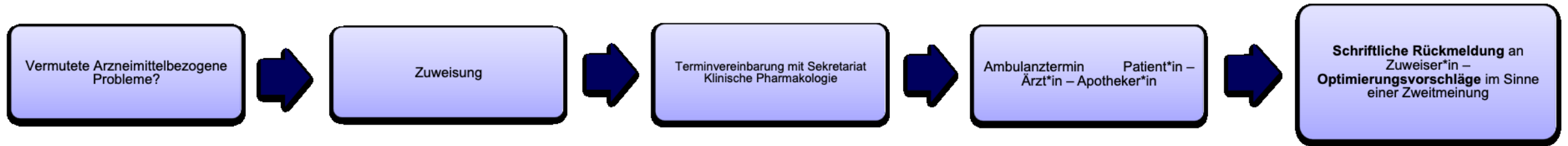
- aktueller Blutbefund: Elektrolyte, Nierenfunktions- und Leberfunktionsparameter (um die pharmakokinetischen Aspekte und den momentanen Istzustand des Patienten erfassen zu können)
- aktuelle Diagnosen (zur Nutzen/Risikobewertung des derzeitigen Arzneimitteleinsatzes)
- vorhandene Symptome: Prüfen auf verstärkte Nebenwirkungen durch die Kombination mehrerer Arzneistoffe



*Wer sein Ziel nicht kennt,
überlässt den Weg dem Zufall.*

Spezialambulanz für Arzneimitteltherapie und Interaktionen:

Neu: Zuweisungsmöglichkeit für den niedergelassenen Bereich



Leitung: Ap.Prof.Priv.Doz. Dr.med.univ.,Dr.scient Christian Schörghofer, Mag.^a Martina Anditsch



Erreichbarkeit

Ebene: 7i

Telefon: 404 00 – 29970

Ambulanzzeit

Dienstag	10:00 – 13:00	Annahmezeit: 08.00 bis 11.00 Uhr
Donnerstag	10:00 – 13:00	Annahmezeit: 08.00 bis 11.00 Uhr

Telefonische Terminvereinbarung notwendig; Tel.: +43 1 40400 – 29970



#safetyfirst – Mehr Sicherheit durch Österreichs erste Spezialambulanz für Arzneimitteltherapie und Interaktionen

arzneimittelinformation@akhwien.at

Wichtige Internetadressen: Arzneimittelsicherheit

- www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/viewbroadcasts.cfm
- www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW
- www.drugs.com
- www.pei.de
- www.ema.europa.eu;
- adrreports.eu
- www.medscape.com
- www.dosing.de
- www.torsades.org (crediblemeds.org)
- www.diagnosia.com
- www.mediq.ch
- www.epha.health/clinic (von pubmed)

App: Eko2go

Finde die richtigen Medikamente

Neue Medikation erfassen



Version: 6.0.217 (Release Candidate)



Interaktionen von Medikamenten

Aufgrund von Fortschritten in der Medizin können erstmalig **pharmakokinetische Wechselwirkungen** zwischen mehreren Wirkstoffen modelliert werden. Diese Zusammenhänge sind um ein Vielfaches komplizierter abzubilden als klassische Wechselwirkungen zwischen zwei Wirkstoffen. So wird sich beispielsweise ein einzelner Hemmer eines Abbauweges anders auf die Konzentration eines Arzneistoffes im Organismus auswirken als die gleichzeitige Verabreichung von zwei oder mehr Hemmern dieses Abbauweges.

Research project

Personalize drug therapy using scientific literature and model predictions



info@epha.health

Personalisierte Medizin

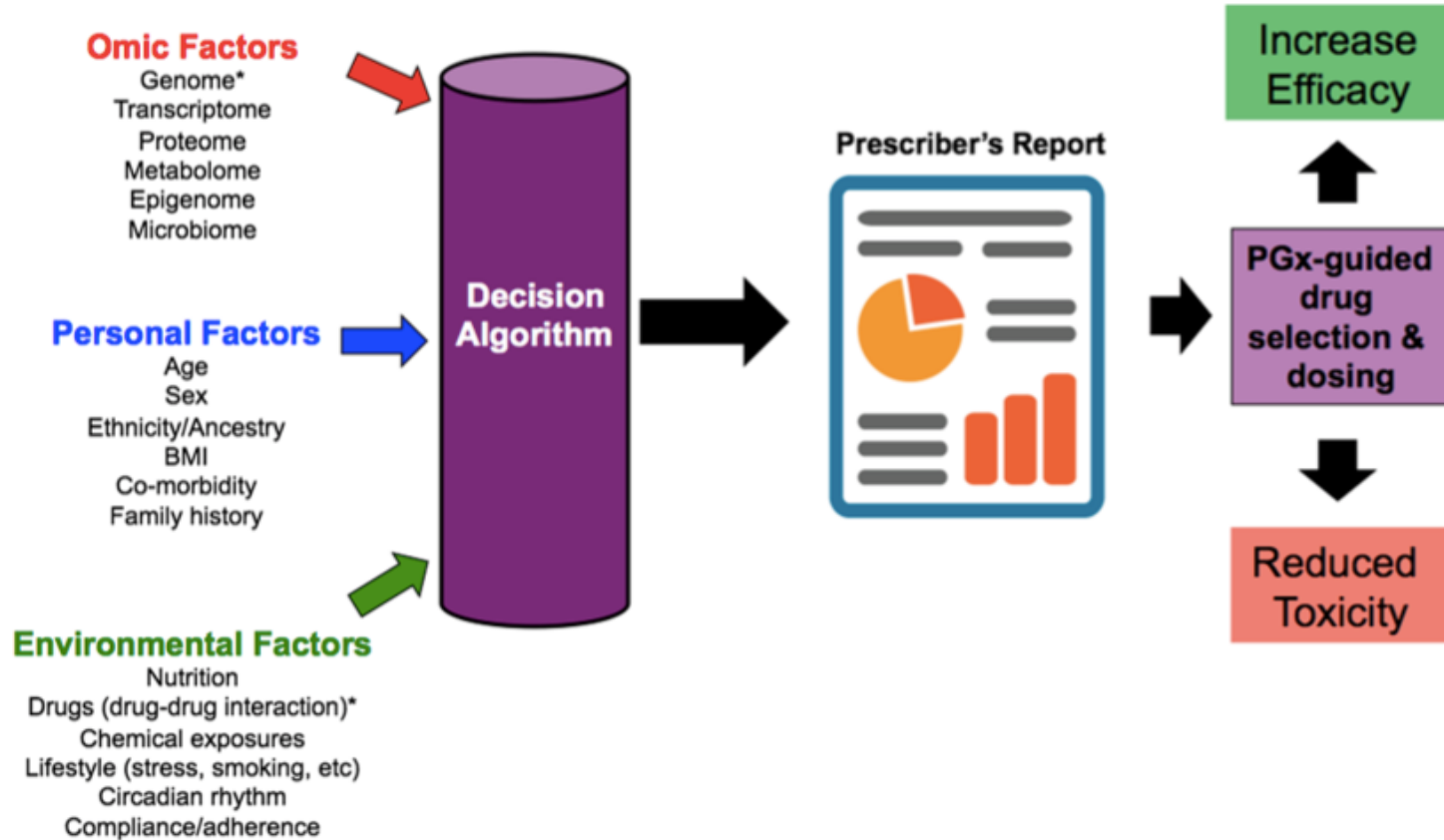


Fig. 1 Overview of current and future development of pharmacogenetic-based decision support tools. *These factors are typically included in decision algorithms of currently available pharmacogenetic-based decision support tools