



# Analyse potentieller AM-Risiken bei Patienten mit geplanter Nierentransplantation

Maran PR<sup>1</sup>, Stelzer D<sup>1</sup>, Kufeldt J<sup>1</sup>, Andraschko M<sup>1</sup>, Fischereider M<sup>3</sup>, Habicht A<sup>2</sup>, Vetter-Kerkhoff C<sup>1</sup>  
Klinikum der Universität München<sup>1</sup> Apotheke,<sup>2</sup> Transplantationszentrum,<sup>3</sup> Nephrologisches Zentrum

## Hintergrund

2013 wurden in Deutschland 2.272 Nieren transplantiert. Aktuell warten ca. 8.000 Patienten auf ein Spenderorgan. Eine erfolgreiche Nierentransplantation (NTx) erfordert eine wirksame immunsuppressive Therapie mit u.a. Ciclosporin, Mycophenolat oder Tacrolimus (CMT). Arzneimittel (AM)-Wechselwirkungen (WW) können durch erniedrigte CMT-Konzentrationen zu Transplantat-abstoßung führen oder durch erhöhte Konzentrationen toxisch wirken. Multimorbidität von Nierentransplantierten und die damit verbundene Polypharmazie führen zu einem erhöhten Risiko für AM-WW. 50% der nierentransplantierten Patienten im Klinikum der Universität München (KUM) sind älter als 50 Jahre. Durch eine klinisch-pharmazeutische WW-Prüfung von CMT mit der bestehenden Medikation soll die Patientensicherheit erhöht werden.

## Methoden

Für 136 Patienten auf der Warteliste für eine NTx im KUM wurde die vorliegende aktuelle Medikation erfasst und retrospektiv deskriptiv ausgewertet (Tab.1, 2, Abb.1). Potentielle WW aller erfassten AM mit CMT wurden in drei WW-Datenbanken (Lexi-Interact®, Drugdex® und Stockley's®) und der aktuellen Fachinformation geprüft, bewertet und zu einer Information für den Arzt verarbeitet (second look einer zweiten Apothekerin). Bei fehlenden AM wurde zusätzlich mediQ® abgefragt. Die klinische Relevanz der potentiellen WW wurde mittels Lexi-Interact® (A-D,X) identifiziert und ausgewertet. Für jeden Patienten wurde ein individuelles Risikoprofil (Abb.2) erstellt, das in seiner Transplant-Akte hinterlegt wird. Unbedenklichkeitserklärung der Ethikkommission lag vor.

## Ergebnisse

Die Patienten (n=136, mittleres Alter 51 ± 13 Jahre) nahmen durchschnittlich 9,8 AM (range 2-22) ein, 95 % mehr als 5 AM (Tab. 1).

AM	Patienten
≥ 5	129 (95%)
≥ 10	59 (43%)
≥ 15	19 (14%)

Tab.1: AM-Anzahl (n,%) in der bestehenden Medikation

Für 225 verschiedene AM erfolgt ein WW-Check mit CMT. 19/136 Patienten (14%) weisen klinisch-relevante WW (Score C, D, X) mit allen drei Immunsuppressiva auf, 53/136 (39%) mit zwei und 35/136 (26%) mit einem Immunsuppressivum. Zu vermeidende Kombinationen (X) traten bei den erfassten Patienten nur für Ciclosporin (37,3 %) und Tacrolimus (5,4 %) auf. (Abb. 1) Therapieänderung (D) und Therapieüberwachung (C) wurden für alle untersuchten Immunsuppressiva empfohlen (Abb. 1, Tab. 1).

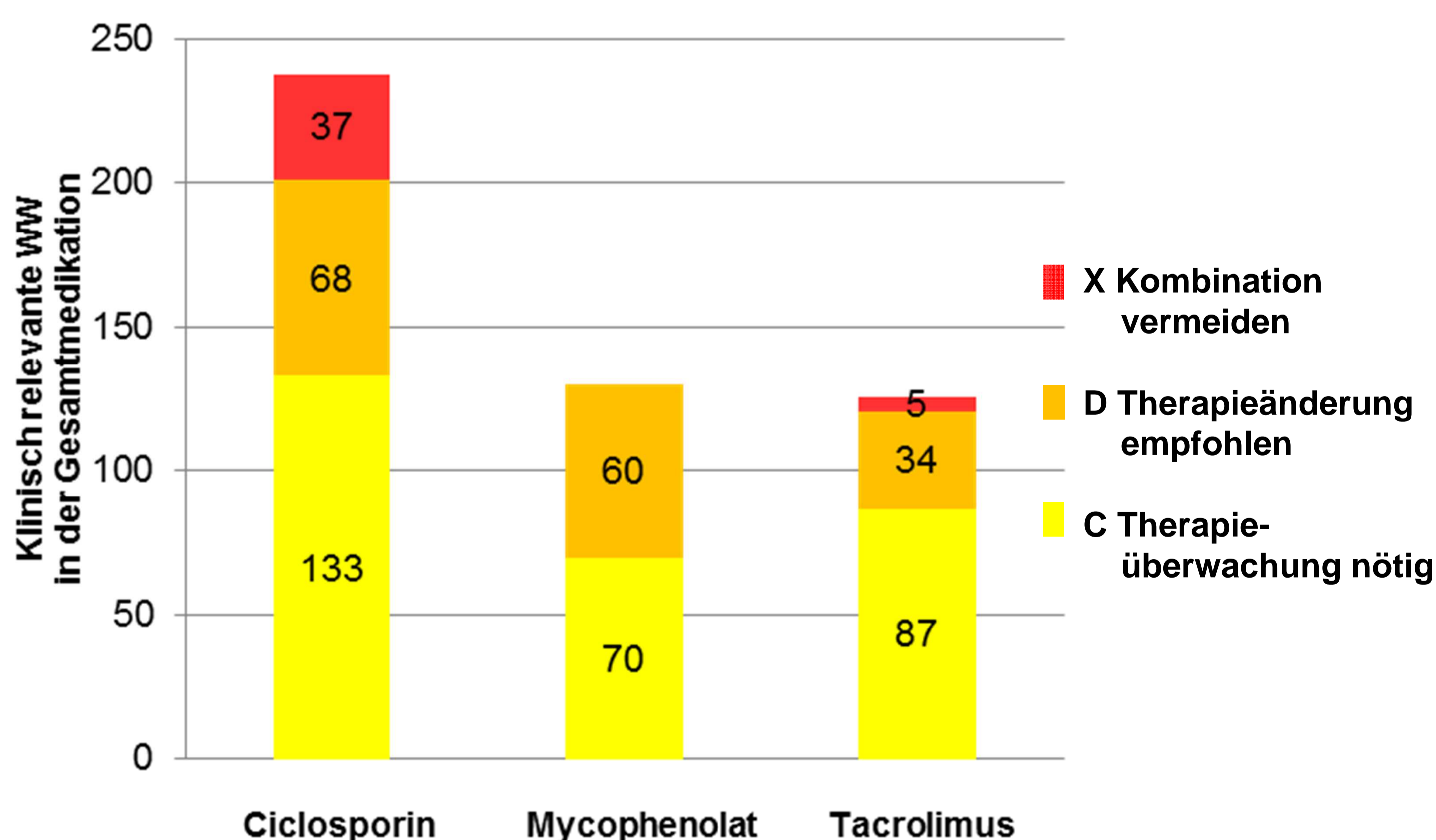


Abb.1: klinisch relevante WW der Gesamtmedikation im Patientenkollektiv (Lexi-Interact® Score ≥ C)

Ein hoher Anteil an AM der bestehenden Medikation weist klinisch relevante WW auf (Tab.2).

	C	D	X
Ciclosporin	61 (27%)	23 (10%)	3 (1%)
Mycophenolat	17 (8%)	14 (6%)	0 (0%)
Tacrolimus	24 (11%)	10 (4%)	4 (2%)

Tab. 2: AM-Anzahl (n,%) klinisch relevanter WW (Lexi-Interact® score ≥ C)

WW	Effekt und Bewertung
Ciclosporin (CIC) Simvastatin	X Anstieg der Simvastatin-Konz möglich. Studie an 19 NierenTx-Patienten: 8-facher Anstieg der Simvastatin-AUC. [LexiInteract] Fallberichte: Auftreten von Rhabdomyolysen, teilweise mit Todesfolge. [Stockley's, Drugdex] Erhöhung des Myopathie/Rhabdomyolyserisikos möglich. Monitoring auf Symptome einer Rhabdomyolyse. [Stockley's, LexiInteract, Drugdex] Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Rosuvastatin mit geringerem Wechselwirkungsrisiko. [Stockley's, LexiInteract]
Mycophenolat (MYC) Magnesiumcarbonat	D Verringerung der MYC-Konz aufgrund der Bildung von unlöslichen Komplexen mit Magnesium und/oder Aluminium möglich. [FI Cellcept®, Stand 07/2013, Stockley's, LexiInteract, Drugdex]. Studie an 12 NierenTx-Patienten: Verringerung der MYC-AUC um 37% und MYC-cmax um 25% bei einmaliger Applikation eines Magnesium-Aluminium-haltigen Antazidums. [FI Myfortic®, Stand 09/2012, Stockley's, Drugdex] Gleichzeitige Gabe vermeiden. Bei Koadministration 2-Stunden-Abstand zwischen MYC und Antazida-Einnahme einhalten. [Drugdex, LexiInteract] Monitoring der MYC-Konz empfohlen. [Stockley's, LexiInteract] Intermittierender Einsatz von Magnesium-Aluminiumhaltige Antazida bei gelegentlich auftretender Dyspepsie möglich. [FI Myfortic®, Stand 09/2012]
Tacrolimus (TAC) Carvedilol	C Anstieg der Carvedilol-Konz aufgrund P-Gp-Hemmung durch TAC möglich, damit erhöhtes Nebenwirkungsrisiko für Carvedilol durch Ansetzen oder Dosiserhöhung von TAC. Umgekehrt verminderte Wirkung von Carvedilol bei Absetzen oder Verringerung der Dosis von TAC möglich. [LexiInteract] Keine Wechselwirkungen bekannt. [Stockley's, Drugdex]

Abb.2: Auszug aus dem Risikoprofil

Wurde das WW-Risiko in den Datenbanken Stockley's® od. Drugdex® als klinisch relevant eingeschätzt (n=39, 6%) während in Lexi-Interact® ein Score A (keine WW) od. B (kein Handlungsbedarf) dokumentiert war, fand eine klinisch-pharmazeutische Bewertung der Datenlage statt. Erfasste freiverkäufliche AM wiesen keine WW mit CMT auf. Nahrungsergänzungsmittel wie z.B. Magnesium (WW D/Mycophenolat) sowie Grapefruitsaft (WW-Score D/Ciclosporin, X/Tacrolimus) wurden erfasst. Diese Informationen wurden in die Risikoprofile integriert.

## Schlussfolgerung

Der Therapiebeginn mit CMT birgt ein hohes Risiko für WW mit der bestehenden Medikation von NTx-Patienten. Ein patientenindividuelles WW-Risikoprofil durch einen Apotheker kann die Arzneimitteltherapiesicherheit nach einer NTx erhöhen. Weitere Immunsuppressiva sollten hinsichtlich WW mit bestehender Medikation untersucht sowie empfohlene Therapieänderungen und Therapieüberwachungen evidenzbasiert konkretisiert werden.