



Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ingolf Cascorbi

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

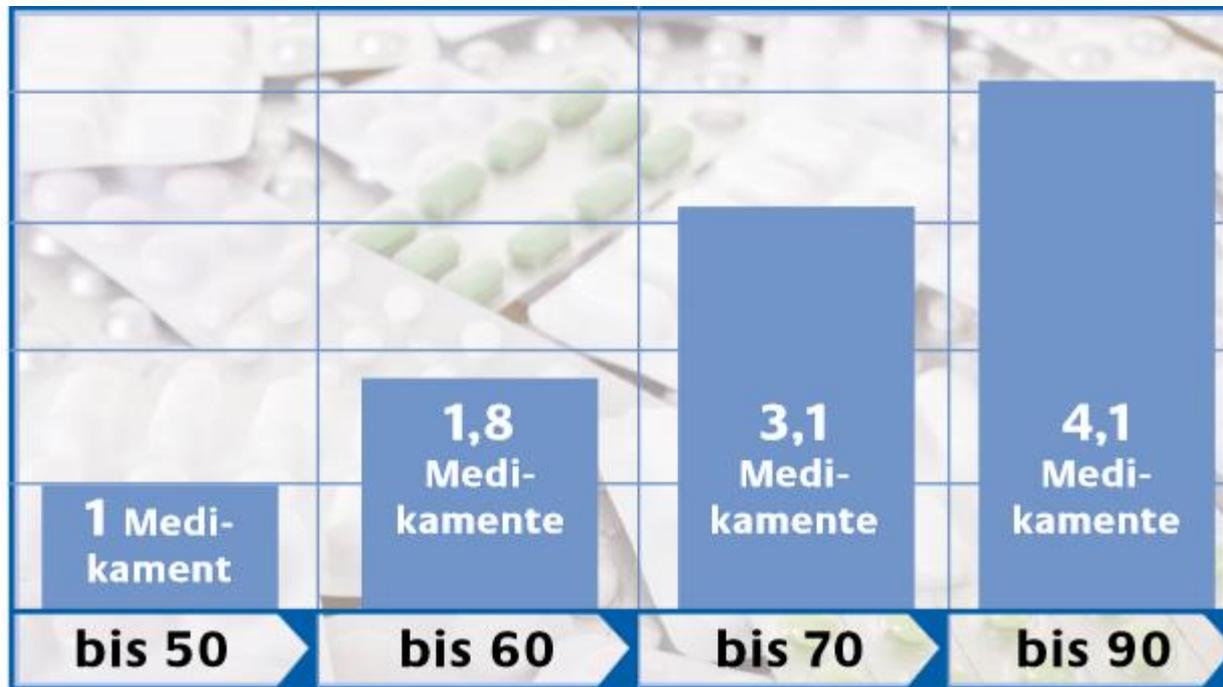
Rostock, 8. November 2017

Darstellung von Interessenkonflikten

Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit.

Der Referent versichert, dass in Bezug auf den Inhalt des folgenden Vortrags keine Interessenkonflikte bestehen, die sich aus einem Beschäftigungsverhältnis, einer Beratertätigkeit oder Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Vorträge oder andere Tätigkeiten ergeben.

Die Zahl der eingenommenen Medikamente steigt mit jedem Lebensjahrzehnt



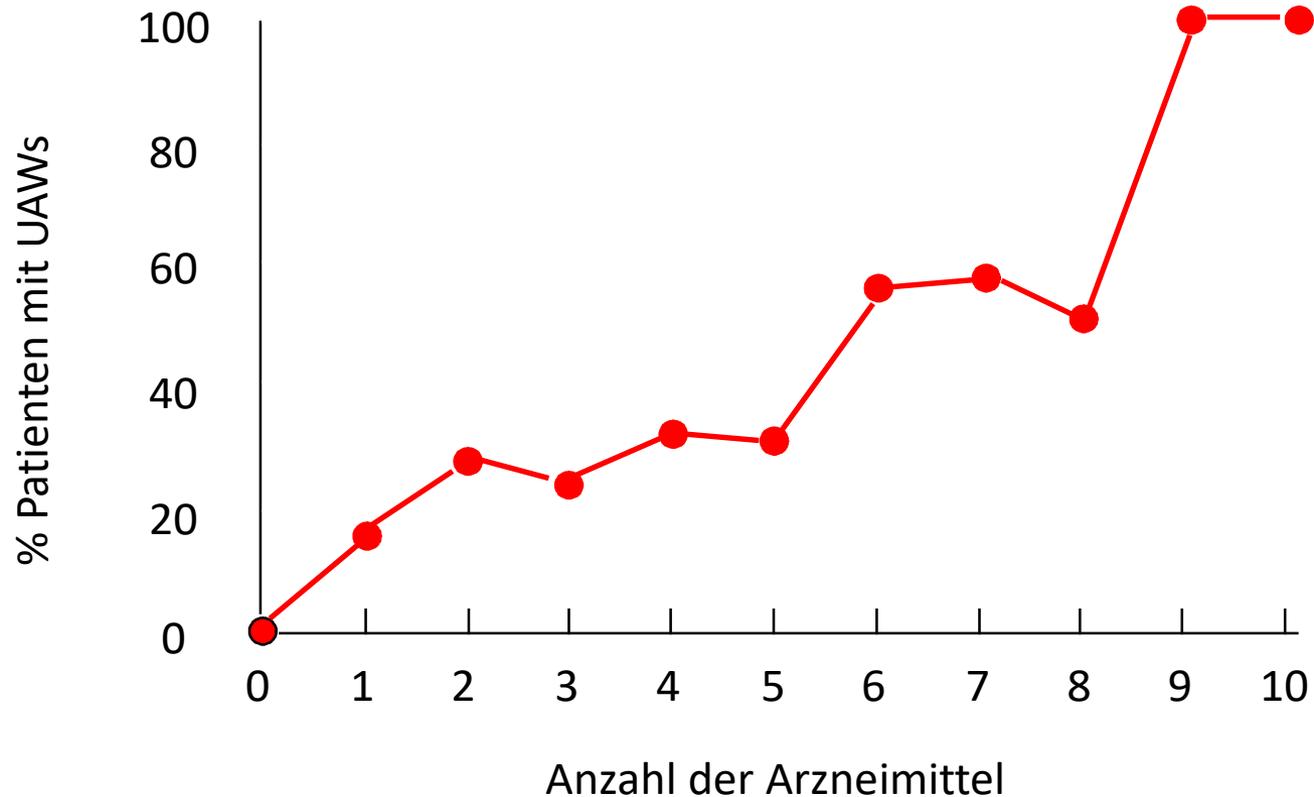
Arzneimittelnebenwirkungen als Ursache der Hospitalisierung

Metaanalyse von 39 ausgewählten prospektiven Studien in den USA in den Jahren 1966 – 1996

Lazarou et al., JAMA 1998: 279, 1200-1205

- Häufigkeit schwerer Arzneimittel-Nebenwirkungen 6,7 %
- Tödliche Ereignisse 0,32% (106.000 patients)

Häufigkeit von UAWs in Abhängigkeit der Anzahl der verordneten Arzneimittel



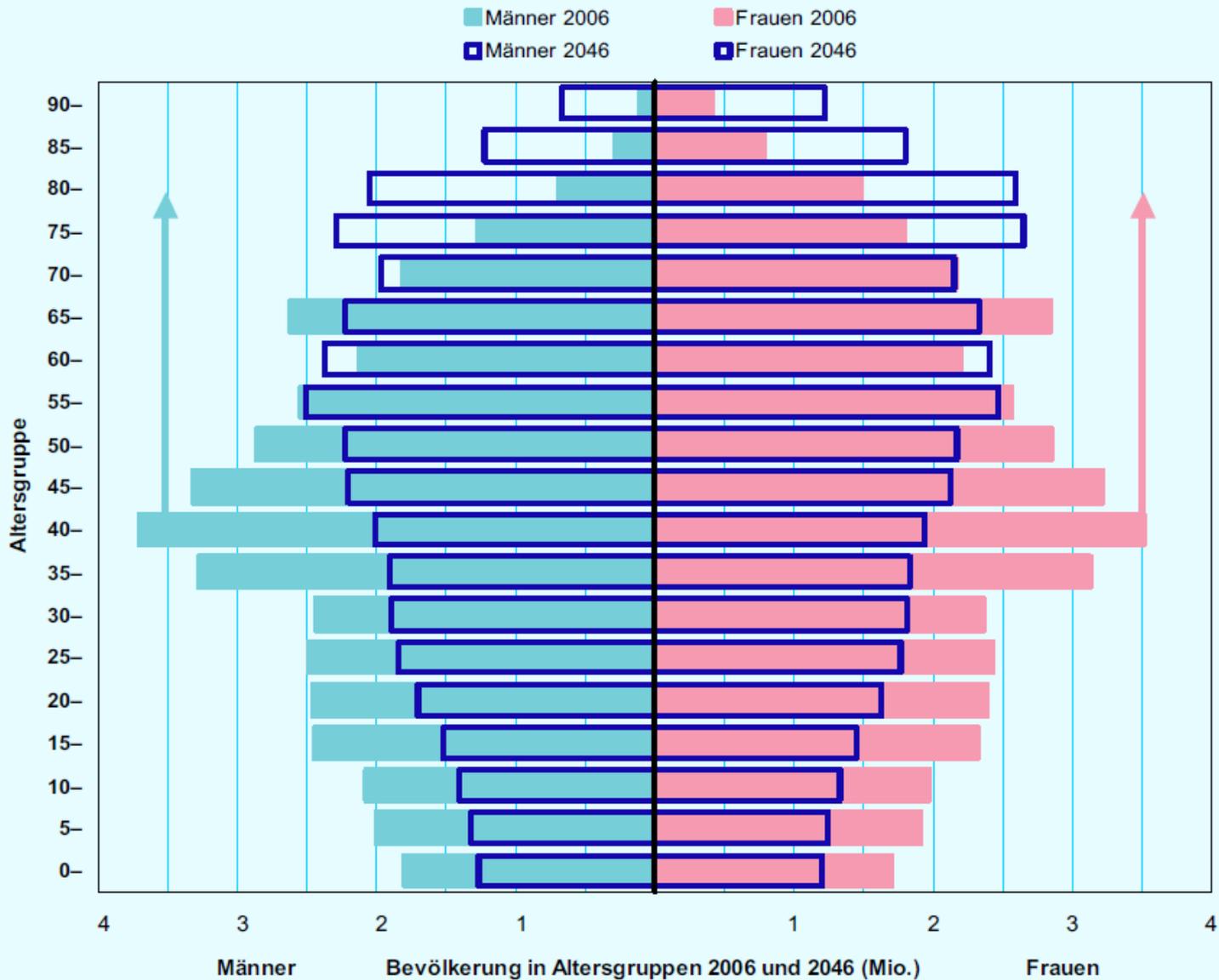
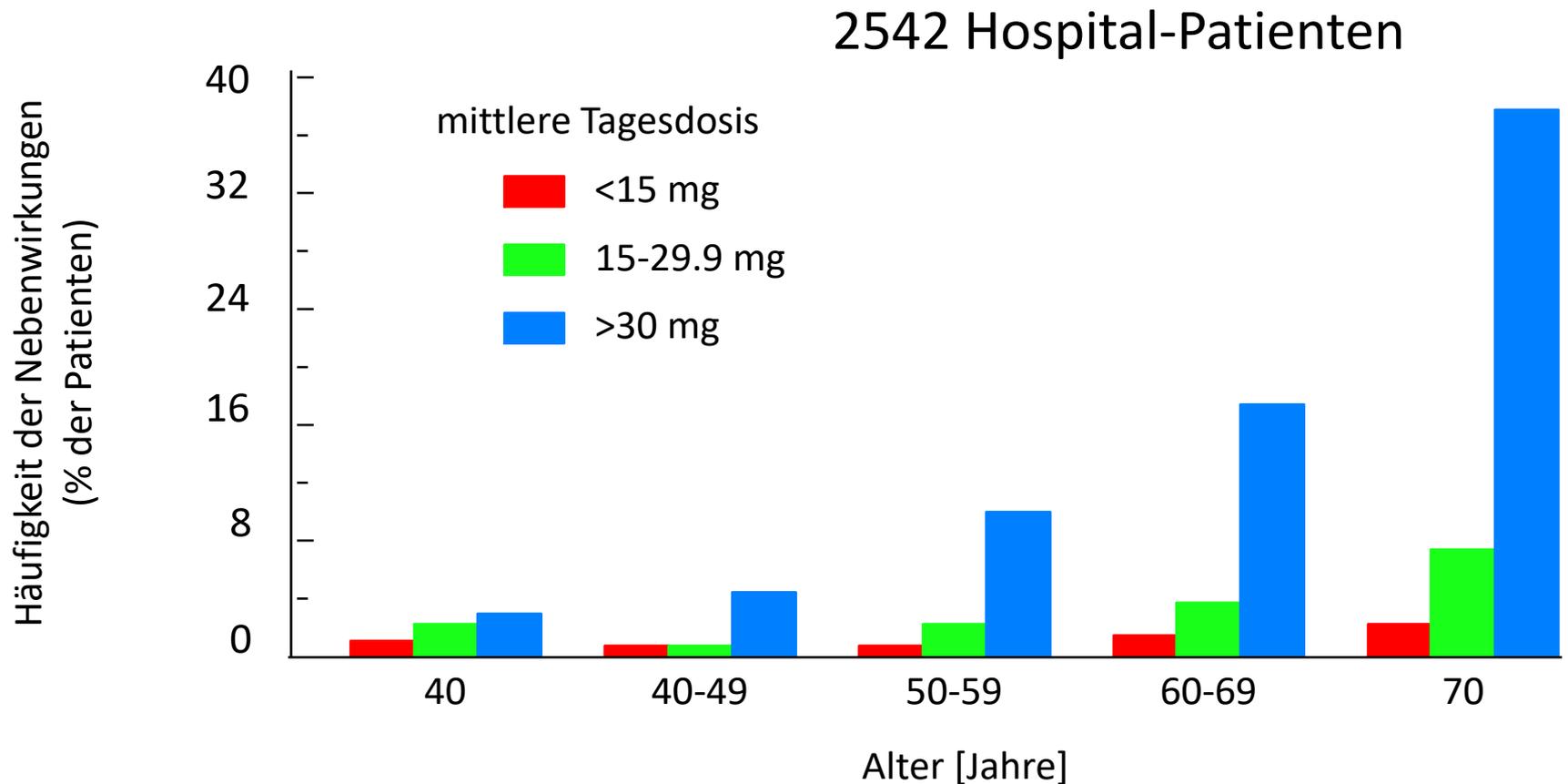
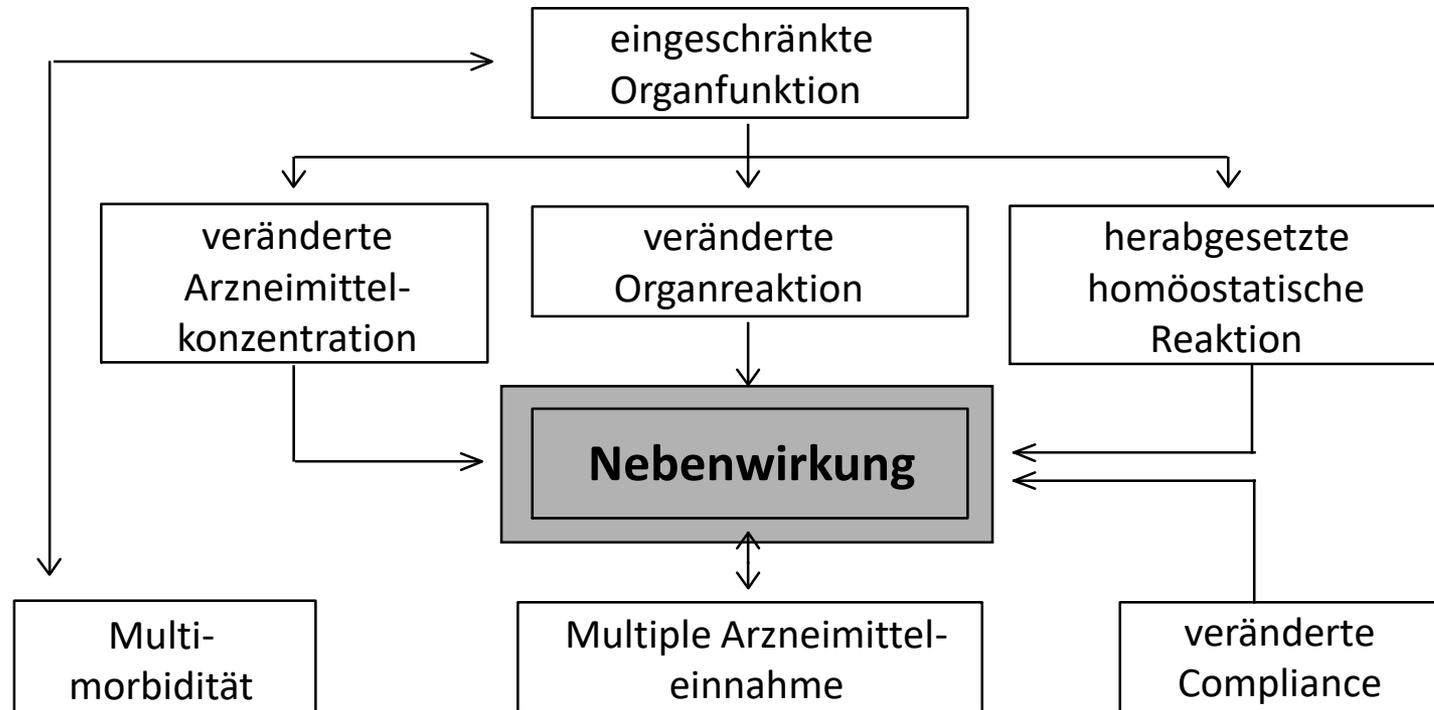


Abbildung 3 (Darstellung nach Ergebnissen von Modellrechnungen der 11. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 1-W1, Statistisches Bundesamt 2006)

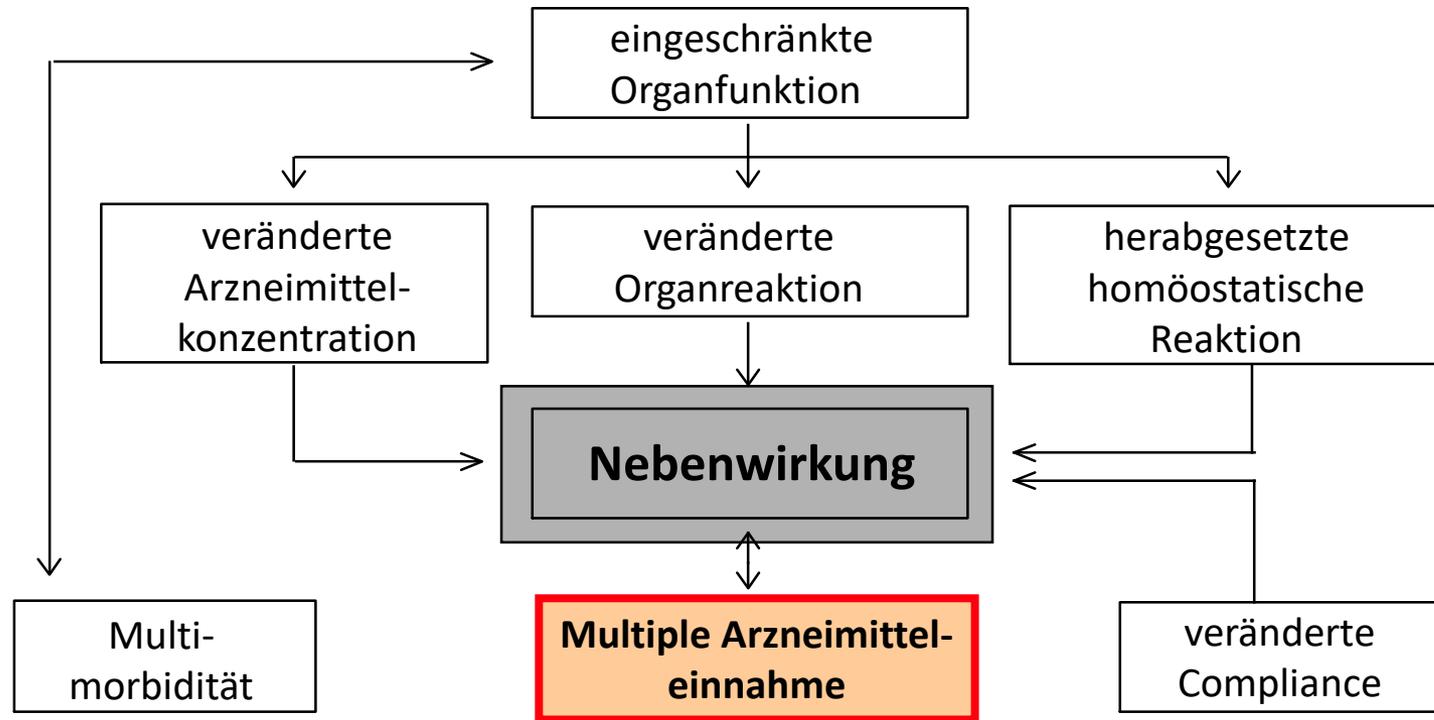
Einfluss des Alters und der mittleren Tagesdosis auf die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Flurazepam-Gabe



Faktoren, die für unerwartete Arzneimittelwirkungen beim älteren Menschen verantwortlich sind



Faktoren, die für unerwartete Arzneimittelwirkungen beim älteren Menschen verantwortlich sind



Arzneimittel-Interaktionen

Pharmakodynamisch:

Synergismus

Antagonismus

Enzyminduktion
Kompetition
Enzyminhibition

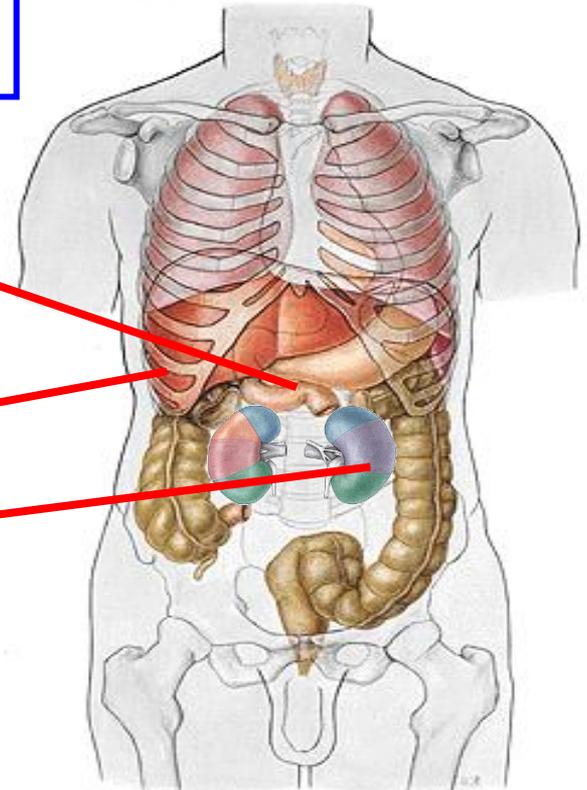
Pharmakokinetisch:

Resorption

Verteilung

Metabolismus

Elimination



Im Sprachgebrauch leider meist:

Arzneimittel-Wechselwirkung = unerwünschtes Ereignis

***Cave:* Nutzen und UAW liegen oft dicht beieinander !!!**

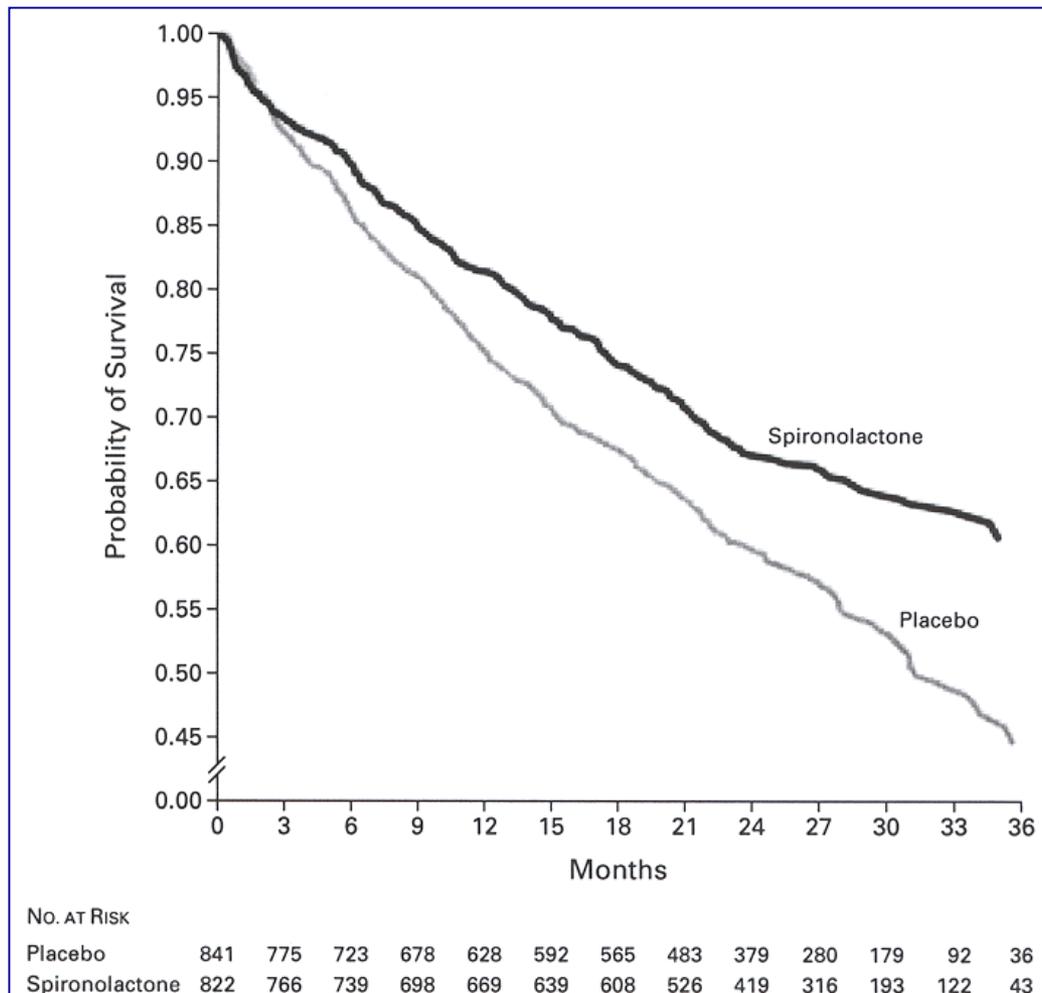


Ärztliche Herausforderung

- Sicherheit durch Nutzen-Risikoabwägung -

ACE-Hemmer + Spironolacton bei Herzinsuffizienz	erwünscht	zusätzlicher Prognosegewinn
	unerwünscht	Hyperkaliämie
Cephalosporin + Aminoglykosid + Amphotericin B bei Septikämie immunsupprimierter Patienten (z.B. durch Ciclosporin)	erwünscht	Abwendung von Tod und dauerhaften Schäden
	unerwünscht	Nephrotoxizität
ASS (100 mg) + Clopidogrel (75 mg) nach Myokardinfarkt	erwünscht	weniger Reinfarkte als nach ASS
	unerwünscht	3-4 fach erhöhtes Blutungsrisiko

Spironolacton bei Herzinsuffizienz NYHA III/IV (RALES)



N = 822

NYHA III und IV, EF \leq 35 %

zusätzlich zu ACE-Hemmer,
Diuretika, Digoxin

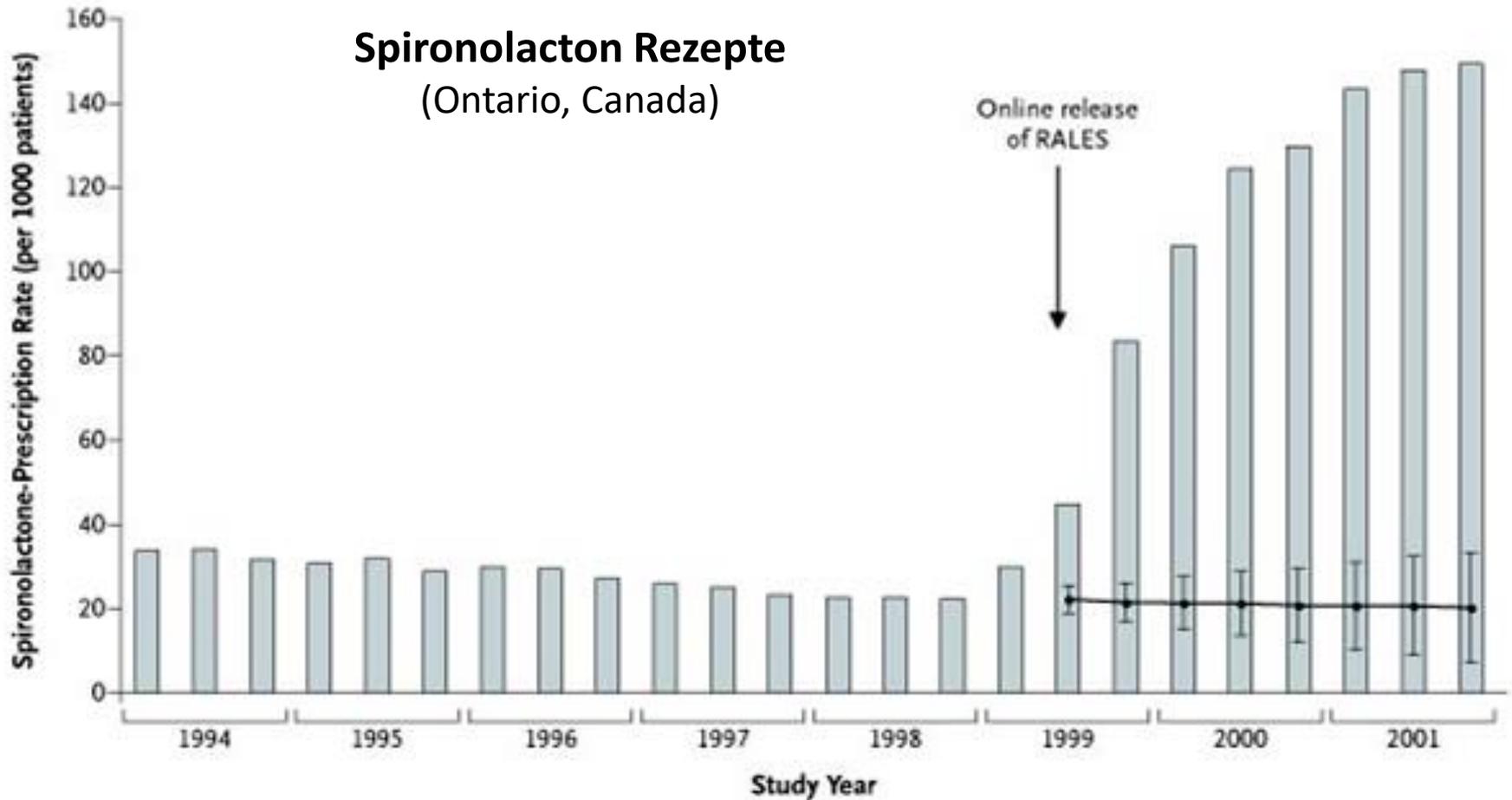
Gesamtmortalität

- Spironolacton 34.5 %
- Placebo 45.9 %

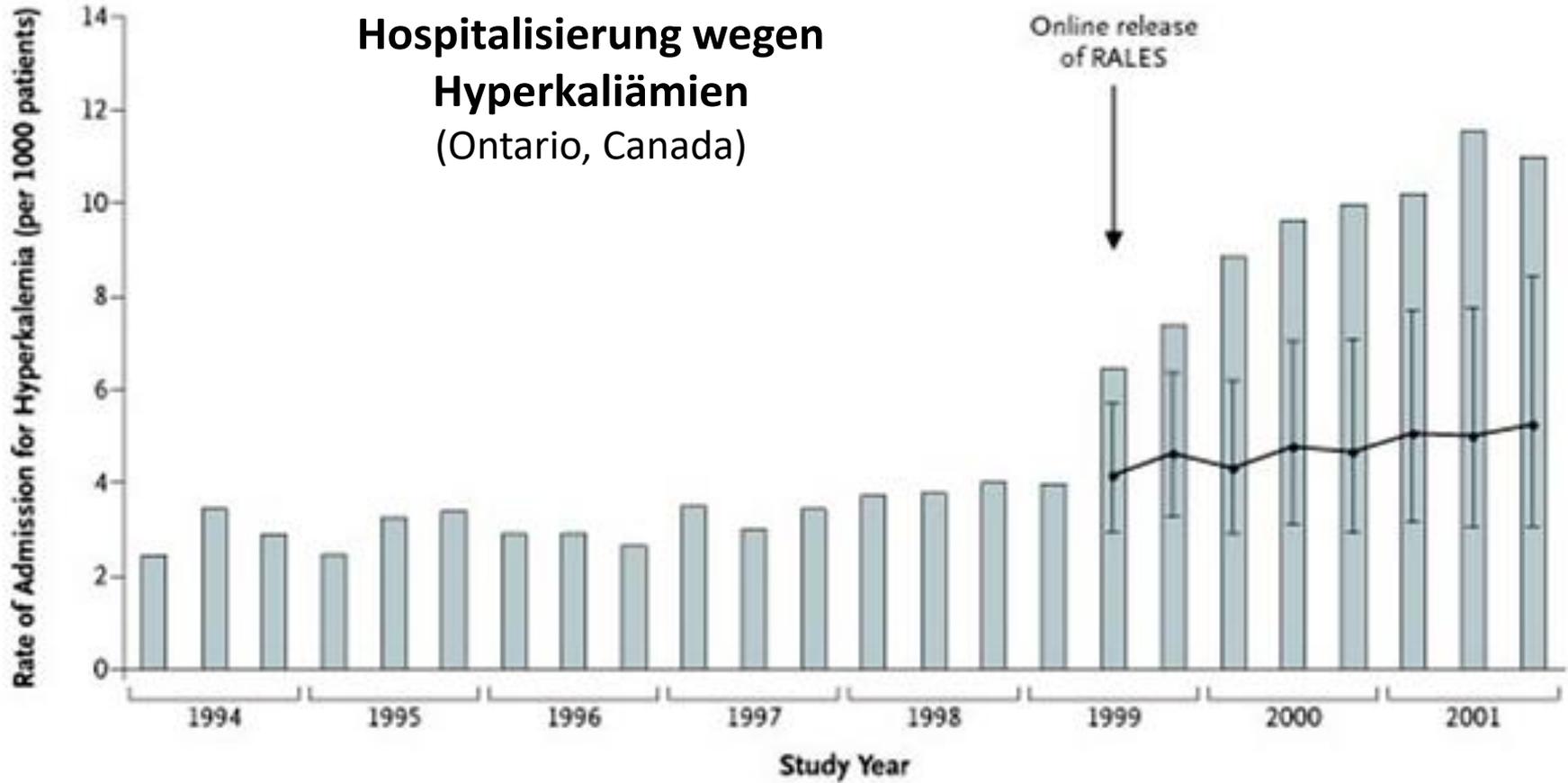
**signifikant geringe
Hospitalisierungsrate**



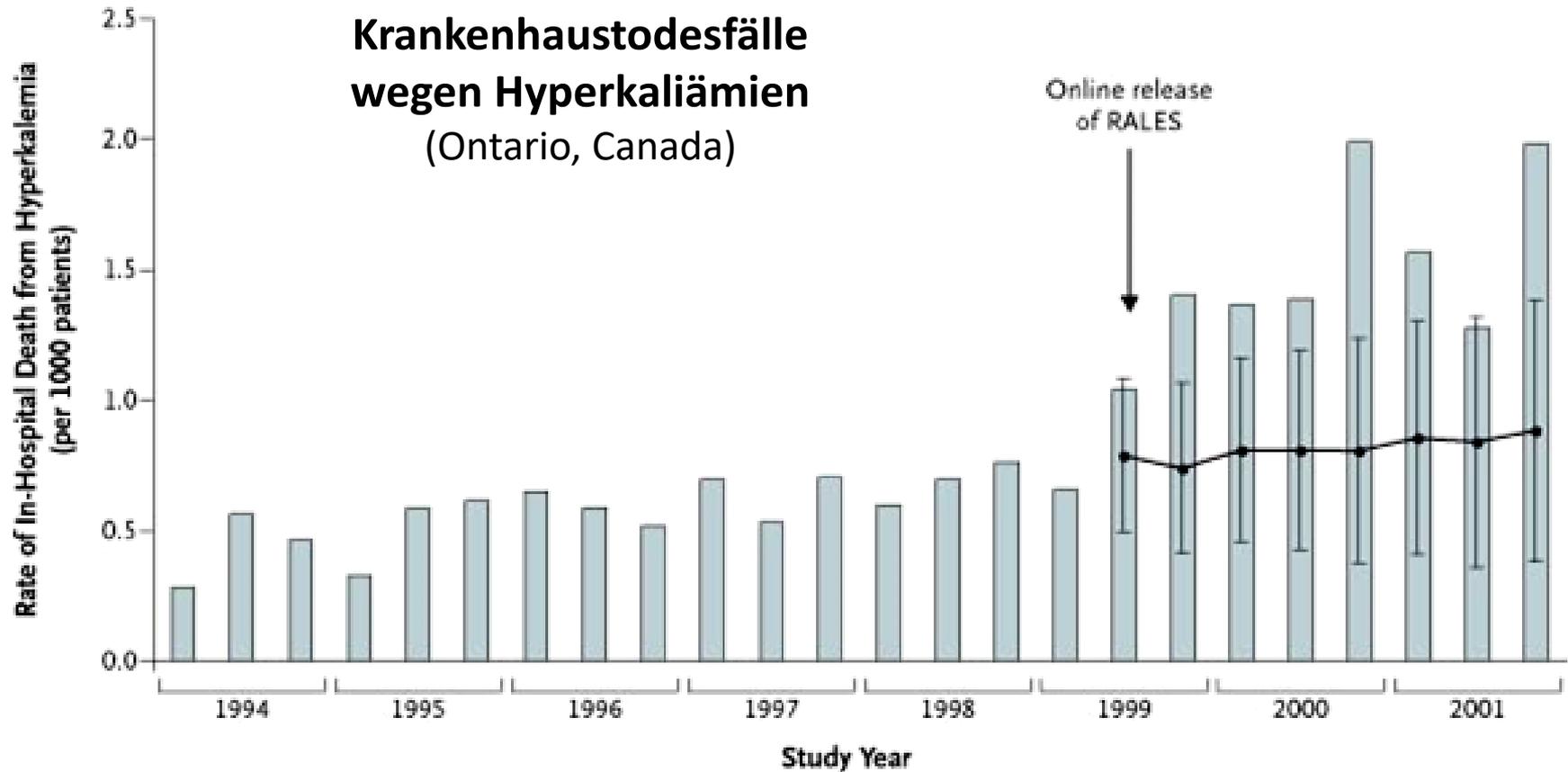
Beobachtete Probleme nach RALES



Beobachtete Probleme nach RALES

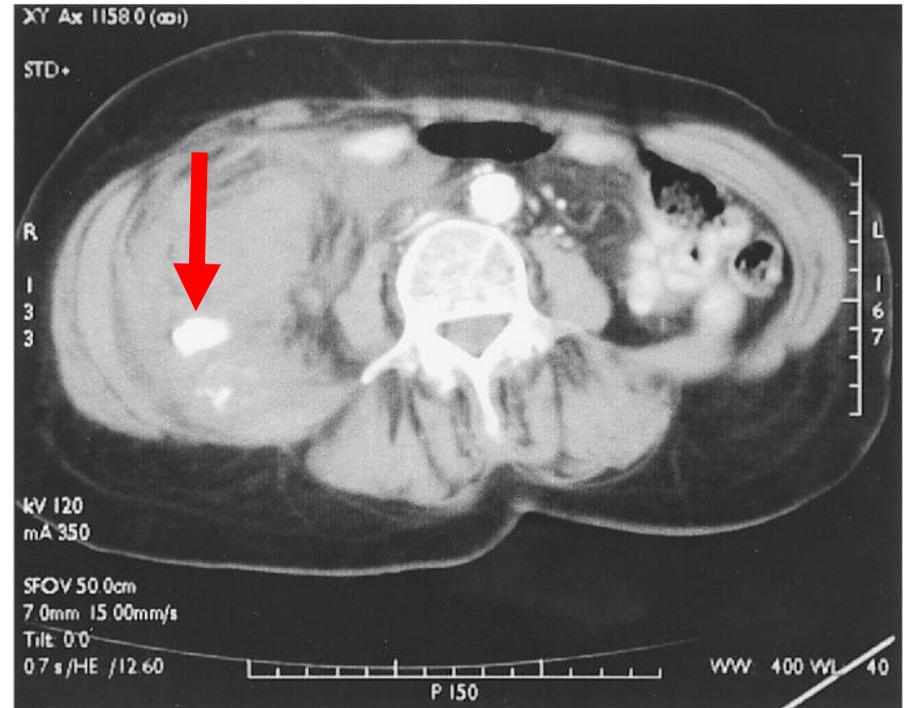
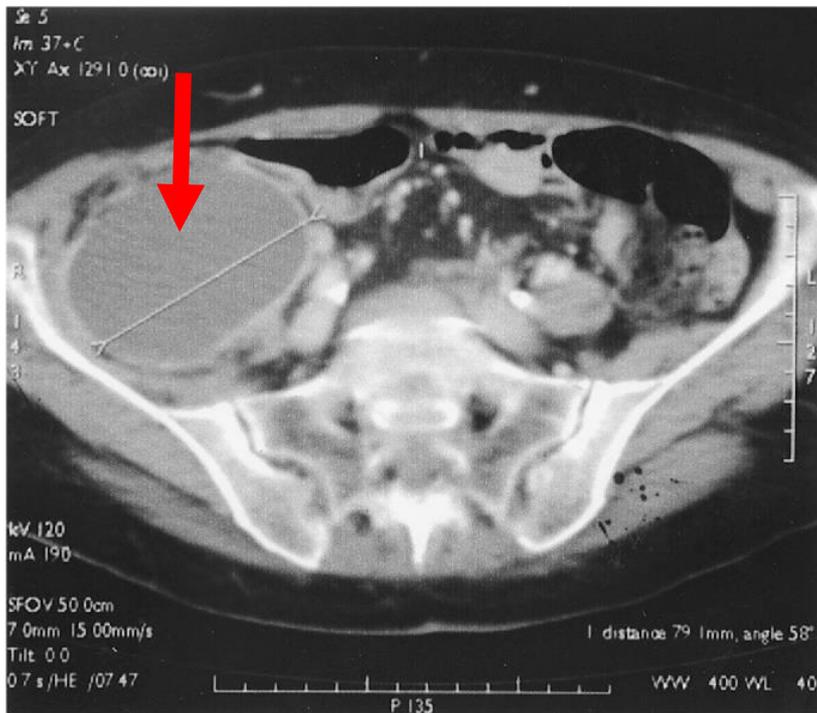


Beobachtete Probleme nach RALES



Fallbeispiel 1

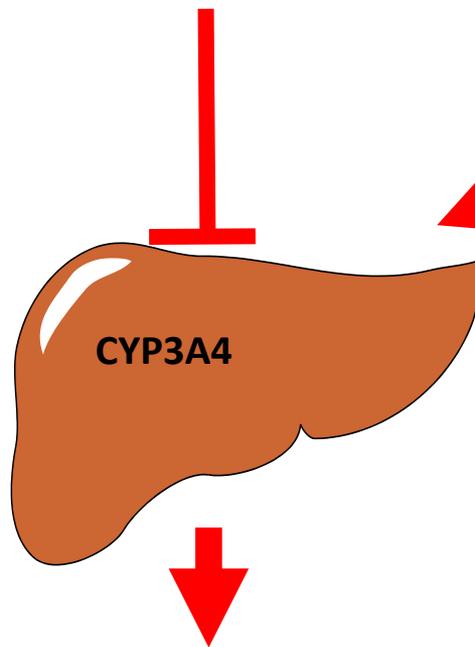
Interaktionen als Ursache einer retroperitonealen Blutung



Interaktion von Phenprocoumon mit Fluconazol

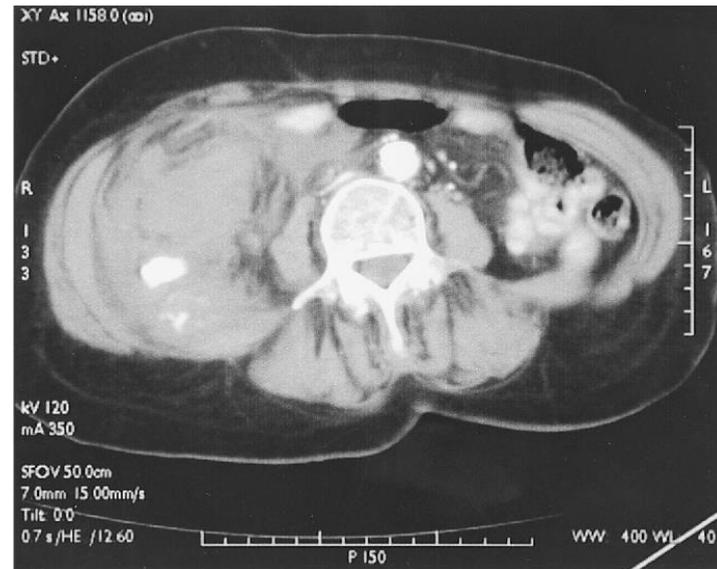
Fluconazol (z.B. Diflucan®)

Phenprocoumon (z.B. Marcumar®)

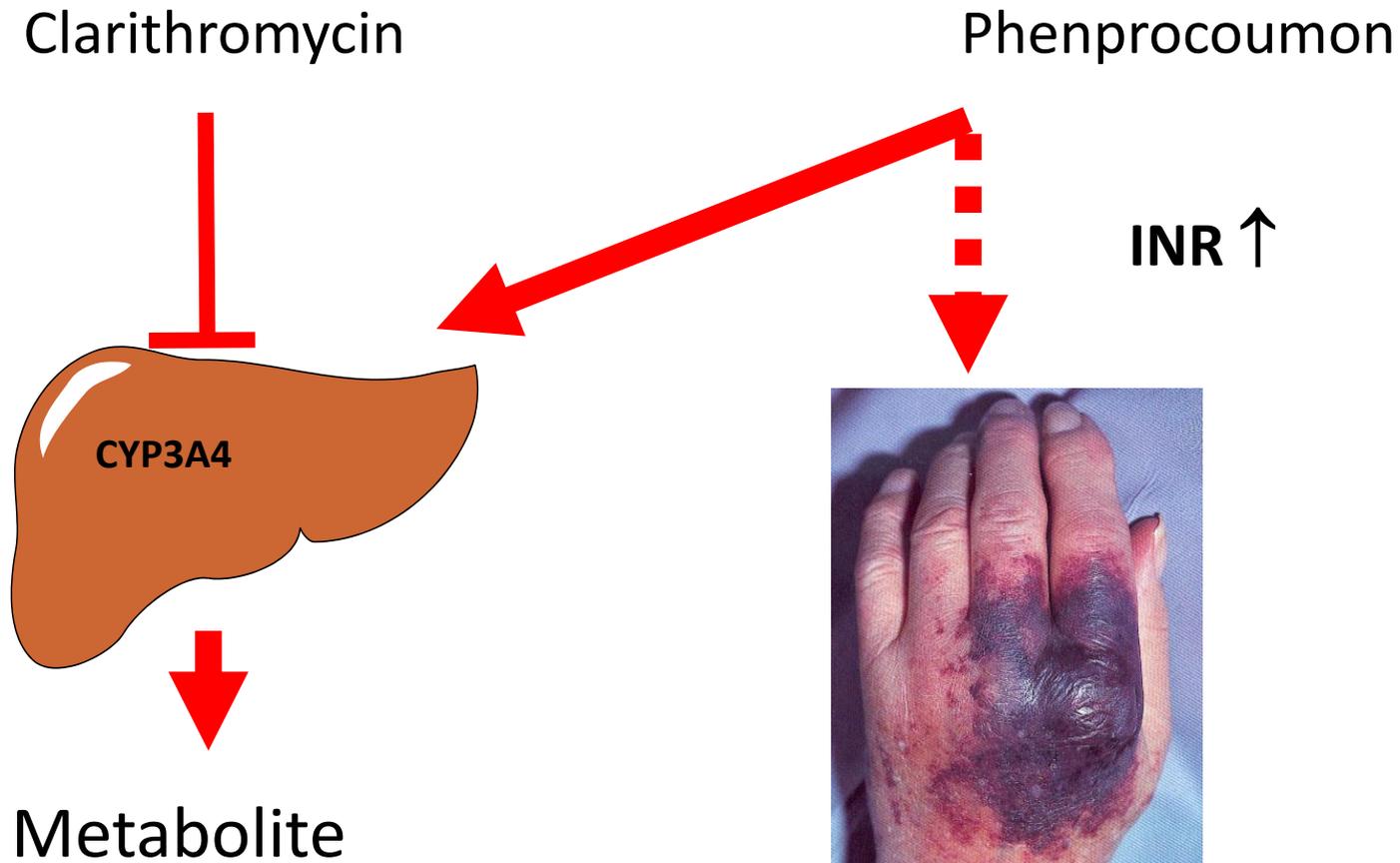


Metabolite

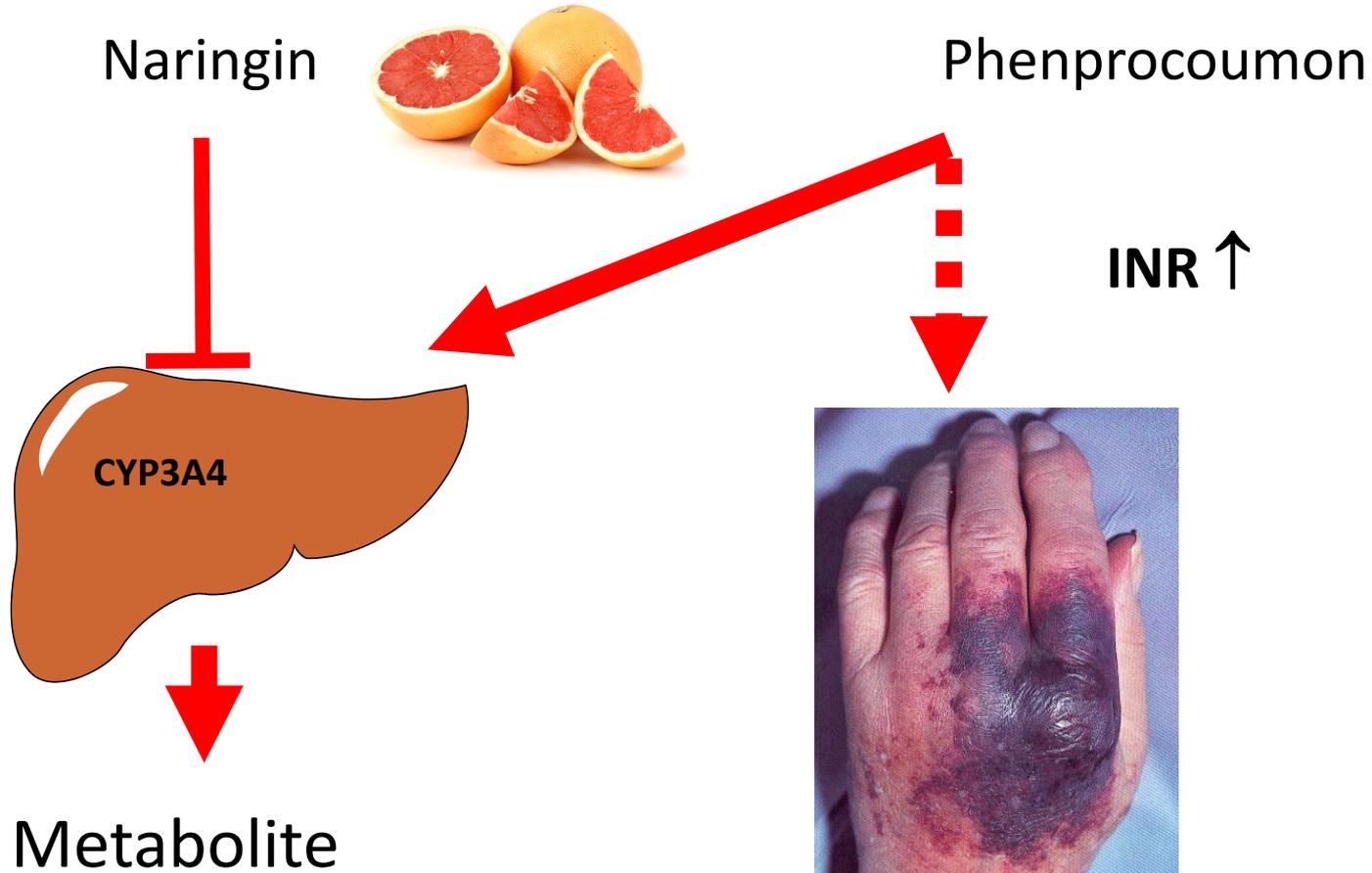
INR ↑



Mechanismus der Interaktion von Phenprocoumon mit Makroliden



Mechanismus der Interaktion von Phenprocoumon mit Naringin



Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study

Karin Wester,¹ Anna K. Jönsson,¹ Olav Spigset,^{2,3} Henrik Druid⁴ & Staffan Hägg¹

¹Division of Clinical Pharmacology, Linköping University, SE-581 85 Linköping, Sweden, ²Division of Clinical Pharmacology, St Olav University Hospital, NO-7006 Trondheim, Norway, ³Department of Laboratory Medicine, Children's and Women's Health, Norwegian University of Science and Technology, NO-7006 Trondheim, Norway and ⁴Department of Forensic Medicine, Karolinska Institute, SE-171 77 Stockholm, Sweden

WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

Correspondence

Anna K. Jönsson MMSc, Division of Clinical Pharmacology, Linköping University, SE-581 85 Linköping, Sweden.
Tel.: + 46 13 227420
Fax: + 46 13 104195
E-mail: anna.k.jonsson@lio.se

Keywords

adverse drug reactions, epidemiology, mortality, population based study

Received

24 July 2007

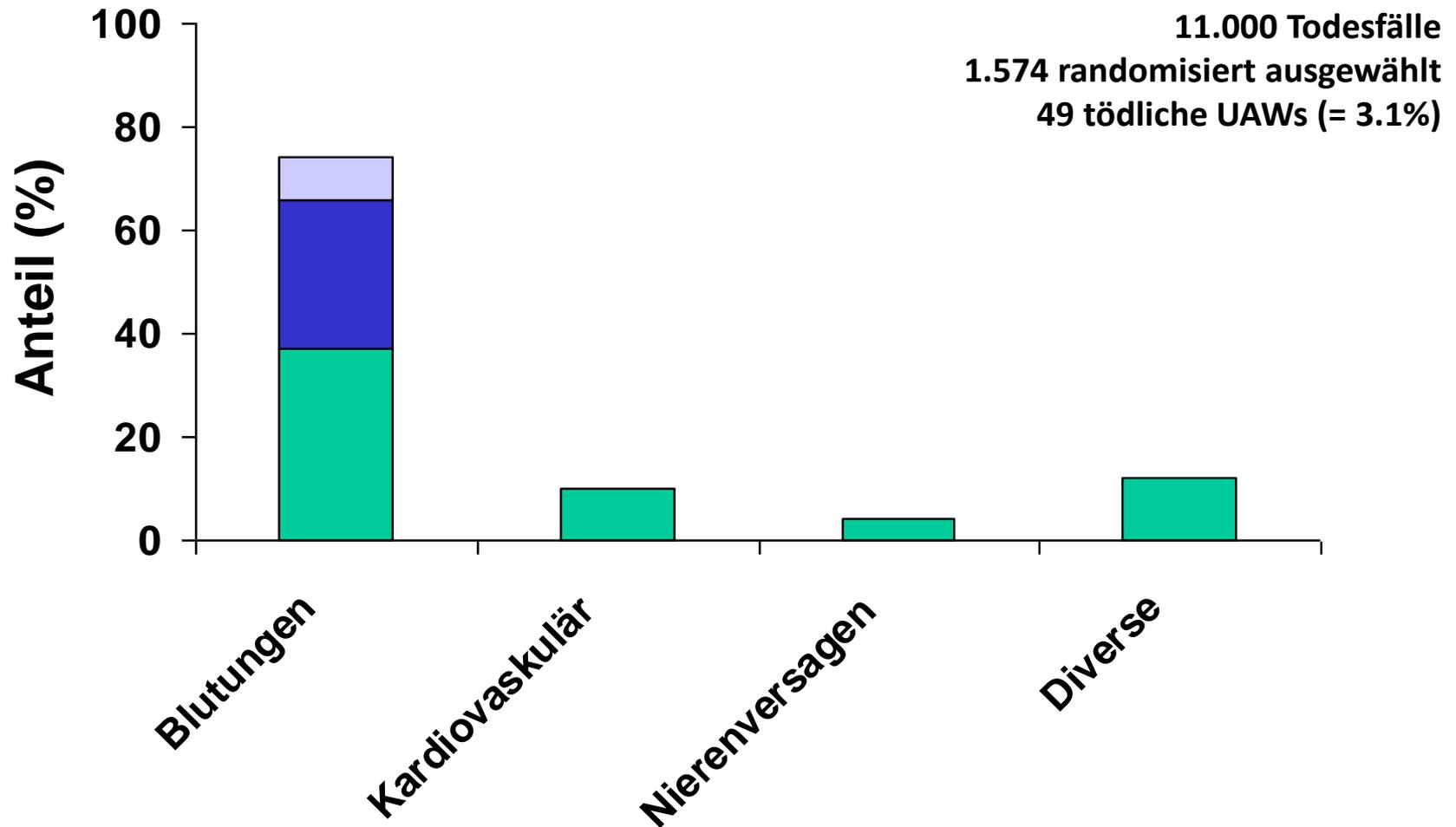
Accepted

28 September 2007

Published OnlineEarly

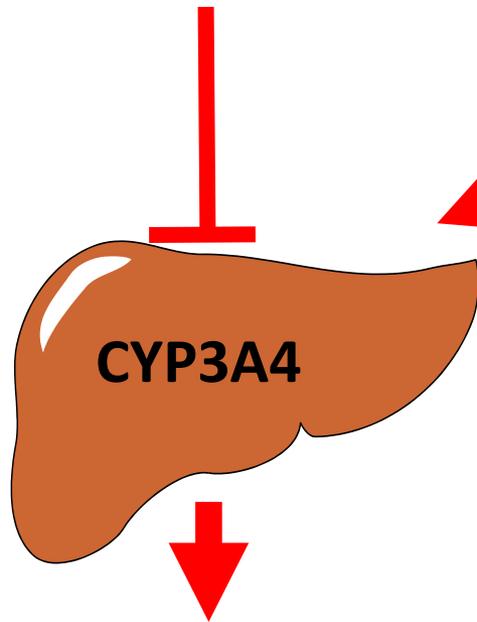
7 December 2007

Charakteristik der 49 fatalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen



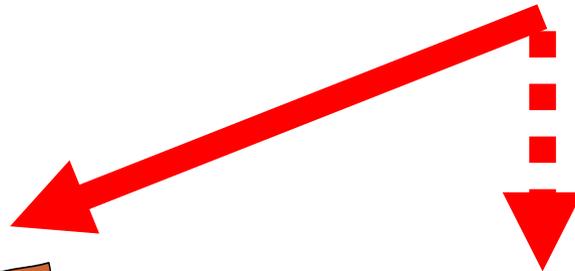
Interaktionen als Ursache eines vasodilatatorischen Schocks

Clarithromycin (z.B. Klacid®)



Metabolite

Nifedipin



Vasodilatation↓



Pharmakokinetische Interaktionen von Phenprocoumon

Wirkungsverstärkung:

- Hemmung der Metabolisierung durch CYP3A4-Inhibitoren
- Inhibitoren:
Azolantimykotika, Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin),
Verapamil, HIV-Protease-Inhibitoren, Naringin, Amiodaron



Pharmakokinetische Interaktionen von Phenprocoumon

Wirkungsabschwächung:

- Hemmung der enteralen Absorption durch Cholestyramin.
- Beschleunigung der Metabolisierung (Enzyminduktion von CYP3A4)
- Induktoren: Barbiturate, Carbamazepin, Rifampicin, Efavirenz, Enzalutamid, Johanniskraut,



Substrate der wichtigsten Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme des Arzneistoffwechsels

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5	
Clozapin Imipramin Mexiletin Naproxen Tacrin Theophyllin	NSAIDs Celecoxib Diclofenac Ibuprofen Naproxen Piroxicam Antidiabetika Glipizid Tolbutamid Angiotensin-Rezeptor-Blocker Irbesartan Losartan Diverse Cyclophosphamid Fluvastatin Phenytoin Sulfamethoxazol Torasemid Warfarin	Protonenpumpen-Hemmer Omeprazol Lansoprazol Diverse Amitriptylin Clomipramin Clopidogrel* Cyclophosphamid* Diazepam Phenytoin	Betablocker Metoprolol Propafenon Timolol Antidepressiva Amitriptylin Clomipramin Desipramin Duloxetine Imipramin Paroxetin Venlafaxin Antipsychotika Aripiprazol Haloperidol Risperidon Thioridazin Opioide Codein* Dextromethorphan Tramadol* Diverse Ondansetron Tamoxifen*	Makrolid-Antibiotika Clarithromycin Erythromycin Benzodiazepine Alprazolam Diazepam Midazolam Triazolam Kalziumkanalblocker Amlodipin Diltiazem Felodipin Nifedipin Nisoldipin Nitrendipin Verapamil Immunsuppressiva Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus HIV-Protease-Inhibitoren Indinavir Ritonavir Saquinavir	Statine Atorvastatin Lovastatin Simvastatin Gerinnungshemmer Apixaban Rivaroxaban Phenprocoumon Diverse Aripiprazol Buspiron Chinidin Chinin Ethinylestradiol Imatinib Sildenafil Tamoxifen Vincristin



Inhibitoren der wichtigsten Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme des Arzneistoffwechsels

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5
Inhibitoren				
Fluorchinolone Ciprofloxacin ++ Ofloxacin Levofloxacin Diverse Amiodaron Cimetidin + Fluvoxamin ++ Ticlopidin	Amiodaron + Fluconazol ++ Isoniazid	SSRIs Fluoxetin Fluvoxamin PPIs Lansoprazol + Omeprazol + Diverse Ketoconazol Ticlopidin	SSRIs Duloxetin + Fluoxetin ++ Paroxetin ++ Diverse Amiodaron Bupropion Cimetidin Chinidin ++ Chlorpheniramin Clomipramin Ritonavir	HIV-Protease-Inhibitoren Indinavir ++ Nelfinavir ++ Ritonavir ++ Makrolide Clarithromycin ++ Erythromycin + Azol-Antimykotika Fluconazol + Itraconazol + Ketoconazol ++ Voriconazol Diverse Aprepitant +, Amiodaron Cimetidin + Diltiazem Naringin + (in Zitrusfrüchten) Verapamil +



Induktoren der wichtigsten Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme des Arzneistoffwechsels

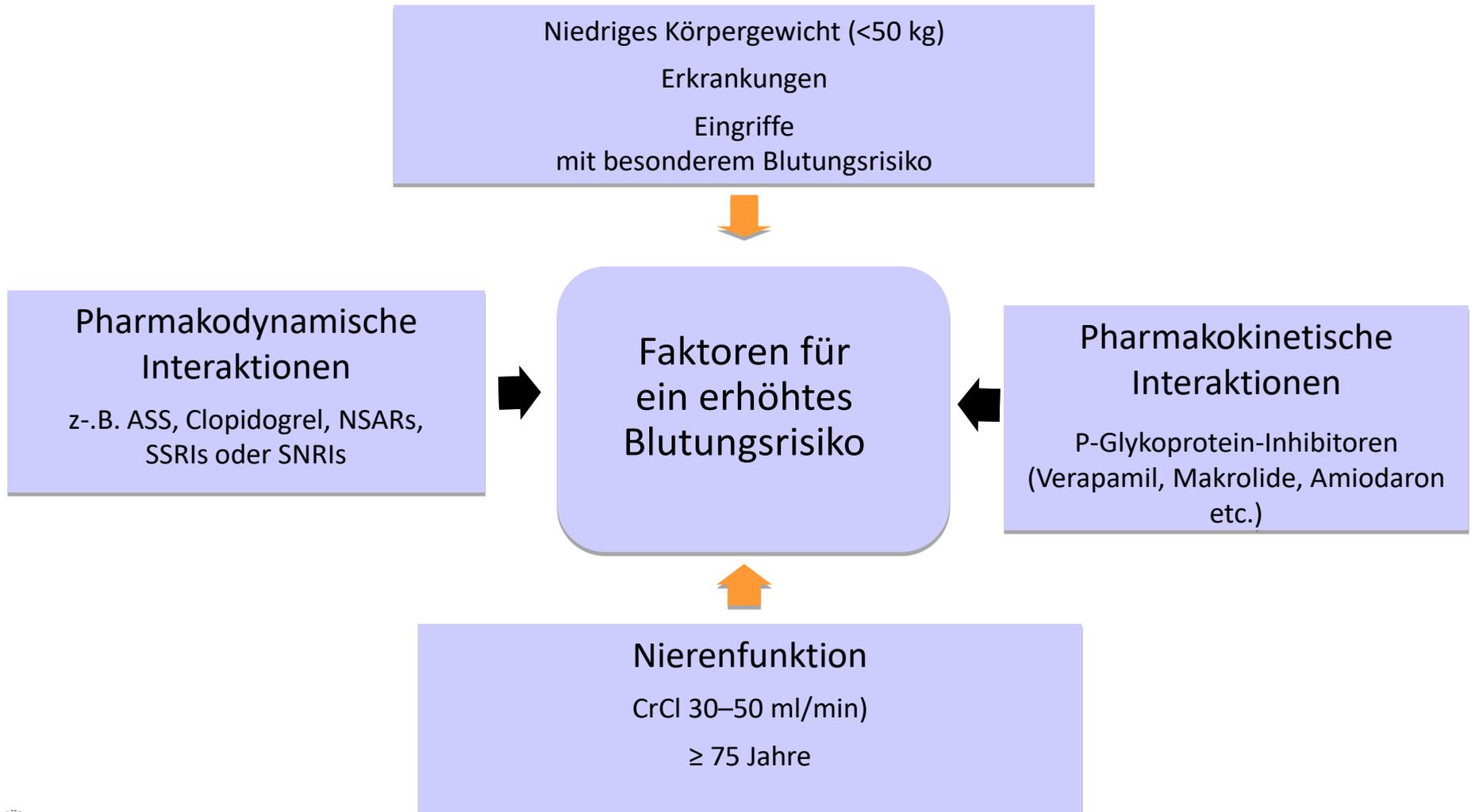
CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5
Induktoren				
Tabakrauch Omeprazol	Rifampicin			Carbamazepin (weniger Oxcarbazepin) Efavirenz Hyperforin (in Johanniskraut) Phenobarbital Phenytoin Rifampicin



**Sind NOACs
weniger
anfällig für Interaktionen?**



Faktoren für ein erhöhtes Blutungsrisiko von Dabigatran



Pharmakokinetik von Dabigatran

Bioverfügbarkeit 6,5%

cave: Öffnung der Hartkapsel erhöht die Bioverfügbarkeit um bis zu 75%

Halbwertszeit 14-18 h

Elimination: Überwiegend renal *cave* Niereninsuffizienz

Nierenfunktion (CrCl in ml/min)	Halbwertszeit (h)
≥80	ca. 13
≥ 50 bis <80	ca. 15
≥ 30 bis <50	ca. 18



Pharmakodynamische Interaktionen von Dabigatran

- Wegen des erhöhten Blutungsrisikos, ist die gleichzeitige Behandlung mit anderen Antikoagulanzen (Heparine, Vitamin K-Antagonisten, andere DOACs) kontraindiziert.
- Vorsicht bei Substanzen, die die Thrombozytenaggregation beeinflussen

Spezifisch:

- 81 mg bzw. 325 mg ASS: Erhöhung des Blutungsrisikos von 12% auf 18% bzw. 24%
- Keine Verlängerung der Blutungszeit in Kombination mit Clopidogrel, aber 30-40% Erhöhung der Dabigatran AUC und C_{\max}
- Daueranwendung von NSAIDs: Erhöhung des Blutungsrisikos um 50%

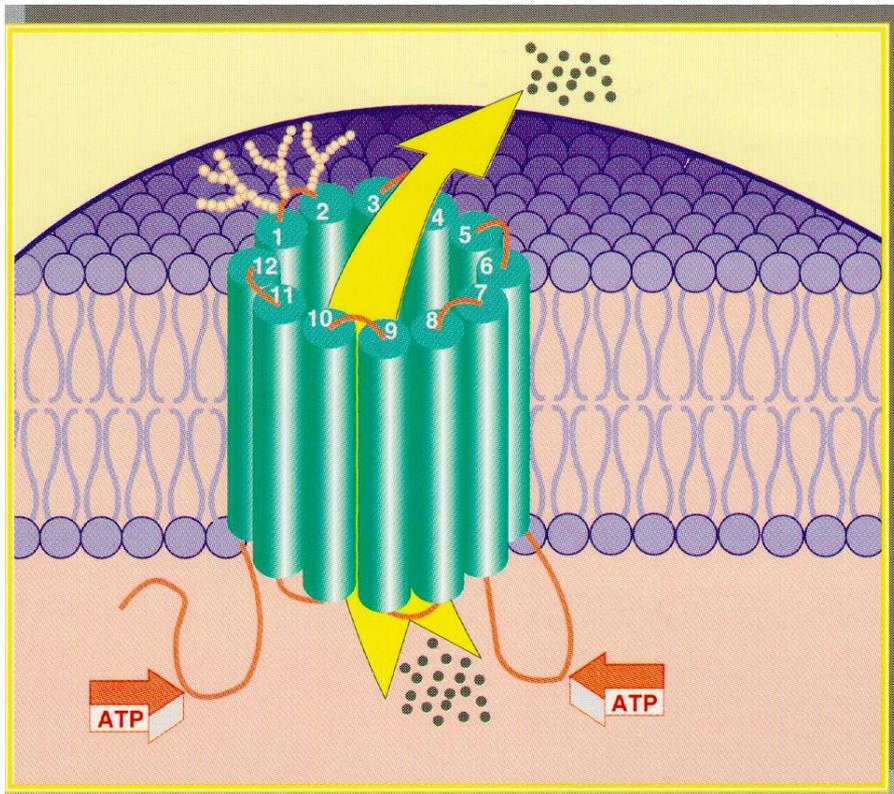


Pharmakokinetische Interaktionen von Dabigatran

Dabigatranetexilat ist ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein.



P-Glykoprotein (P-gp, MDR1)



Vorkommen

- Tumorzellen
- Intestinum
- Leber
- Blut/Hirnschranke
- Niere

Pharmakokinetische Interaktionen von Dabigatran

Dabigatranetexilat ist ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein.

Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von starken P-Glykoprotein-Hemmern

(Amiodaron, Dronedaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol und Clarithromycin)

Erhöhte Dabigatran-Plasmakonzentrationen:

Verapamil: Steigerung der AUC um 150% ➡ 50%-Dosisreduktion

Verapamil-retardiert: Steigerung der AUC um 70%

Clarithromycin: Steigerung der AUC um 100%



Pharmakokinetische Interaktionen von Dabigatran

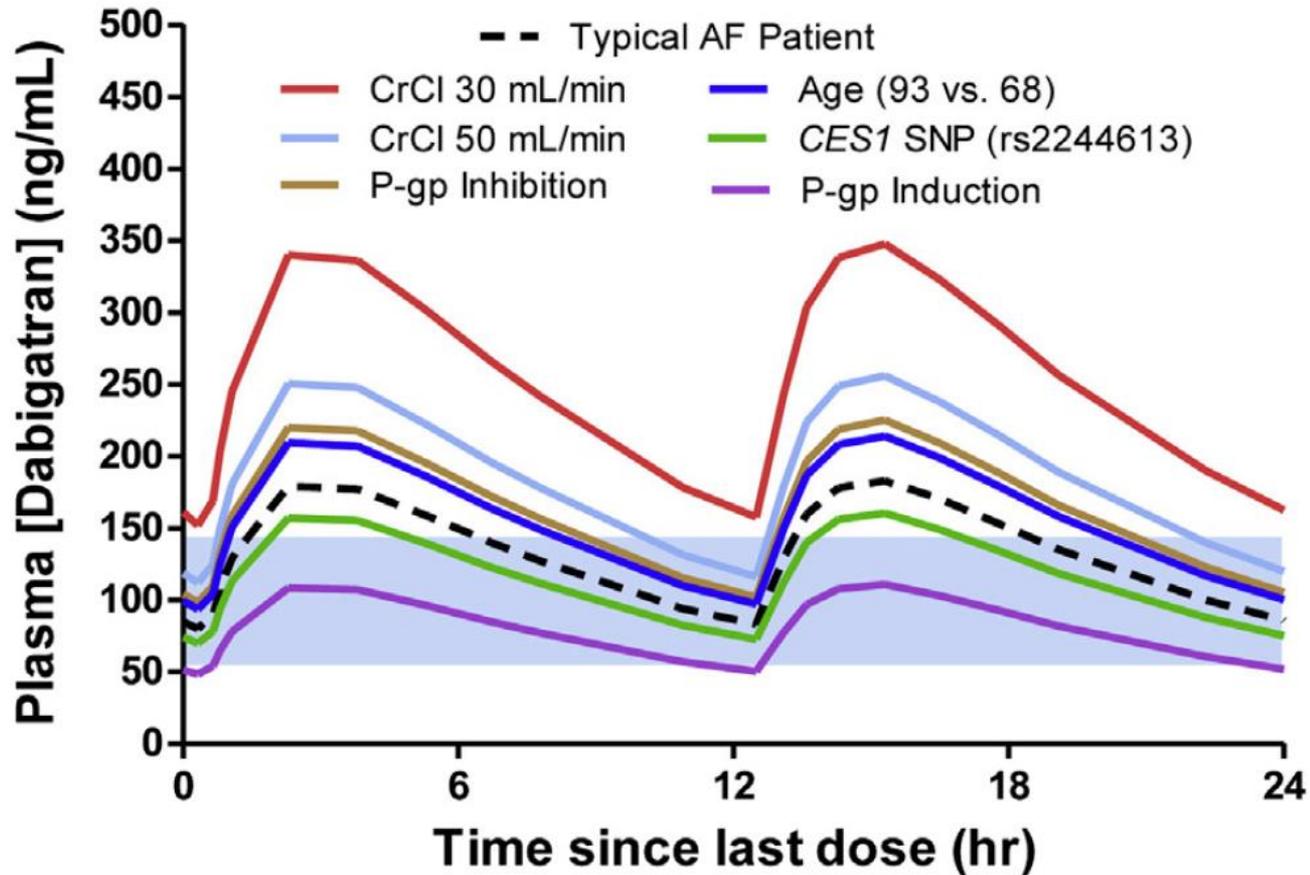
- Dabigatran plus P-Glykoprotein-Induktoren (wie Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Carbamazepin oder Phenytoin)
- Es ist ein verringerter Dabigatran-Plasmaspiegel zu erwarten.
- Dabigatran plus Rifampicin:
Eine Vordosierung mit Rifampicin (einmal täglich 600 mg über 7 Tage) verminderte den Gesamt-Peak (*C_{max}* ?) sowie die Gesamtexposition (*AUC*?) von Dabigatran um 65,5% bzw. 67%.

Konsequenz:

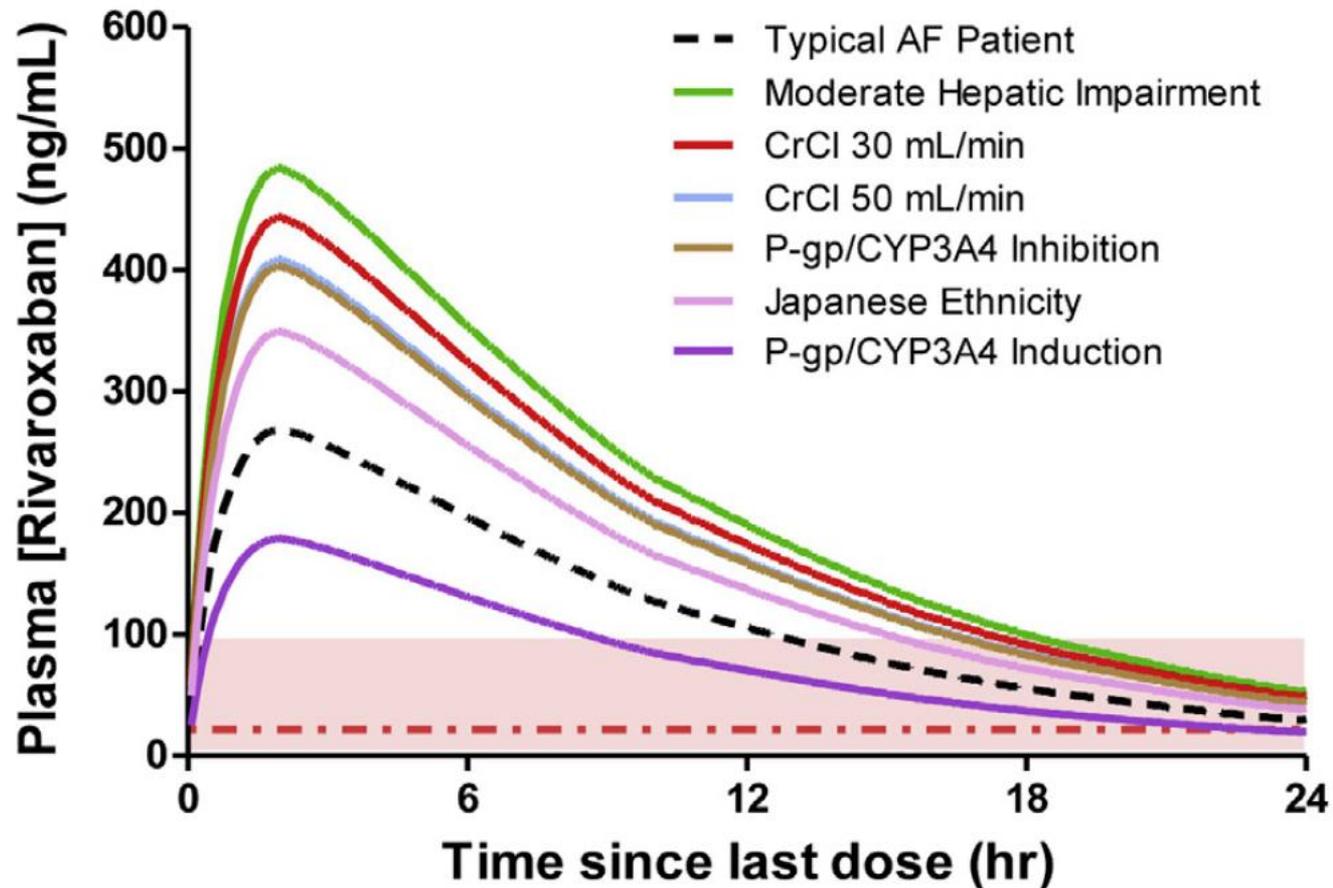
- **Die gleichzeitige Anwendung mit P-gp-Induktoren sollte vermieden werden.**



Einflussfaktoren auf die Kinetik von Dabigatran



Einflussfaktoren auf die Kinetik von Rivaroxaban



Arzneimittelinteraktionen von Antikoagulantien

Gruppe	Arzneistoff	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Calcium-Antagonisten	Verapamil	↑	-	-	↑
	Diltiazem	-	(↑)	-	-
Antiarrhythmika	Amiodarone	↑	-	-	↑
	Dronedaron	↑	-	-	↑
Azolantmykotika	Voriconazol		↑	↑	↑
	Itraconazol	↑	↑	↑	↑
Makrolidantibiotika	Erythromycin	↑	-	-	↑
	Clarithromycin	↑	-	-	↑
HIV Proteaseinhibitoren	Ritonavir	↑	↑	-	↑

Aikens et al. World J Orthop 2014;5:188-203
 Di Minno et al. Blood Rev 2017;31:193-203



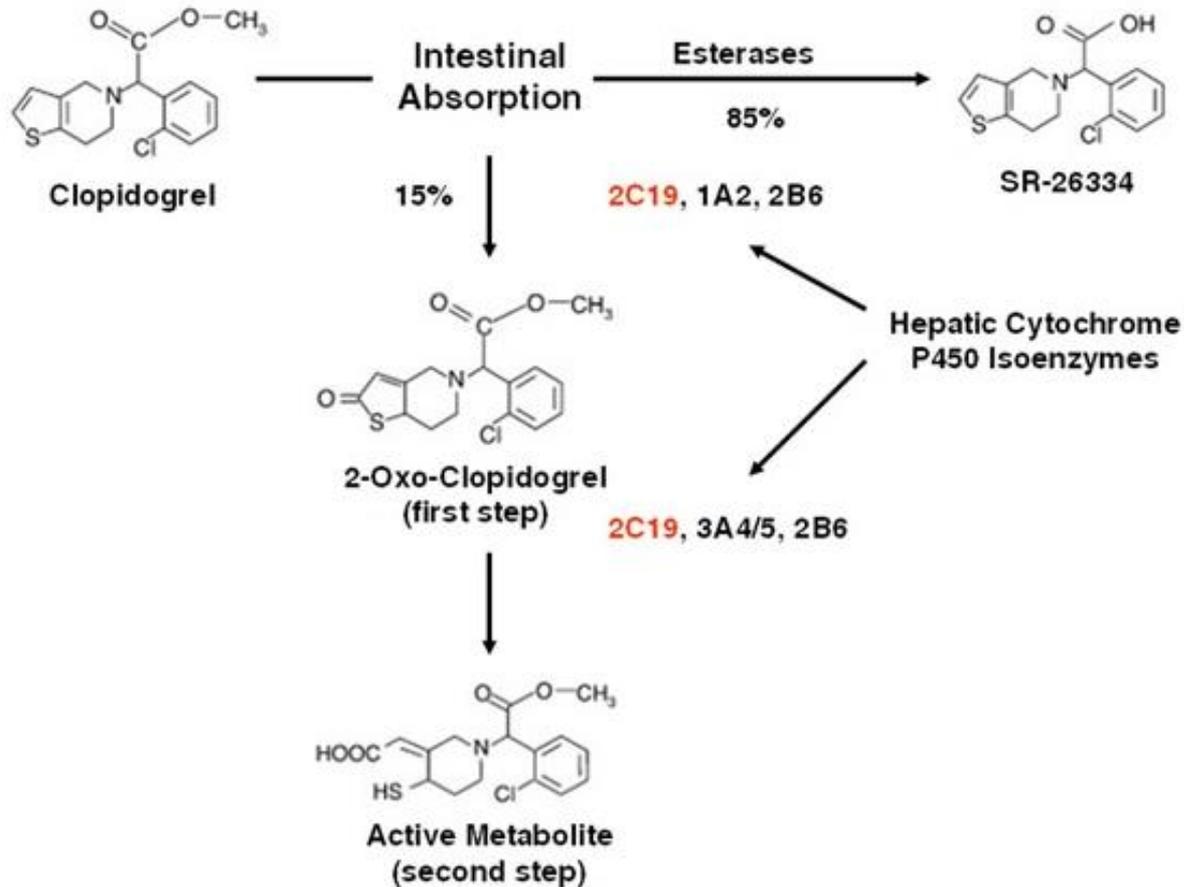
Arzneimittelinteraktionen von Antikoagulantien

	Pharmakokinetik		Pharmakodynamik		
	CYP3A4-Inhibitoren	P-Glykoprotein-Inhibitoren	ASS	P2Y ₁₂ -Inhibitoren	SSRI
Phenprocoumon	XX	X	X	X	(X)
Dabigatran	-	XX	X	X	(X)
Rivaroravan	X	X	X	X	(X)
Apixaban	X	X	X	X	(X)
Edoxaban	X	X	X	X	(X)



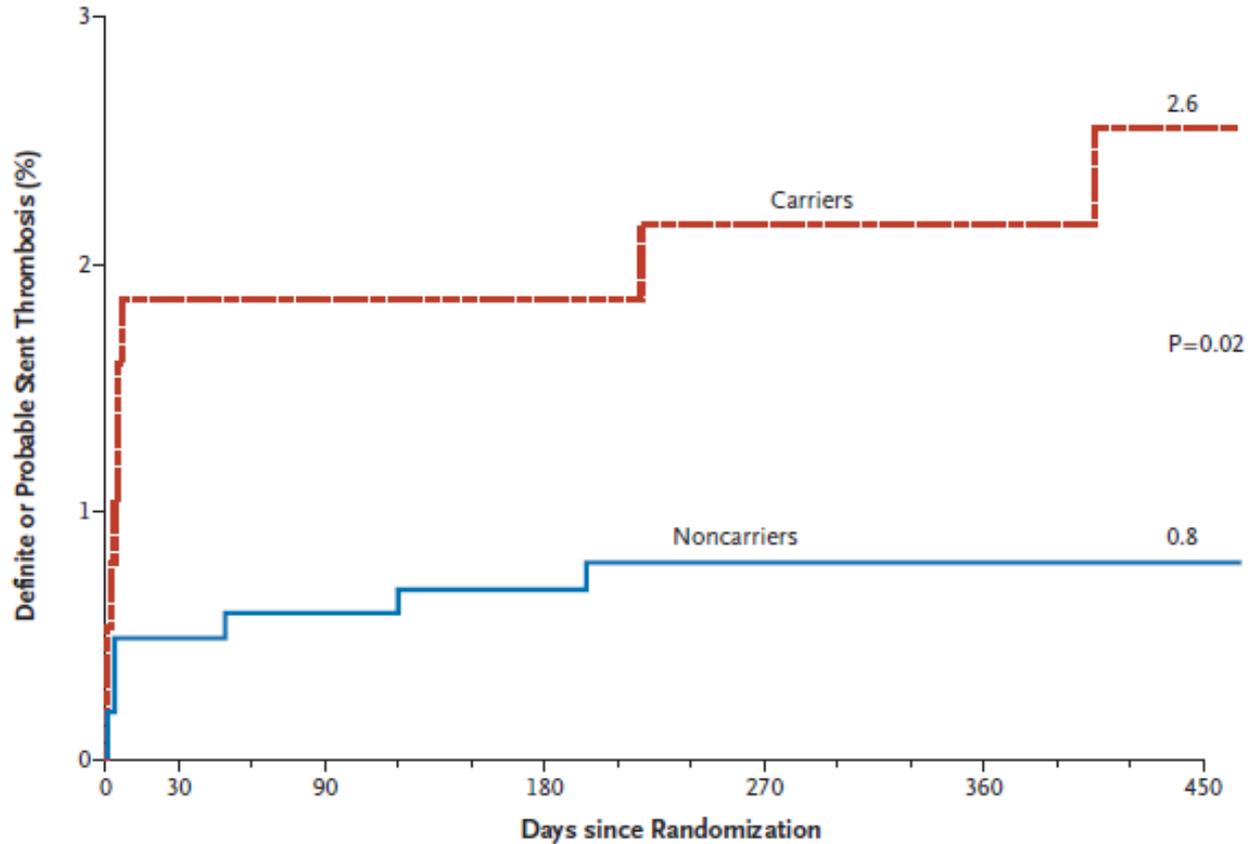
Interaktionen von Clopidogrel

Aktivierung von Clopidogrel durch Cytochrom-P450 Enzyme



CYP2C19 und Clopidogrel-Nonresponse

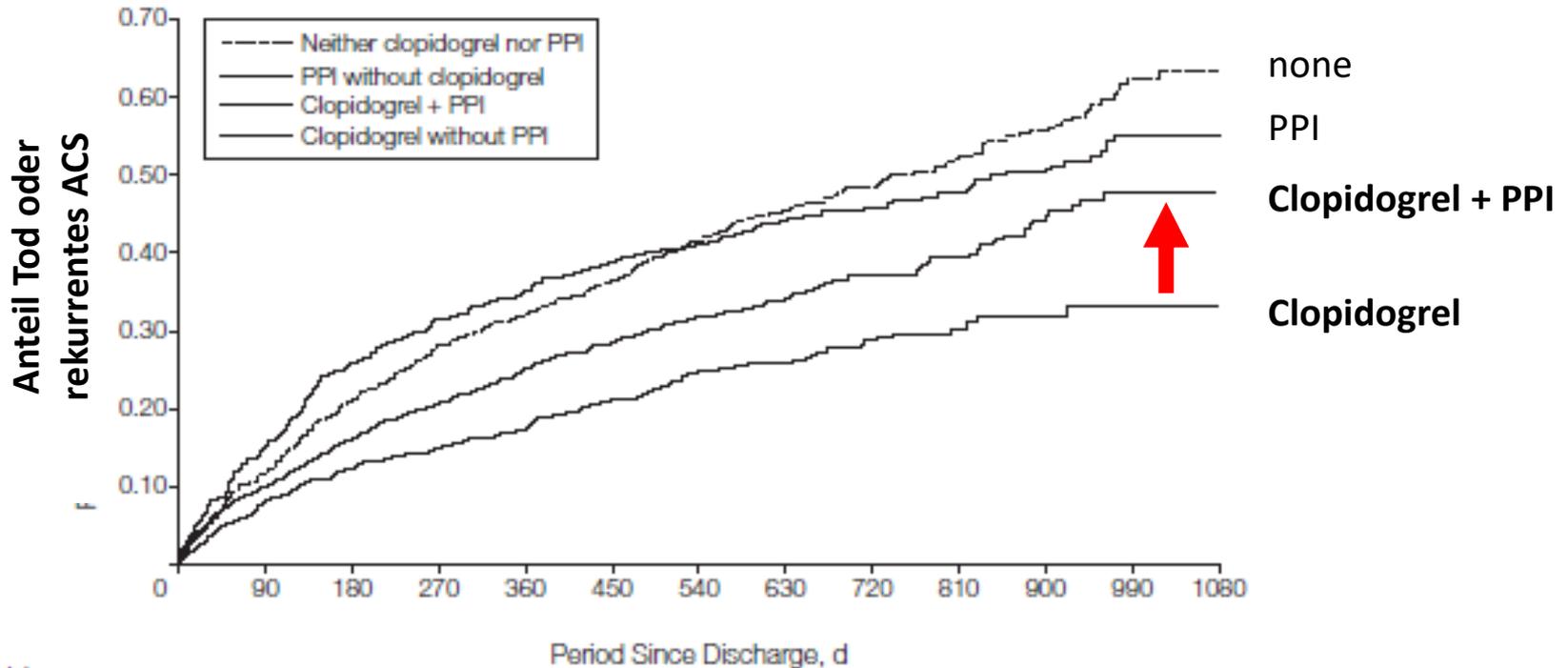
B Stent Thrombosis



No. at Risk

Carriers	375	368	366	359	316	279	186
Noncarriers	1014	1004	1001	989	885	765	547

Omeprazol inhibiert die Bildung von aktiven Metaboliten von Clopidogrel



No. at risk	Period Since Discharge, d						
	0	90	180	270	360	450	540
Neither clopidogrel nor PPI	1223	1688	1531	1127	751	391	180
PPI without clopidogrel	1093	1223	1210	921	585	310	155
Clopidogrel without PPI	2425	1878	1179	620	362	147	78
Clopidogrel + PPI	3931	2490	1577	891	494	214	102

Die FDA empfiehlt Prasugrel oder
alternative Dosierungen bei CYP2C19-Poor-Metabolisierern bzw.
Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol

Interaktionen von Statinen



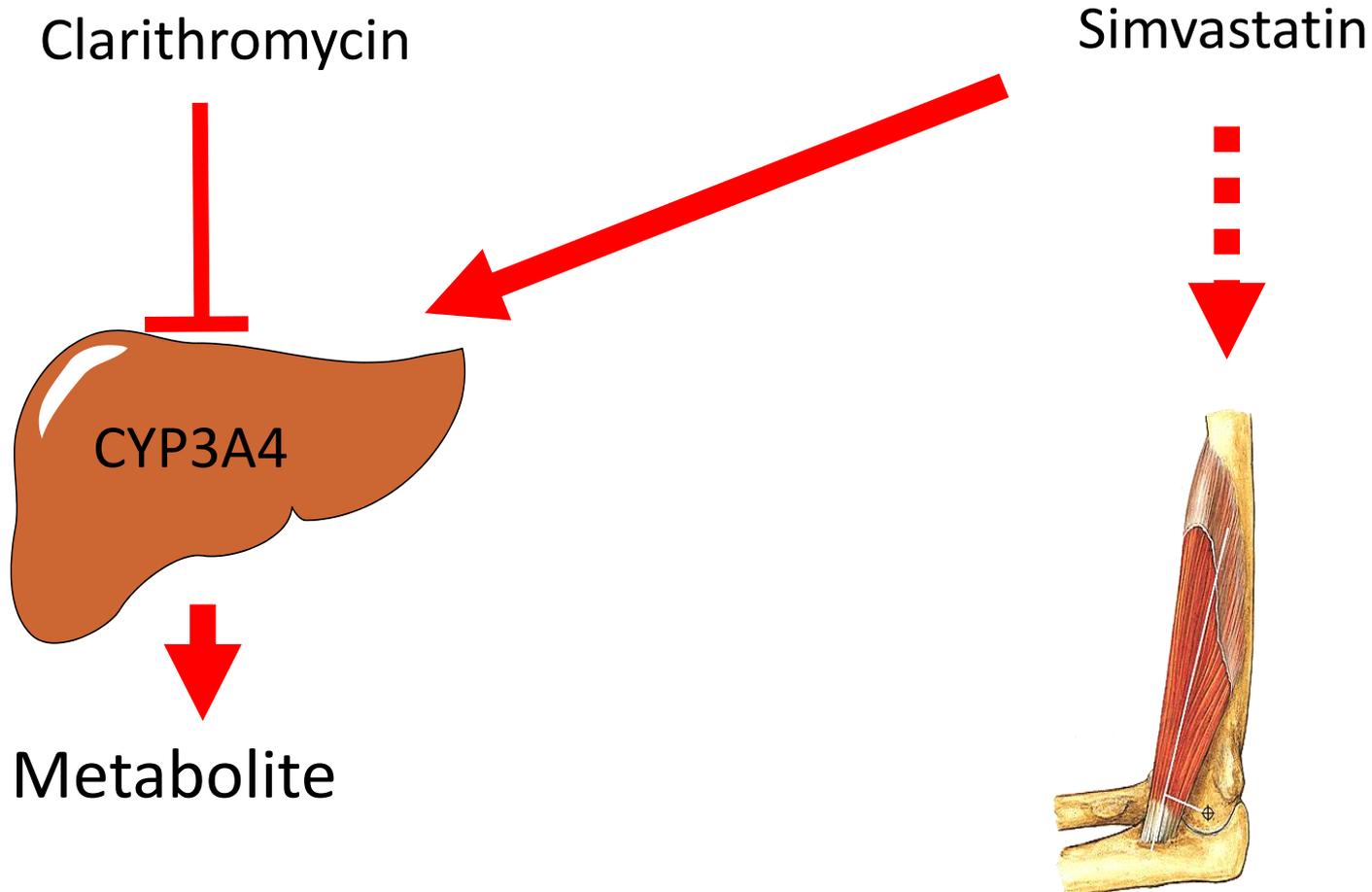
Fallbeispiel 2

Pat. 54 Jahre, weiblich

- nach Nierentransplantation Ciclosporin
- wegen Hypercholesterinämie Simvastatin
- Kreatinin: 180-215 $\mu\text{mol/l}$ \uparrow Ciclosporin: konstant 100-160 ng/ml



Mechanismus der Interaktion von Simvastatin und Clarithromycin





AkdÄ Drug Safety Mail | 06–2017

20.02.2017

Rhabdomyolyse durch Interaktion von Simvastatin und Amiodaron

Anhand eines aktuellen Fallberichts möchten wir an eine klinisch relevante Interaktion erinnern, die im Alltag möglicherweise nicht immer berücksichtigt wird.

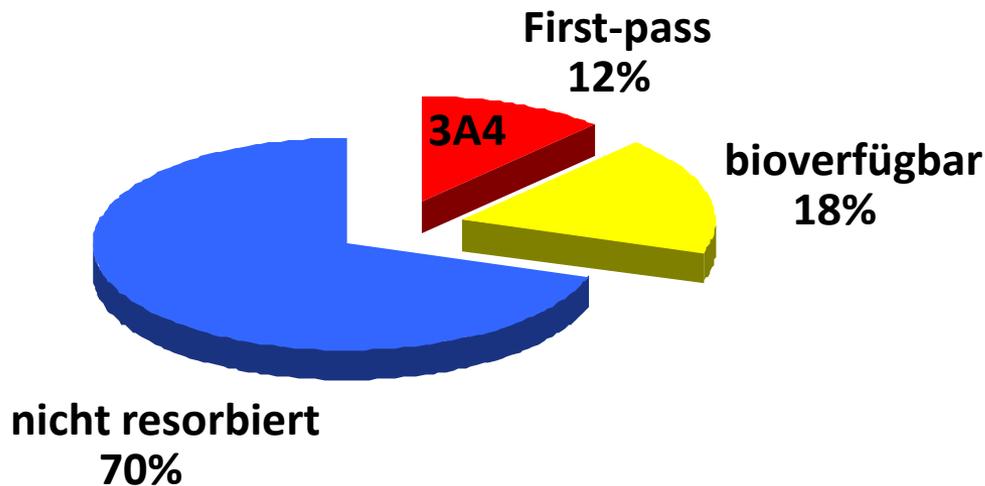
Eine 71-jährige Patientin mit Hyperlipidämie, arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und Vorhofflimmern wurde seit Jahren mit Ramipril, Metoprolol und Simvastatin (40 mg/d) behandelt. Seit etwa einem Monat erhielt sie zusätzlich Amiodaron 200 mg/d und Rivaroxaban 20 mg/d. Die Patientin entwickelte eine Rhabdomyolyse mit einer Kreatinkinase (CK) von über 30.000 U/l und einem Myoglobin von über 12.000 µg/l. Sie musste zehn Tage stationär behandelt werden. Nach Therapieabbruch waren die Myoglobin- und CK-Werte rückläufig. Die behandelnden Ärzte gehen von einer Interaktion zwischen Simvastatin und Amiodaron mit Anstieg des Simvastatin-Spiegels und konsekutiver Rhabdomyolyse aus.

Laut einer Auswertung von US-Verordnungszahlen werden knapp die Hälfte der Amiodaron-Patienten gleichzeitig mit einem Statin behandelt (1). Amiodaron hemmt unter anderem das Enzym CYP3A4, über das verschiedene Statine (darunter Simvastatin) abgebaut werden. In der SEARCH-Studie (2) wurden sieben Fälle von Rhabdomyolyse bei Patienten mit der Kombination Amiodaron und 80 mg/d Simvastatin beobachtet, jedoch kein Fall unter Komedikation mit 20 mg/d Simvastatin (2). Die Dosierungsempfehlungen zu Simvastatin wurden daraufhin angepasst (3). Bei gleichzeitiger Amiodaron-Gabe soll eine maximale Tagesdosis von 20 mg Simvastatin möglichst nicht überschritten (4) bzw. eine solche Kombination nicht angewendet werden (5). Atorvastatin und Lovastatin werden ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert (6;7). Insbesondere für Lovastatin ist daher in der Kombination mit Amiodaron die maximale Tagesdosis auf 40 mg begrenzt (6).

Die AkdÄ empfiehlt bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron ein Statin zu wählen, das nicht signifikant über CYP3A4 metabolisiert wird, wie Pravastatin (8), Fluvastatin (9), Rosuvastatin (10) oder Pitavastatin (11). Bei Komedikation mit Atorvastatin sollte eine niedrigere Maximaldosis erwogen werden und eine Beobachtung des Patienten erfolgen (7). Falls eine Behandlung mit Simvastatin oder Lovastatin erforderlich ist, sollte die maximale Tagesdosis von 20 mg Simvastatin (4) bzw. 40 mg Lovastatin (6) möglichst nicht überschritten werden.

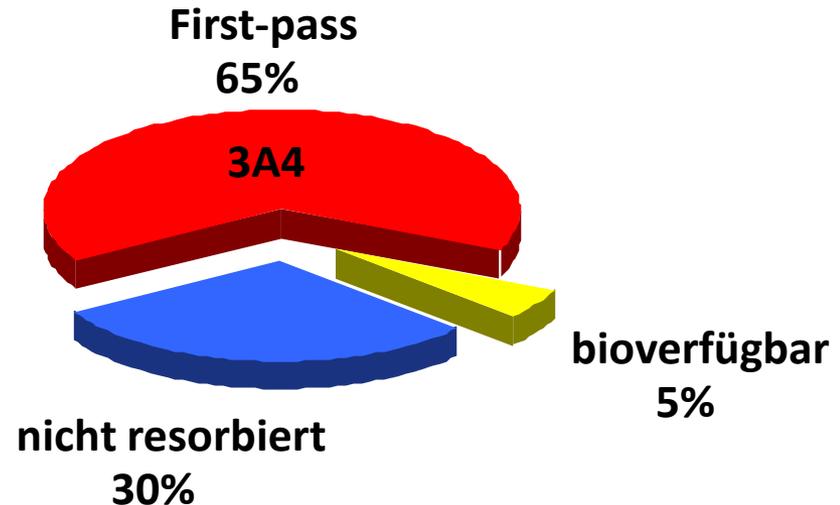
Interaktionspotential von Statinen

Pravastatin



Geringes Interaktionspotential
Steigerung des verfügbaren Anteils
um Faktor 1,7 bei CYP3A4-Hemmung

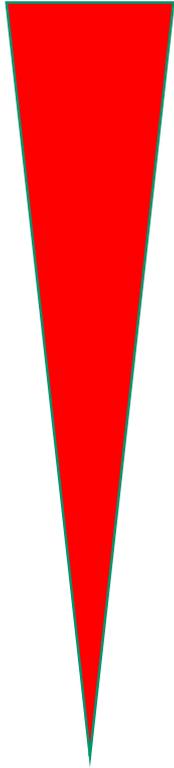
Simvastatin



Hohes Interaktionspotential
Steigerung des verfügbaren Anteils
um Faktor 13 bei CYP3A4-Hemmung



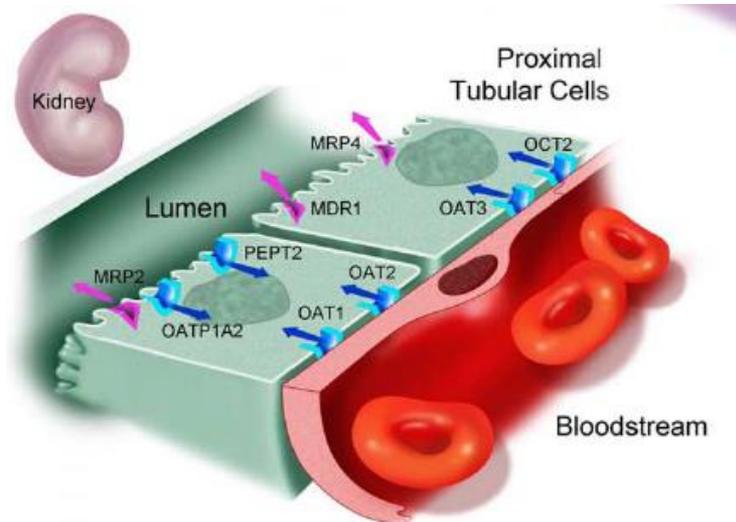
Statine



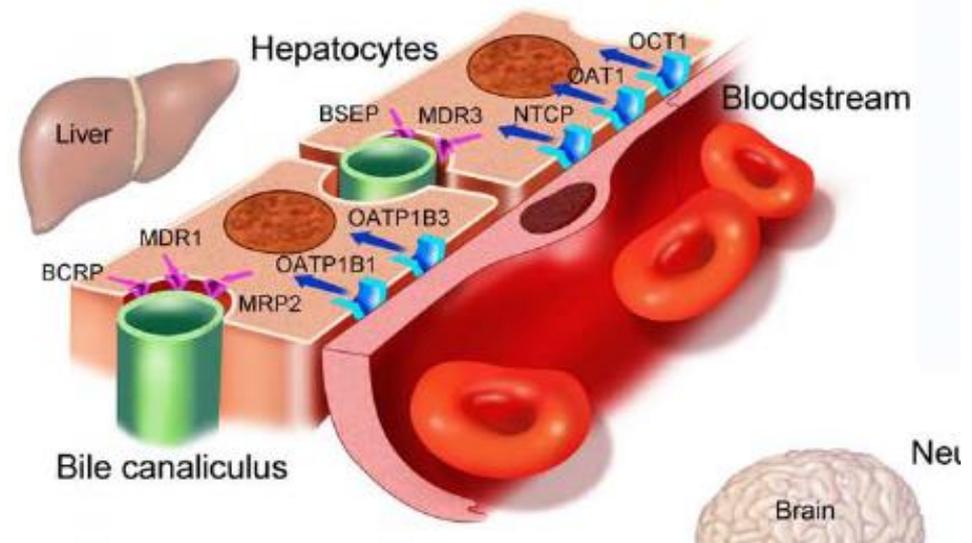
Rosuvastatin	hoch potent, kaum Interaktionen
Pitavastatin	hoch potent, kaum Interaktionen
Atorvastatin	hoch potent, mäßige Interaktionen
Simvastatin	potent, starke Interaktionen
Lovastatin	mäßig potent, mäßige Interaktionen
Pravastatin	mäßig potent, kaum Interaktionen
Fluvastatin	geringe Potenz, wenig Interaktionen



Statine sind Substrate von Aufnahmetransportern der Leber

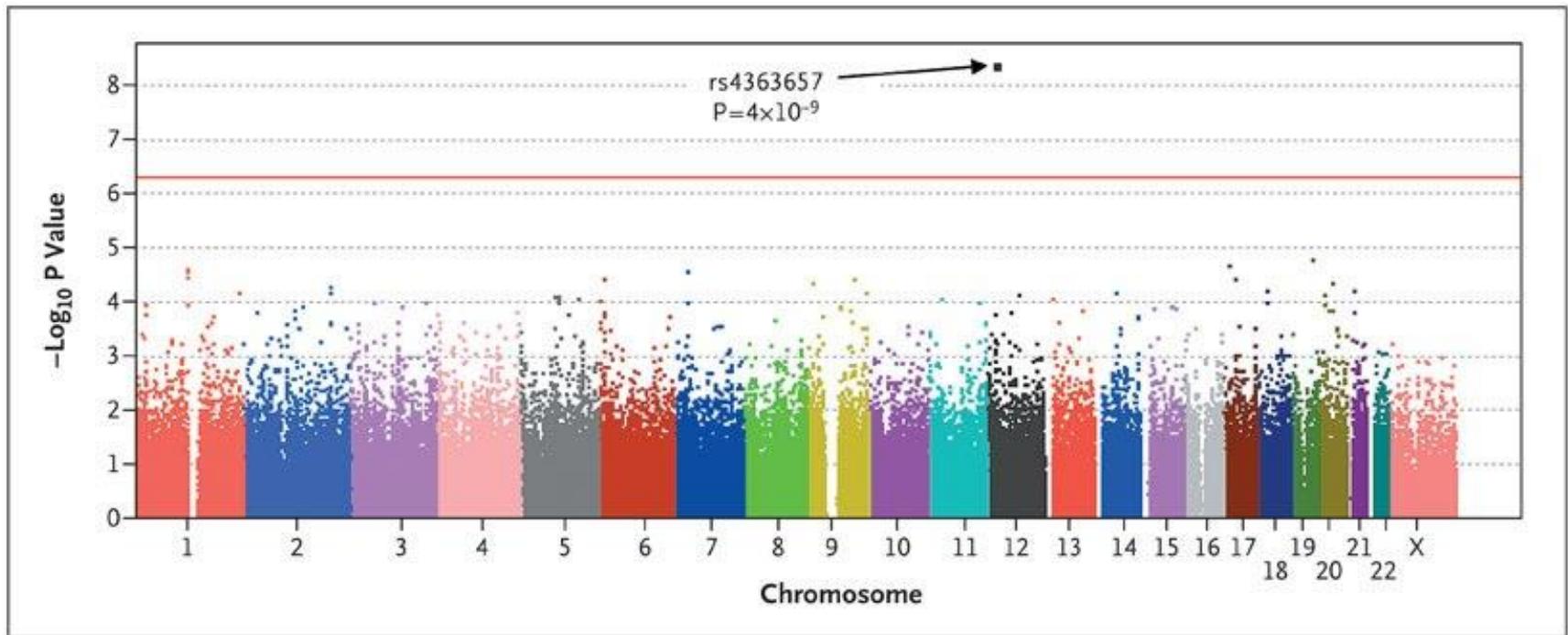


SLCO1B1
Sodium-independent
organic anion transporter

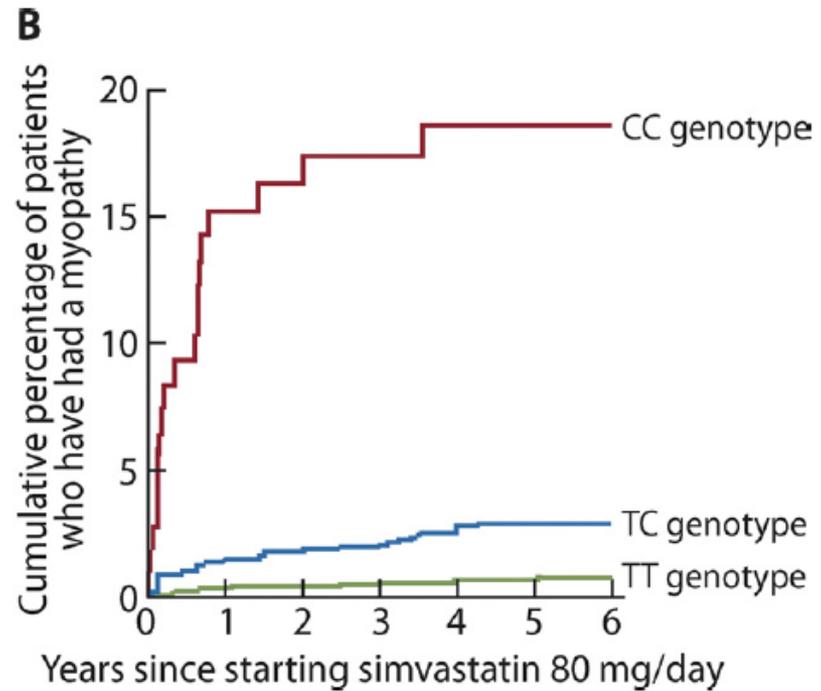
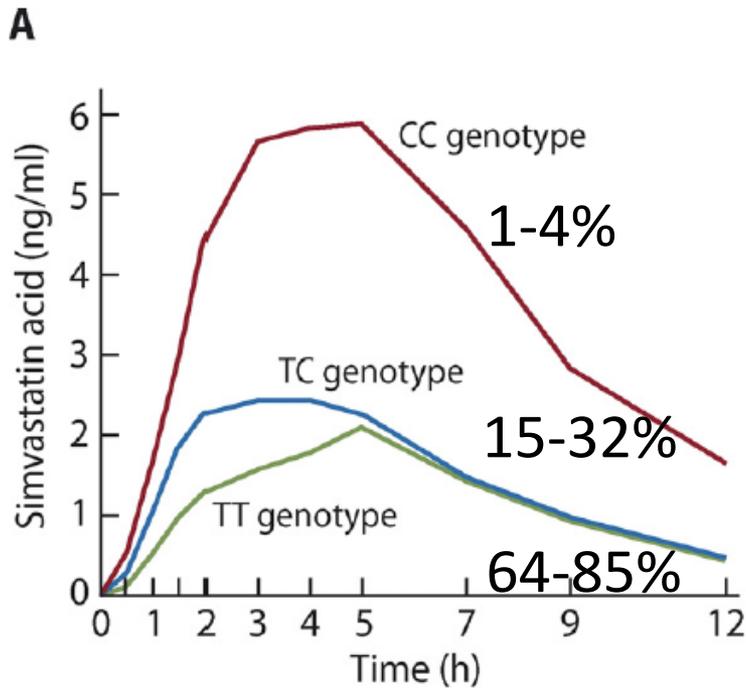


Whole genome analysis on genetic association to statin-induced rhabdomyolysis

OATP1B1 521 T>C

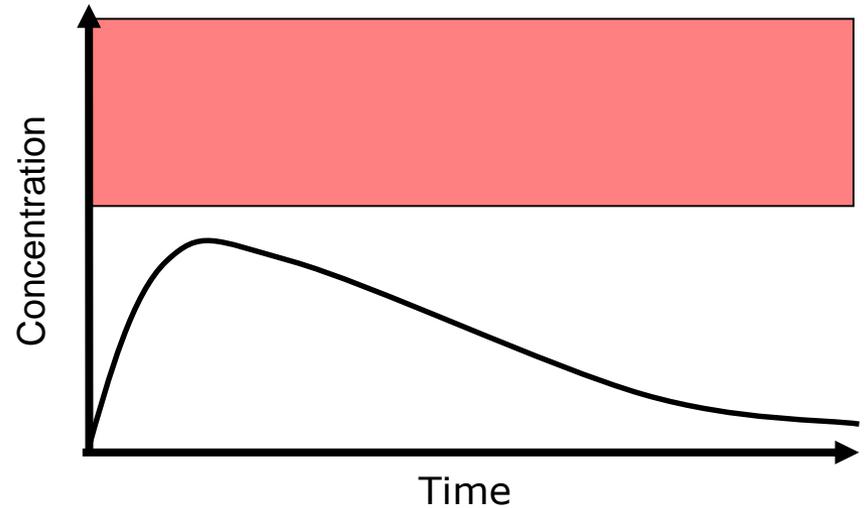
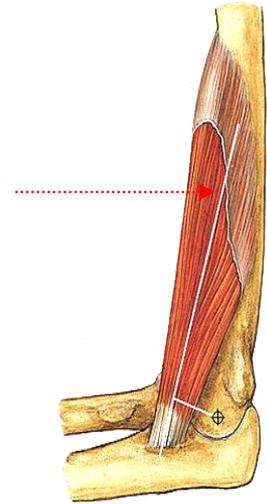
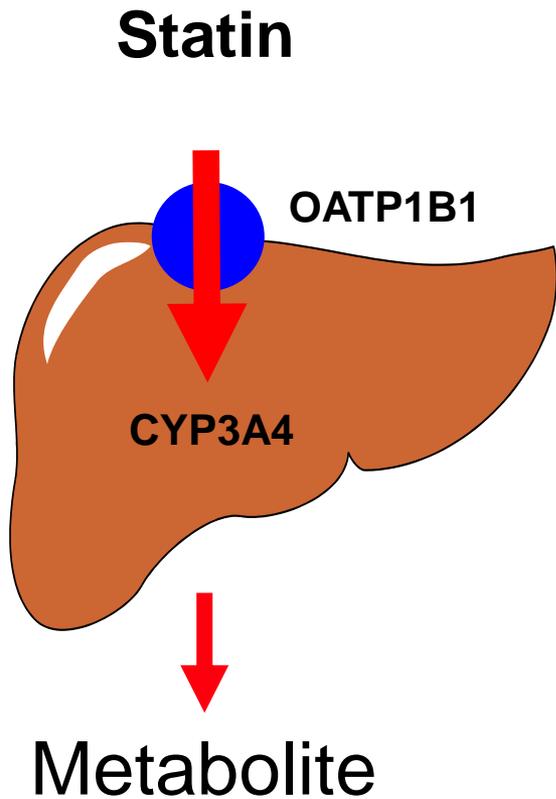


Einfluss von SLCO1B1 c.521 C>T auf Bioverfügbarkeit und Myopathierisiko unter 80 mg Simvastatin



Assoziation des OATP1B1-Genotyps zur Statin-induzierten Rhabdomyolyse

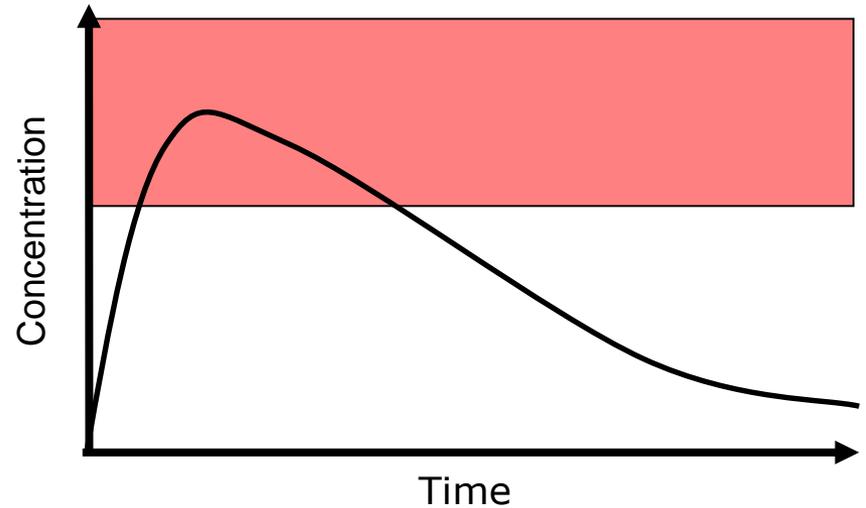
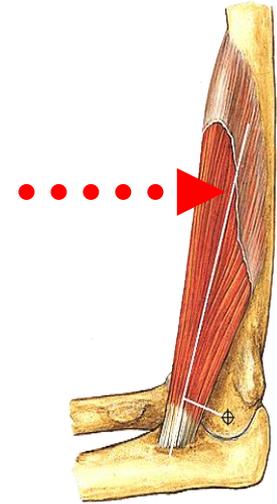
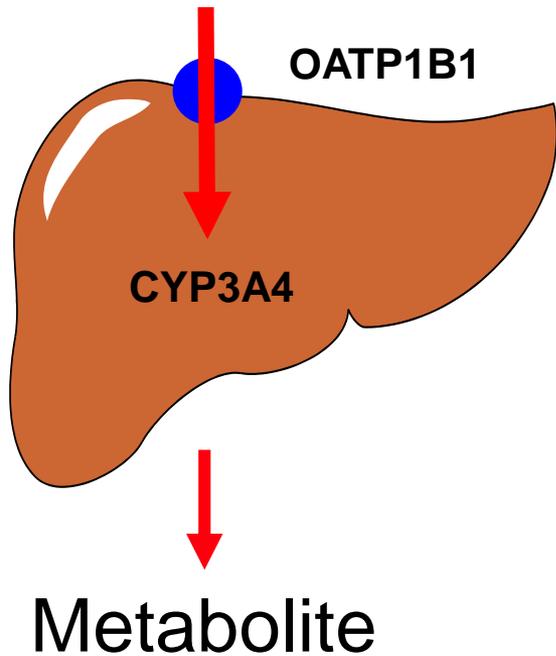
OATP1B1 521TT



Assoziation des OATP1B1-Genotyps zur Statin-induzierten Rhabdomyolyse

OATP1B1 521CC

Statin



Was empfiehlt die EMA bezüglich Simvastatin und SLCO1B1?

Beispiel:

Fachinformation Zocor

Sofern verfügbar, sollten eine Genotypisierung bezüglich des Vorliegens des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung bei einzelnen Patienten vor einer Verordnung von Simvastatin 80 mg in Betracht gezogen sowie hohe Dosen bei identifizierten Trägern des CC- Genotyps vermieden werden. Die Abwesenheit dieses Gens bei der Genotypisierung schließt allerdings nicht aus, dass eine Myopathie auftreten kann.

**Genotypisierung als prädiktiver Biomarker
nicht zu empfehlen**

Auch Interaktionen mit Simvastatin können Myopathien bedingen!



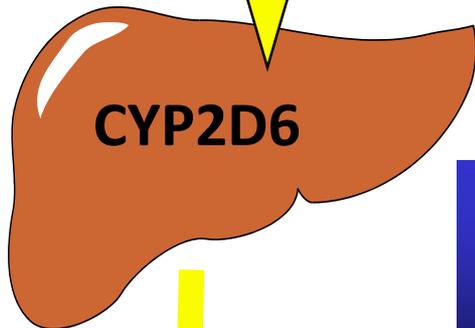
Fallbeispiel 3

- Patient: männlich, 60 Jahre
- Medikation: Fluoxetin (20 mg/Tag) für 4 Wochen ohne Erfolg,
ersetzt durch Amitryptilin (150 mg/Tag)
- Verlauf: Stetig verschlechterter Allgemeinzustand, verwirrt,
anticholinerge UAWs

Fallbeispiel 1

Saroten[®] (Amitryptilin)

Fluctin[®]
(Fluoxetin)



CYP2D6

Halbwertszeit: Fluoxetin 8 Tage
 Norfluoxetin 19 Tage

Abbauprodukte

Verlauf: vollständige Rückbildung der Symptomatik nach Dosisadaptaion

Substrate der wichtigsten Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme des Arzneistoffwechsels

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5	
Clozapin Imipramin Mexiletin Naproxen Tacrin Theophyllin	NSAIDs Celecoxib Diclofenac Ibuprofen Naproxen Piroxicam Antidiabetika Glipizid Tolbutamid Angiotensin-Rezeptor-Blocker Irbesartan Lorsartan Diverse Cyclophosphamid Fluvastatin Phenytoin Sulfamethoxazol Torasemid Warfarin	Protonenpumpen-Hemmer Omeprazol Lansoprazol Diverse Amitriptylin Clomipramin Clopidogrel* Cyclophosphamid* Diazepam Phenytoin	Betablocker Metoprolol Propafenon Timolol Antidepressiva Amitriptylin Clomipramin Desipramin Duloxetine Imipramin Paroxetin Venlafaxin Antipsychotika Aripiprazol Haloperidol Risperidon Thioridazin Opioide Codein* Dextromethorphan Tramadol* Diverse Ondansetron Tamoxifen*	Makrolid-Antibiotika Clarithromycin Erythromycin Benzodiazepine Alprazolam Diazepam Midazolam Triazolam Kalziumkanalblocker Amlodipin Diltiazem Felodipin Nifedipin Nisoldipin Nitrendipin Verapamil Immunsuppressiva Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus HIV-Protease-Inhibitoren Indinavir Ritonavir Saquinavir	Statine Atorvastatin Lovastatin Simvastatin Gerinnungshemmer Apixaban Rivaroxaban Phenprocoumon Diverse Aripiprazol Buspiron Chinidin Chinin Ethinylestradiol Imatinib Sildenafil Tamoxifen Vincristin



Inhibitoren der wichtigsten Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme des Arzneistoffwechsels

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5
Inhibitoren				
Fluorchinolone Ciprofloxacin ++ Ofloxacin Levofloxacin Diverse Amiodaron Cimetidin + Fluvoxamin ++ Ticlopidin	Amiodaron + Fluconazol ++ Isoniazid	SSRIs Fluoxetin Fluvoxamin PPIs Lansoprazol + Omeprazol + Diverse Ketoconazol Ticlopidin	SSRIs Duloxetin + Fluoxetin ++ Paroxetin ++ Diverse Amiodaron Bupropion Cimetidin Chinidin ++ Chlorpheniramin Clomipramin Ritonavir	HIV-Protease-Inhibitoren Indinavir ++ Nelfinavir ++ Ritonavir ++ Makrolide Clarithromycin ++ Erythromycin + Azol-Antimykotika Fluconazol + Itraconazol + Ketoconazol ++ Voriconazol Diverse Aprepitant +, Amiodaron Cimetidin + Diltiazem Naringin + (in Zitrusfrüchten) Verapamil +



Induktoren der wichtigsten Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme des Arzneistoffwechsels

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5
Induktoren					
Tabakrauch Omeprazol		Rifampicin			Carbamazepin (weniger Oxcarbazepin) Efavirenz Hyperforin (in Johanniskraut) Phenobarbital Phenytoin Rifampicin



Fallbeispiel 4

Patientin 27 Jahre, Z.n. bilateraler Lungentransplantation wg. fortgeschrittener zystischer Fibrose

- Polytherapie unter anderem mit Cyclosporin 2 x 100mg
- Neu: Tazobactam, Metronidazol, Vancomycin, Acetylcystein und Orlistat (w.g. Obstruktionssyndrom)
- Problem: Absinken der Cyclosporin-Plasmakonzentrationen

Fallbeispiel 4

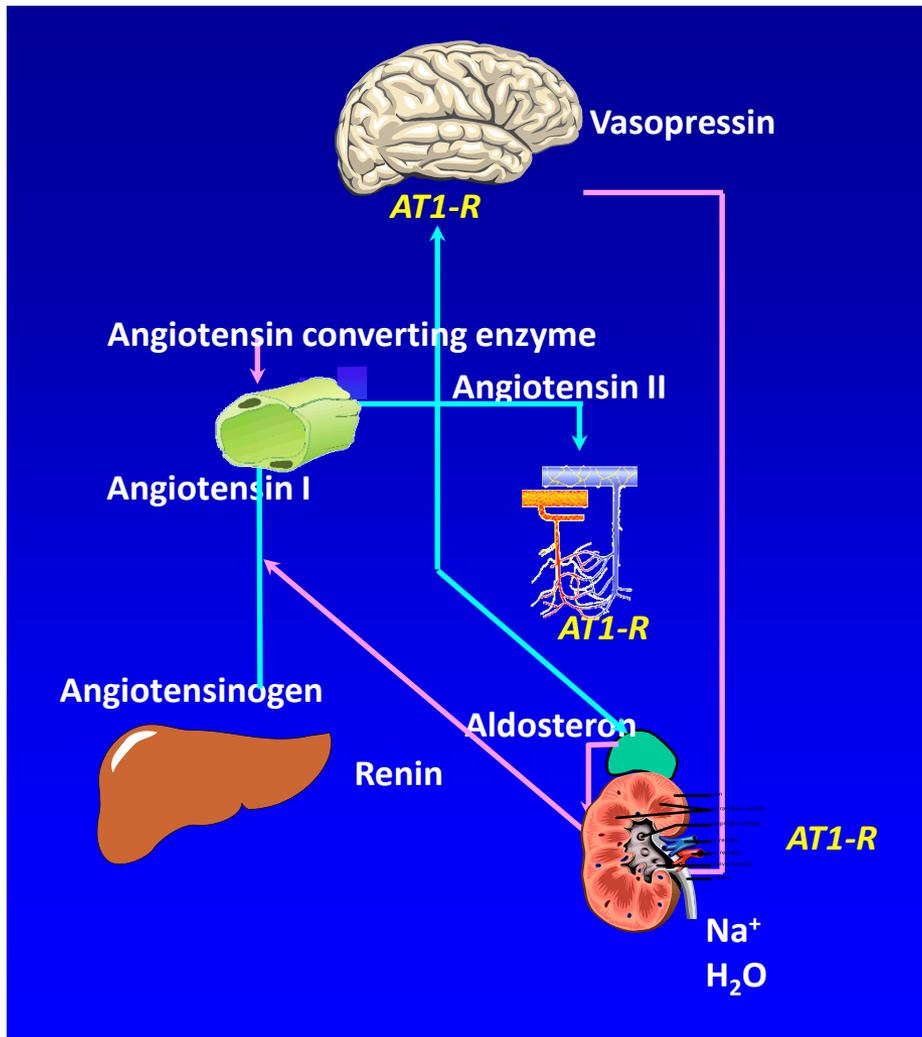
?

Medikamenten-Interaktionen

- Interaktionen auf der Ebene der Resorption
- Interaktionen auf der Ebene der Metabolisierung
- **Pharmakodynamische Interaktionen**



Interaktionen von ACE-Hemmern



ACE-Hemmer und NSAIDs incl. ASS

Verminderung der ACE-Hemmer-Wirkung

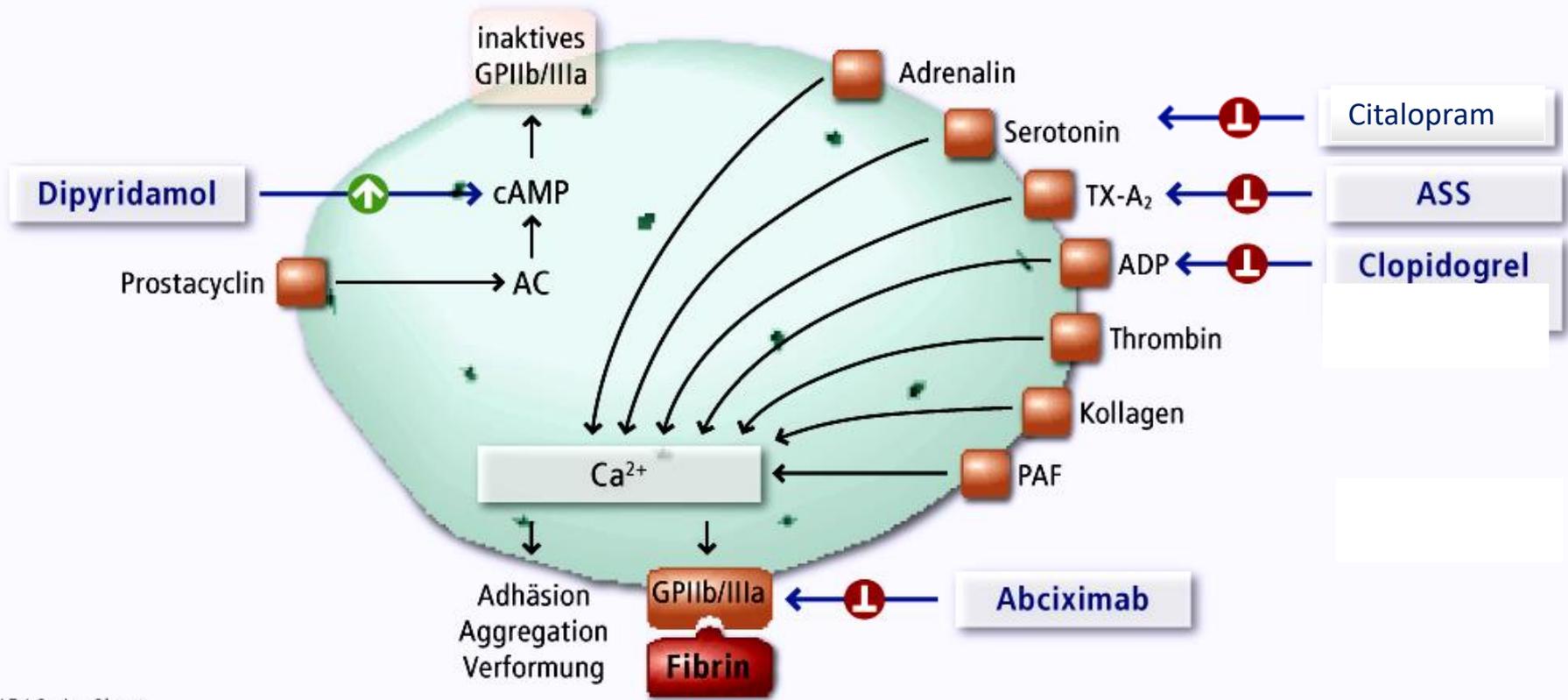
Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study

Francisco José de Abajo, Luis Alberto García Rodríguez, Dolores Montero

**Die gleichzeitige Gabe von ASS und SSRIs
erhöht zusätzlich das Blutungsrisiko**



Thrombozytenaggregationshemmung



Interaktion von SSRIs mit NSAIDs

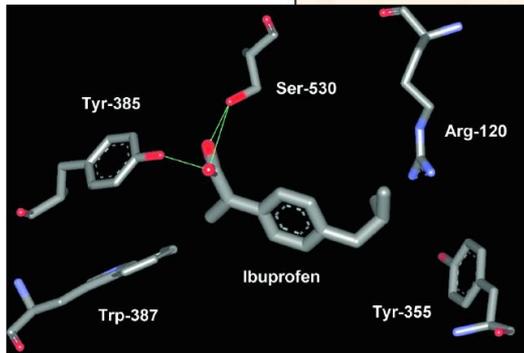
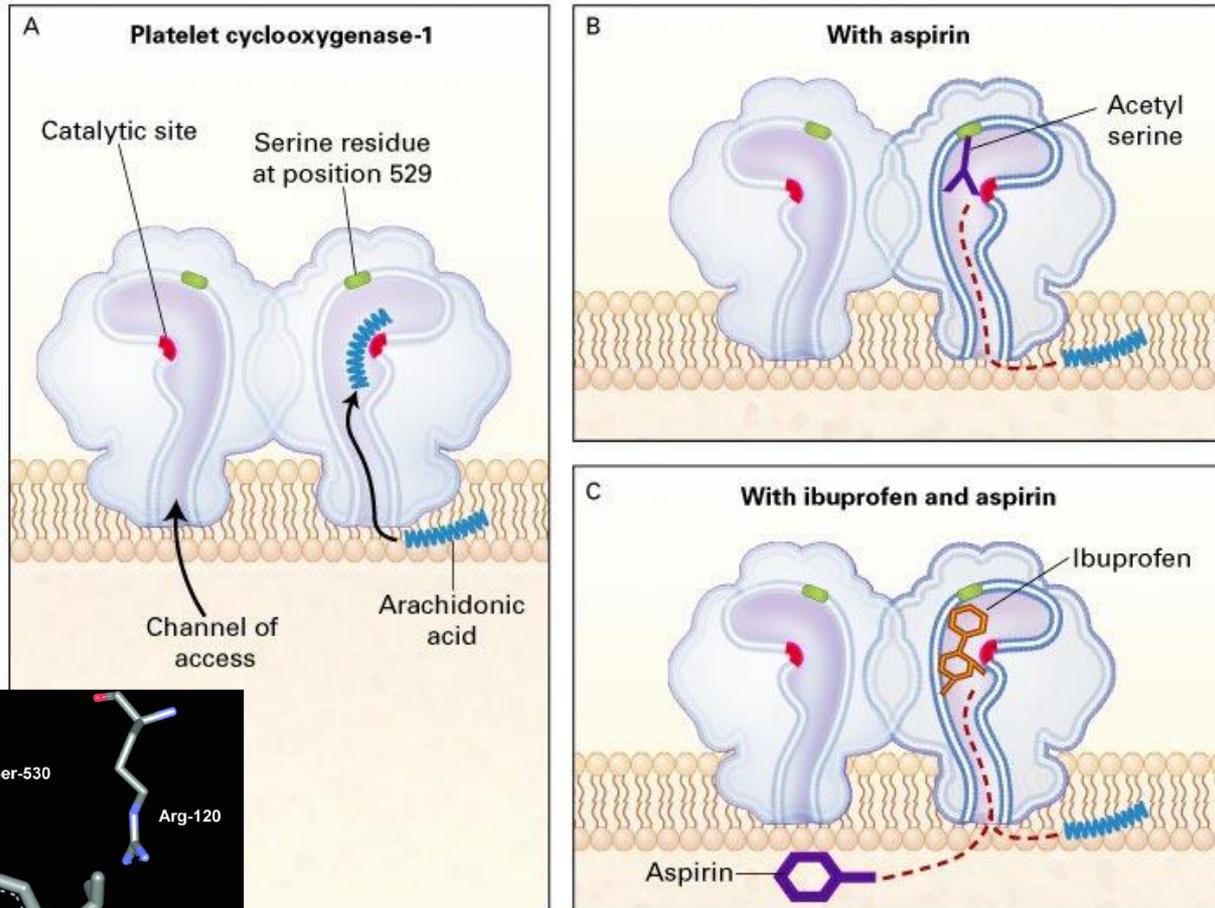
Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study

Francisco José de Abajo, Luis Alberto García Rodríguez, Dolores Montero

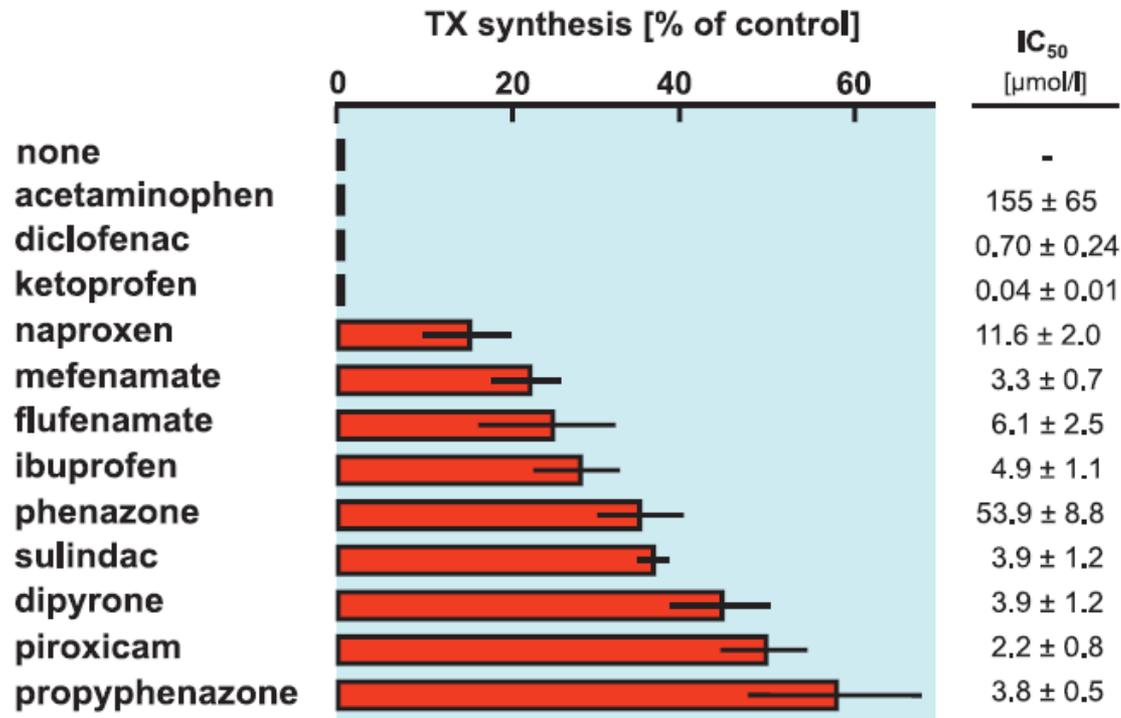
	No (%) of cases (n=1651)	No (%) of controls (n=10 000)	Adjusted relative risk* (95% CI)
Non-use	1115 (67.5)	8180 (81.8)	1
Current use			
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	295 (17.9)	652 (6.5)	3.7 (3.2 to 4.4)
Selective serotonin reuptake inhibitors	38 (2.3)	93 (0.9)	2.6 (1.7 to 3.8)
Non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective serotonin reuptake inhibitors	16 (1.0)	9 (0.1)	15.6 (6.6 to 36.6)



Interaktion von ASS und Ibuprofen an der Cyclooxygenase 1



Interaktion von ASS und NSAIDs an COX1



Neben Ibuprofen, hemmen u.a. auch Naproxen, Celecoxib und Metamizol die ASS-vermittelte Acetylierung von COX1



Beispiele typischer additiver pharmakodynamischer Interaktionen

Substanz I	Substanz II	Möglicher Effekt
Additive Interaktionen		
NSAID	SSRI, Phenprocoumon	erhöhte Blutungsgefahr
NSAID	Glukokortikoide	erhöhte Magenblutungsgefahr
ACE-Hemmer	Spironolacton, Amilorid	Hyperkaliämie
SSRI	Triptane	Serotoninsyndrom
Trizyklische Antidepressiva	Niederpotente Neuroleptika	Verstärkung anticholinergischer Effekte
Chinolone	Makrolide, Citalopram	QT-Zeitverlängerung, Torsade de pointes



Beispiele typischer antagonistischer pharmakodynamischer Interaktionen

Substanz I	Substanz II	Möglicher Effekt
Antagonistische Interaktionen		
ASS	Ibuprofen	Wirkungsabschwächung
ACE-Hemmer	NSAID	Wirkungsabschwächung
Levodopa	klassische Neuroleptika	Wirkungsabschwächung
Phenprocoumon	Vitamin K	Wirkungsabschwächung

SSRI, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; NSAID, nichtsteroidale Antiphlogistika



Fazit

- Interaktionen treten auf pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Ebene auf
- Interaktionen sind i.d.R. vorhersagbar, IT kann hilfreich sein
- Interaktionen stellen nicht zwangsläufig eine Kontraindikation dar
- Interaktionen bedürfen hingegen der engmaschigeren Beachtung von klinischen Parametern
- Interaktionen können ggf. durch Dosisanpassung beherrscht werden
- Interaktionen können ggf. durch alternative Medikation vermieden werden



**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit**



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

Interaktionsdatenbanken im Internet

für Patienten

http://www.drugs.com/drug_interactions.php
<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
<http://www.drugdigest.org/wps/portal/ddigest>
<http://www.myoptumhealth.com/portal/DrugGuide/Interactions+Calculator>

automatische, allgemeine Interaktions-Checker, zumeist ohne Angabe des Mechanismus, zumeist nur USAN, gute und einfache Bedienbarkeit

<http://www.hiv-druginteractions.org/Interactions.aspx>

automatischer, auf Anti-HIV-Medikamente spezialisierter Interaktions-Checker, ohne Angabe des Mechanismus und des klinischen Effekts, nur USAN