

Häufigste Arzneimittelwechselwirkungen in der Palliativmedizin

Eckhard Beubler
Institut für Exp. & Klin. Pharmakologie
Medizinische Universität Graz

**Die meisten Menschen sterben
an ihren Heilmitteln
nicht an ihren Krankheiten**

1673: Molière, Der eingebildete Kranke

Wechselwirkungen

**„Ein weggelassenes Medikament
verhindert möglicherweise
viele Arzneimittelinteraktionen“**

Der Arzneimittelbrief Jg. 34,Nr.3, 2000

Wechselwirkungen

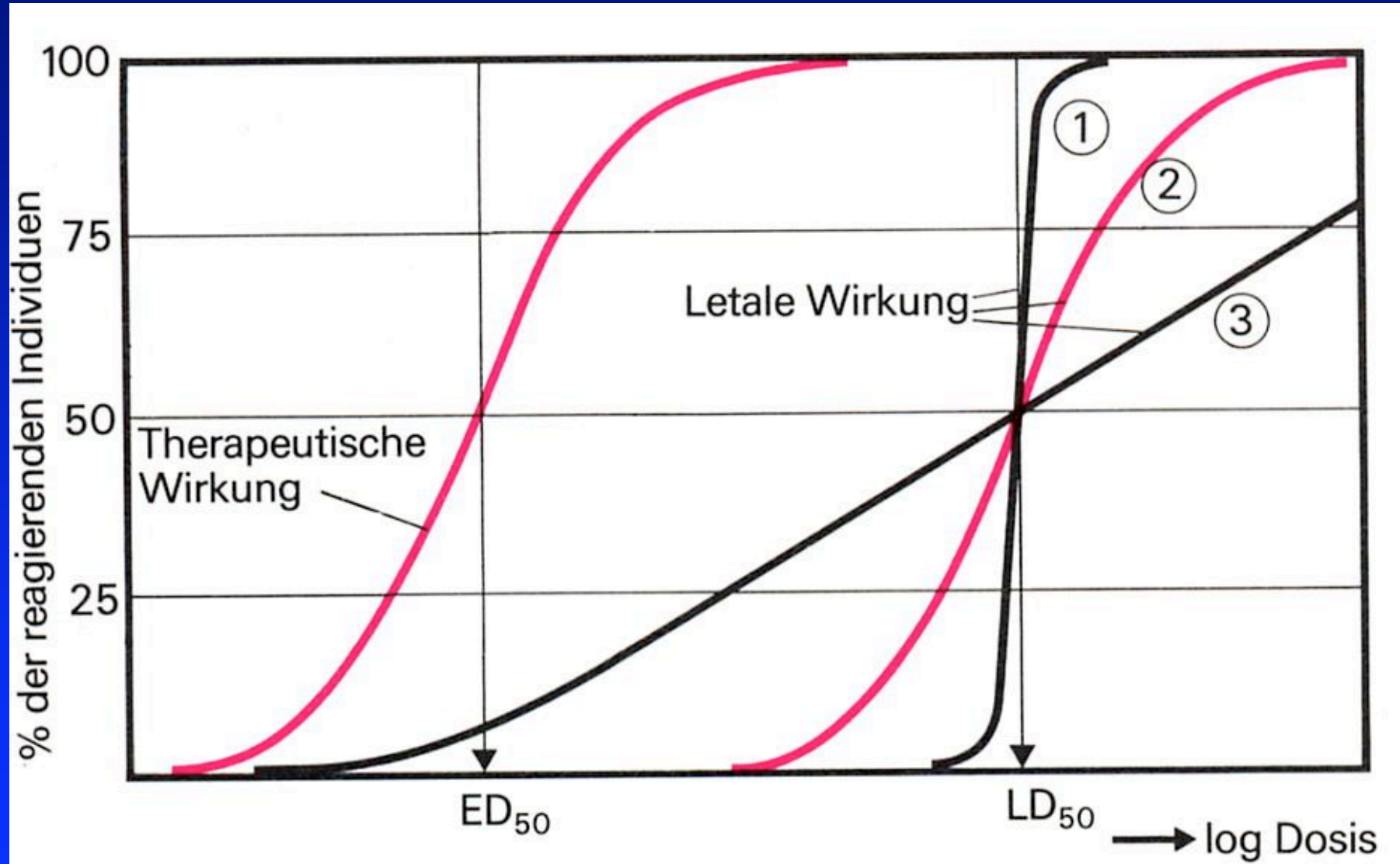
2 Arzneimittel	1 WW
3 Arzneimittel	3 WW
4 Arzneimittel	6 WW
5 Arzneimittel	10 WW

Anstieg hyperbolisch

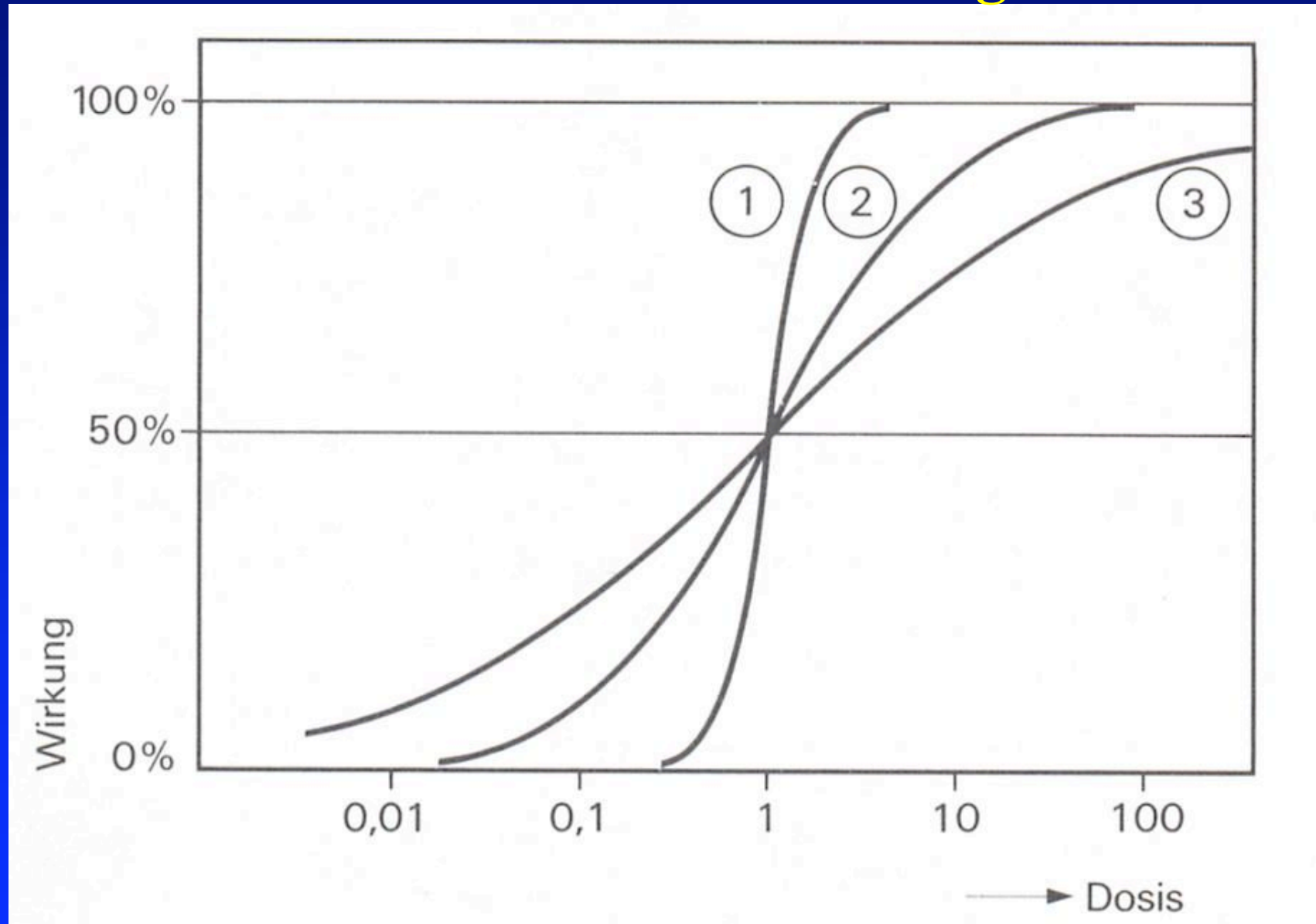
Risiko einer AM-Interaktion steigt mit

- **AM mit niedriger therapeutischer Breite**
- **AM mit steilen Dosis-Wirkungs-Kurven**
- **Polypragmasie**
- **Einschränkung der funktionellen Kapazität der Organe (Herz, Atmung, Niere, Leber)**

Therapeutische Breite



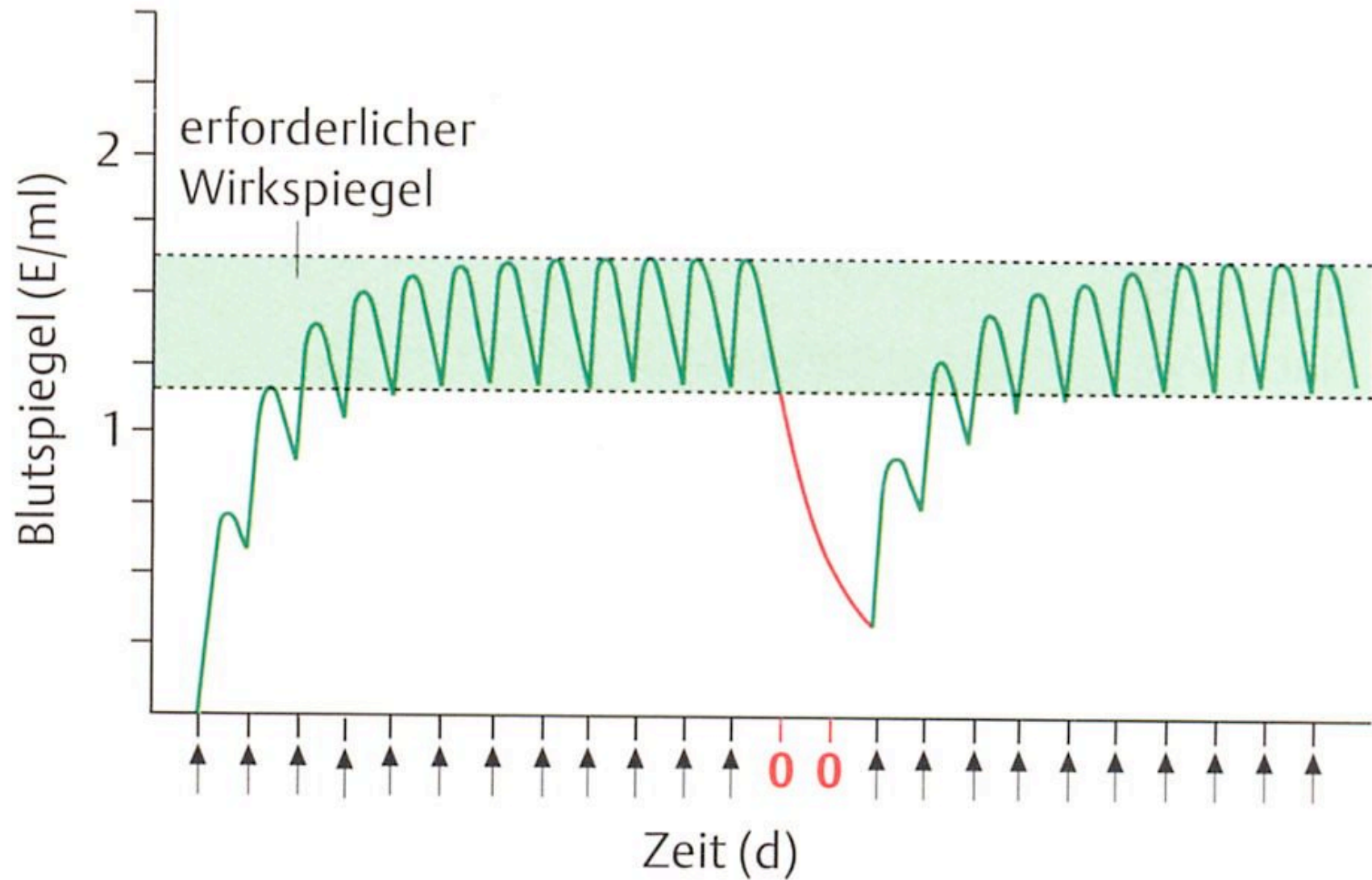
Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve



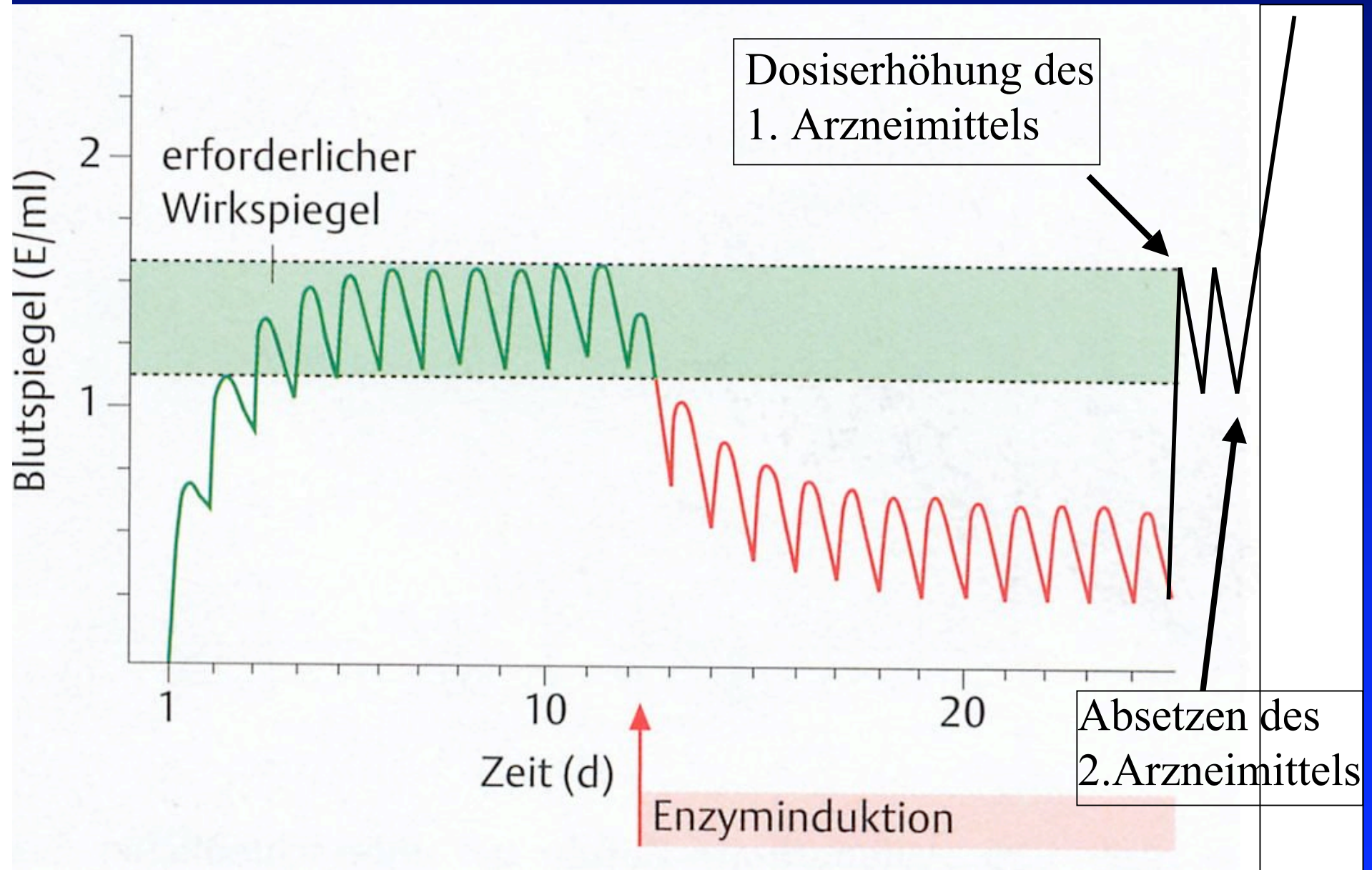
AM-Interaktionen können zustandekommen durch

- **Beeinflussung der Pharmakokinetik:**
 - **Resorption, Verteilung, Biotransformation, Ausscheidung**
- **Beeinflussung der Pharmakodynamik:**
 - **Synergismus – Antagonismus**
- **Pharmazeutische Wechselwirkungen**

Unterbrechung der Einnahme



Einfluß eines 2. Arzneimittels



Cytochrom P 450 Isoenzyme

Gruppe von Isoenzymen zur Metabolisierung

Vorkommen: Leber

Enterozyten der Darmschleimhaut

Gehirn

Niere

**wichtigster Vertreter: CYP 3A4 (60% der Leber-Isoenzyme
und 70% der Darm-Isoenzyme)**

Cytochrom P450 Isoenzyme

2000: 17 verschiedene

2005: 70 verschiedene

bekannt

Wechselwirkungen

2 AM sind Substrat für dasselbe Isoenzym (Affinität)

AM hemmen ein Isoenzym (Abbauhemmung)

AM induzieren ein Isoenzym (Abbausteigerung)

AM sind Substrat und Hemmstoff in einem

*** Enzyminduktion: Menge an Enzym nimmt zu: 2 Wochen**

*** Enzymhemmung: 2-3 Tage**

Am häufigsten verordnete Arzneimittelgruppen

- ACE-Hemmer
- Coumarine-ASS-Lipidsenker
- PPIs
- SSRIs und
- NSAR

Daten der GKK Stmk, 2005

Medikamentöse Schmerztherapie

Nicht- Opiate

± Co –Analgetika

Mittelstarke Opiate

±Nicht-Opiate ± Co-Analgetika

Starke Opiate

± Nicht Opiate ± Co-Analgetika

Nicht-Opiate

Paracetamol

Aspirin u. a. Antiphlogistika

Metamizol

Wechselwirkung Paracetamol plus Granisetron/Tropisetron: Komplette Hemmung der analgetischen Wirkung v. Paracetamol

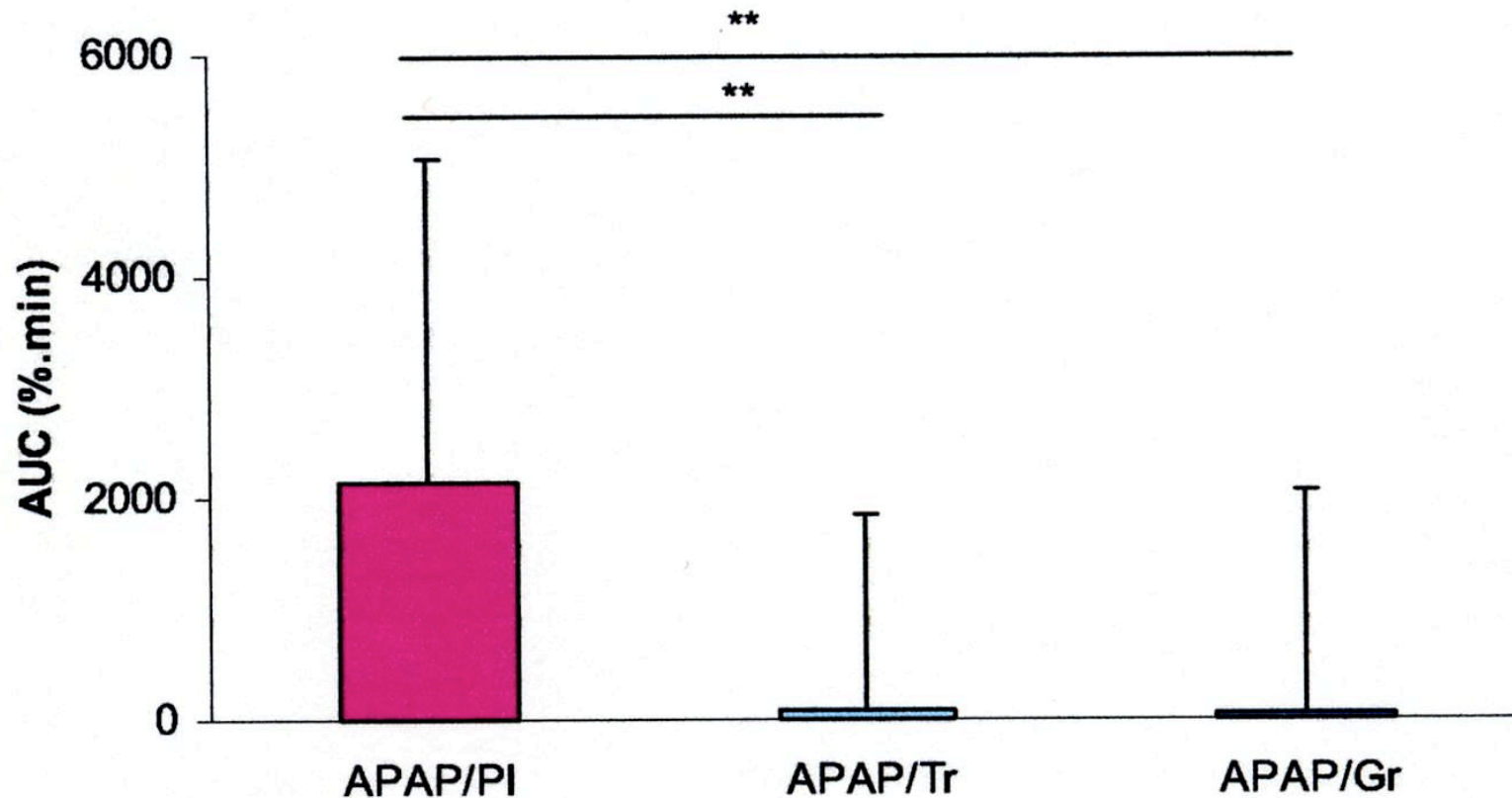


Fig 3. Comparison of area under curve (AUC) of pain scores for APAP/Tr ($P = .007$) and APAP/Gr ($P = .002$) to APAP/Pl.

Blutspiegel von Paracetamol unverändert

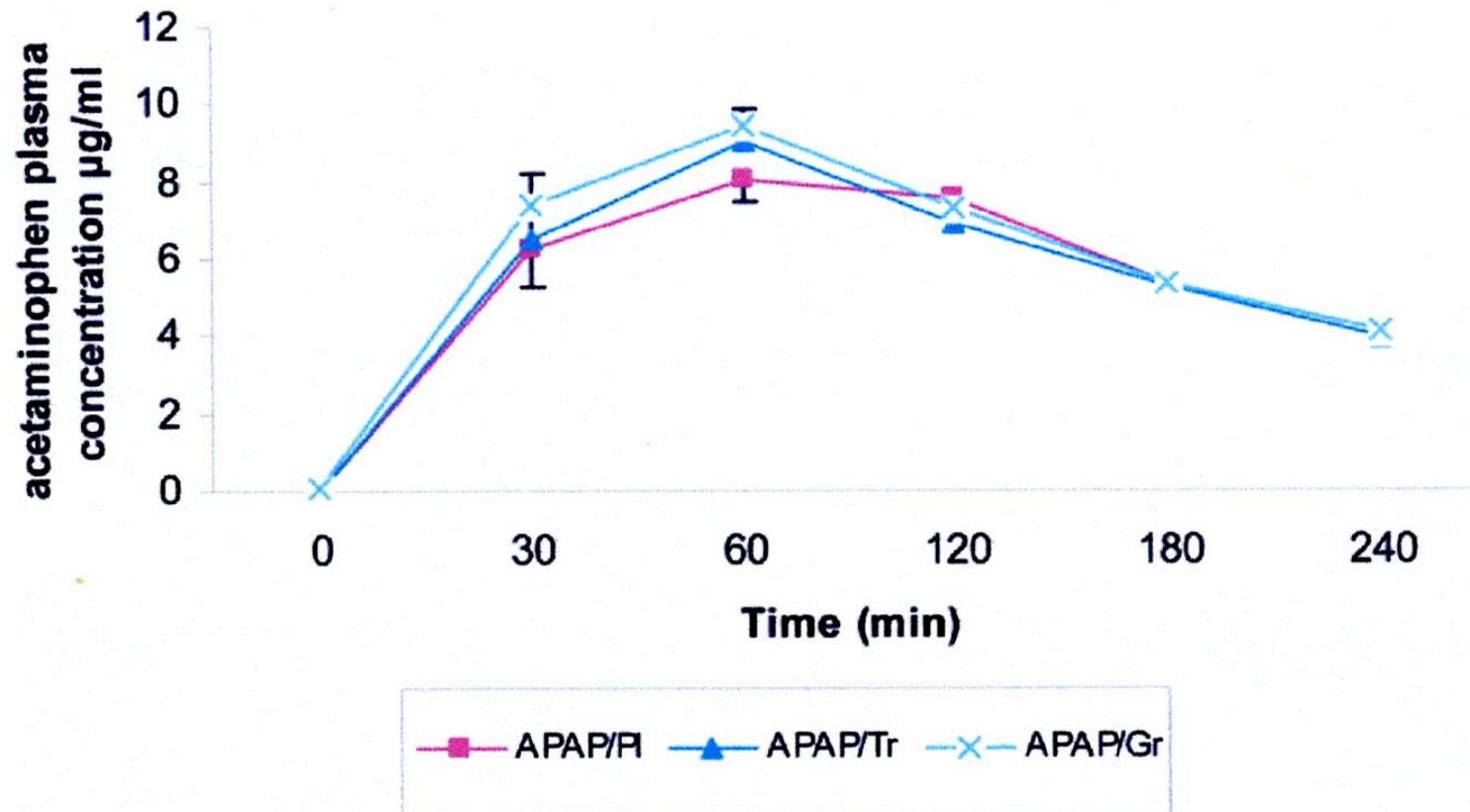


Fig 4. Comparative pharmacokinetics of acetaminophen when associated with placebo, tropisetron, and granisetron ($P =$ not significant).

Wechselwirkungen

NSAR	Alkohol	ADH↓
Paracetamol	Alkohol	Leber
NSAR	TCA	Spiegel↑
NSAR	SSRI	Magenblutung
NSAR	Glucocort.	Magenblutung
NSAR	ACE-Hemmer:	Wirkung ↓
NSAR	Coumarine	Blutung
NSAR	Heparin	Wirkung↑

Häufigkeiten



**Die häufigste gefährliche
Nebenwirkung/Wechselwirkung
ist die Blutung**

Wechselwirkungen mit NSAR (+ Diuretika)

**NSAR (auch COX-2-Hemmer) heben die Wirkung von
Diuretika auf**

u.U. – kardiale Dekompensation

Wechselwirkungen mit NSAR (+SSRI)

Gruppe	IRR
TCA	1
SSRI	1.2
NSAR + TCA	2.5
NSAR + SSRI	12.4

IRR = incidence rate ratio von gastrointestinalen Nebenwirkungen, die Therapie erfordern

Wechselwirkungen mit NSAR (+ASS)

Ibuprofen + ASS:

**Wirkung von ASS auf Thrombozytenaggregation
aufgehoben**

Daher: nicht zugleich – ASS 2 Stunden vorher

Andere NSAR nicht betroffen

Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin

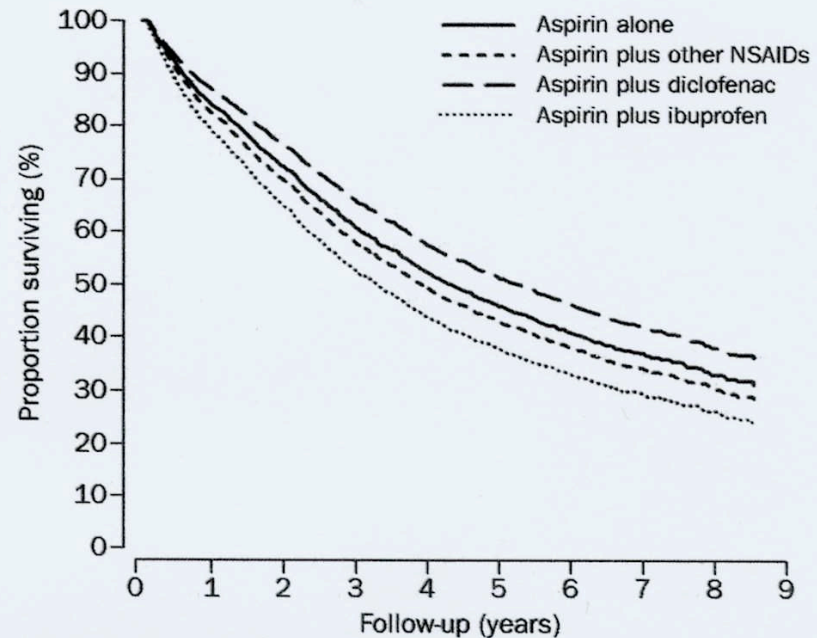
T M MacDonald, L Wei

Treatment with ibuprofen might limit the cardioprotective effects of aspirin. We aimed to assess whether patients with known cardiovascular disease who take low-dose aspirin and ibuprofen have increased risk of cardiovascular mortality. We studied 7107 patients who were discharged after first admission for cardiovascular disease between April, 1989, and April, 1997, and who were prescribed low-dose aspirin (<325 mg/day) and survived for at least 1 month. Compared with those who used aspirin alone, patients taking aspirin plus ibuprofen had an increased risk of all-cause mortality (adjusted hazard ratio 1.93, 95% CI 1.30–2.87, $p=0.0011$) and cardiovascular mortality (1.73, 1.05–2.84, $p=0.0305$). Our finding lends support to the hypothesis that ibuprofen may interact with the cardioprotective effects of aspirin, at least in patients with established cardiovascular disease.

Lancet 2003; **361**: 573–74

See Commentary page 542

Aspirin has repeatedly been shown to be protective against cardiovascular disease. Results of an in-vivo study¹ showed an interaction between aspirin and ibuprofen on platelet



Risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with cardiovascular disease

Wechselwirkungen

SSRI

Fluoxetin (Fluctine®)

Paroxetin (Seroxat®)

Sertralin (Tresleen®)

Citalopram (Seropram®)

Venlafaxin (Effectin®)

interagieren mit allen Hemmern der Cytochrom P450

Enzyme: Cyp 2D6, Cyp 3A4 u. Cyp 2C19

Fluoxetin → Norfluoxetin – 5 Wochen gefährlich

Wechselwirkungen mit SSRI (+ Migränemittel)

SSRI + Triptan

Serotoninsyndrom!

Interaktionen - Morphin

Sedativ wirksame Substanzen (Ethanol)

Erhöhte Toxizität des Morphin: Cave Atemlähmung und Koma

MAO Hemmer

Erhöhte Neurotoxizität des Morphin, Blutdruckentgleisung

Anticholinerg wirksame Substanzen

verstärken Obstipation

H₂ Blocker (Cimetidin)

verstärkte Atemdepression (fraglich, keine veränderte Kinetik)

Metoclopramid

verstärkte Resorption des Morphin, vermehrte UAWs, weniger Obstipation

Antihypertensiva

Verstärkte Blutdrucksenkung

Interaktionen - Morphin

Kontrazeptiva

induzieren Glucuronyltransferase, beschleunigte Metabolisierung des Morphin

Fetteiche Mahlzeiten

erhöhen die Bioverfügbarkeit und Plasmaspiegel von Morphin

Ritonavir (andere Protease/Transkriptasehemmer)

erhöhen Metabolisierung des Morphin, Wirkungsverlust?

Rifampicin

erhöht Metabolisierung des Morphin, Wirkungsverlust?

Trizyklische Antidepressiva

erhöhen die Bioverfügbarkeit und Plasmaspiegel von Morphin

Interaktionen - Buprenorphin

Sedativ wirksame Substanzen (Ethanol)

Erhöhte Toxizität des Buprenorphin: Cave Atemlähmung

MAO Hemmer

Neurotoxizität des Buprenorphin, Blutdruckentgleisung

Anticholinerg wirksame Substanzen Erhöhte
verstärken Obstipation

Antikonvulsiva (Phenytoin, Carbamazepin)

verstärkte Metabolisierung des Buprenorphin, Wirkungsverlust?

Azol-Antimykotika

erhöhen Plasmspiegel des Buprenorphin, Reduktion der Initialdosis

Wechselwirkungen mit SSRI (+ Opiate)

SSRI

(z.B. Citalopram)

+ Tramadol

+ Hydromorphon

+ Oxycodon

+ Pethidin

+ Fentanyl

Serotoninsyndrom!

Serotoninsyndrom

Arzneimittel

TCA (Amitryptilin= Saroten)

SSRI (Fluctine-2-5 Wochen)

Johanniskrautextrakte (Jarsin)

Opiate (Tramal)

Antibiotika (Ritonavir)

Antiemetika (Zofran, Kytril)

Migränemittel (Triptane)

Hustenmittel (Dextromethorphan= Wick)

MAO-Hemmer (Moclobemide= Aurorix – 2 Wochen)

Serotoninsyndrom

Symptome

Fieber

Schwitzen

Schüttelfrost

Zittern

Unruhe

Verwirrung

Suicidgefahr

Muskelzuckungen

Übelkeit

Durchfall

Nierenschädigung

Lebertoxizität

Blutdruckanstieg

EKG-Veränderungen

Impotenz etc.

Serotoninsyndrom

Inzidenz

2002: 26.733

Patienten mit SSRI

davon 7.349

**Patienten mit Serotoninsyndrom
(27.5 %)**

davon 93

mit Todesfolge (0.35 %)

(Boyer et al. N. Engl. J. Med. 352; 11, 2005)

Häufigkeit von Interaktionen

464 AM –Paare:

Wechselwirkung:	80%
kein Effekt	12.7%
nachweislicher Effekt	3.9%
bedeutender klin. Effekt	5%
Nachweis guter Qualität:	1.3%

Wechselwirkungen Beispiele

Codein (CYP 2D6) Dauertherapie

+ Statin oder SSRI → Entzug

Wechselwirkungen

Beispiele

Migränepatienten, 32 j.

Zomig 2 mg p.o. 6.00

Zomig 2 mg p.o. 8.00

DHE 1 mg i.v. 11.00

→ Stammhirninfarkt 12.30

Serotoninsyndrom

Therapie

Arzneimittel absetzen!!

Benzodiazepine

Olanzapin (Zyprexa)

keine: Antipyretika

β -Blocker (Propranolol)

Bromocriptin