

Vitos Klinikum Rheingau KPP Eichberg

Ärztliche Direktorin
Dr. Sibylle C. Roll



Arzneimittelinteraktionen

Dr. rer. physiol. M.Hahn, klinische Pharmazeutin
Clinical Assistant Professor University of Florida

Agenda //



- Welche Wechselwirkungen gibt es?
 - Pharmazeutische
 - Pharmakokinetische
 - Arzneimittel
 - Nahrungsmittel
 - Pharmakodynamische
- Erkennen von Wechselwirkungen
 - Symptome
 - Zeitlicher Verlauf
 - Risikofaktoren

Pharmakotherapeutische Interaktion //

- Ca. **57 000 UAE-Tote** pro Jahr auf internistischen Stationen (6 Millionen Patienten) in Deutschland
 - Davon vermeidbar: 50%
- Nicht in dieser Zahl enthalten:
 - Tödliche UAE bei 10,5 Millionen nicht-internistischen Krankenhaus-Patienten
 - Tödliche UAE zu Hause oder im Pflegeheim



Pharmakotherapeutische Interaktion //

→ Situation im Krankenhaus global

- **Ca. 6 % der Krankenhauseinweisungen gehen allein aus unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen hervor.**
- **5-9% der Kosten im Krankenhaus sind durch UAW bedingt**



Interaktionen allgemein //

Definition:



+



= ?

Interaktionsmechanismen //

Pharmakokinetische Interaktionen:

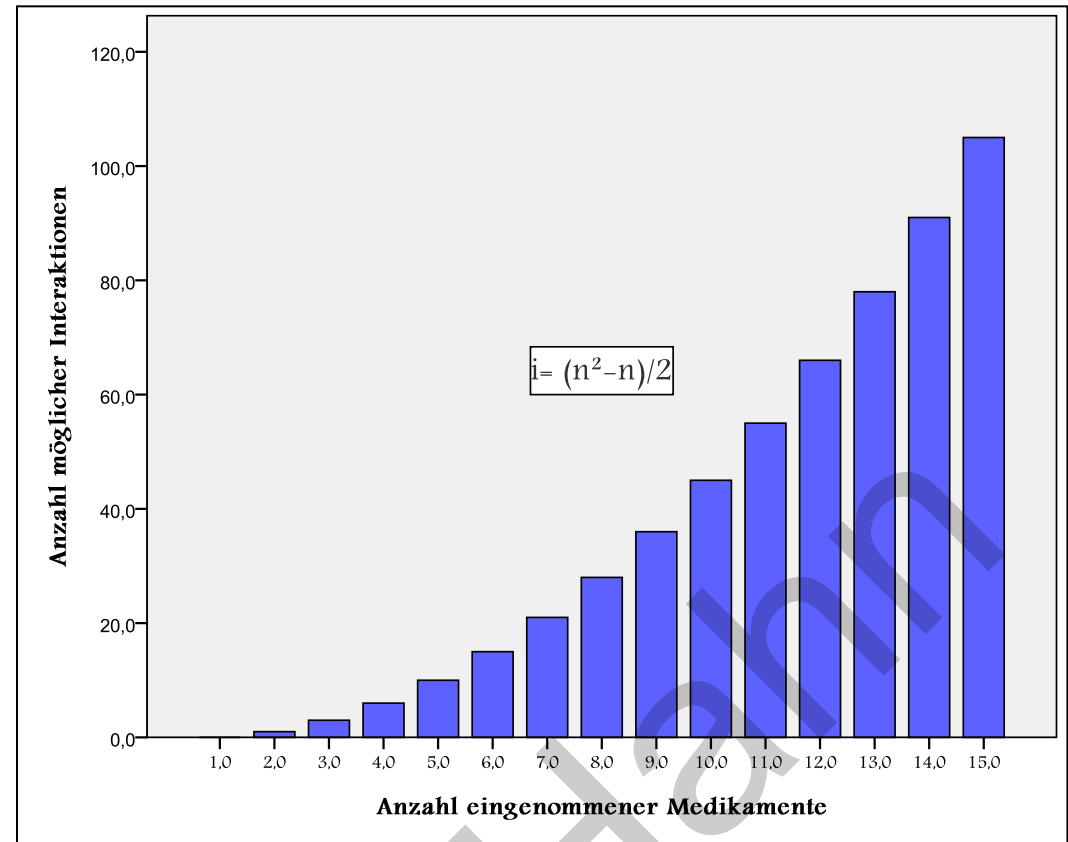
- Liberation
- **Absorption**
- **Distribution**
- **Metabolisierung**
- **Elimination**

Pharmakodynamische Interaktionen:

- Agonistische
 - Wirkungsverstärkung
- Antagonistische
 - Wirkungsabschwächung
- Additive Toxizität
 - Verstärkte Nebenwirkungen
 - Intoxikationen

Wie viele Arzneimittel nimmt Ihr Patient?

- Exponentielle Zunahme der Anzahl der Arzneimittelinteraktionen!



Pharmakokinetische Interaktionen //

ABSPORPTION //

Einnahmezeitpunkte //



- Definition des Einnahmezeitpunkts in Abhängigkeit von der Mahlzeit:
- „nüchtern“: mind. 1 Stunde vor oder der mind. 2 Stunden nach der Mahlzeit
- „vor dem Essen“: 15-30 Minuten vor der Mahlzeit
- „zum Essen“: während / unmittelbar nach der Mahlzeit
- „nach dem Essen“: 30 bis 60 min nach der Mahlzeit

Einfluss der Nahrung auf Medikamente //

- Nahrungsbedingte Veränderungen der
 - pH-Werte der Verdauungssäfte (v.a. Magen)
 - Magen-/ Darmbewegung
 - Passagezeit durch den Magen-/ Darmtrakt
 - Freisetzungs-/ Lösungs-/ Resorptionsgeschwindigkeit
 - Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs

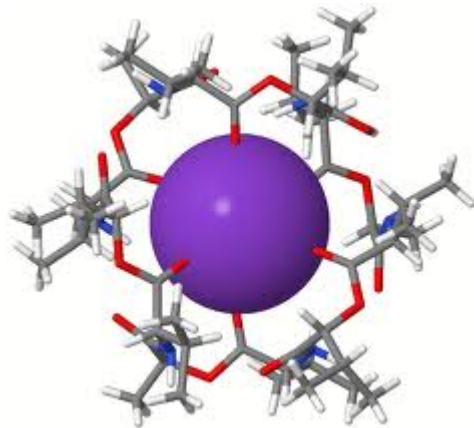




Physikalische Wechselwirkung mit zweiwertigen Kationen //

- Zweiwertige Kationen wie Ca, Mg, Zn, Fe mit
 - Bisphosphonate
 - L-Thyroxin (Chelatbildung)
 - Tetracycline (Chelatbildung)
 - Gyrasehemmer (Chelatbildung)

→ **Resorption wird vermindert.** Zeitlich versetzte Einnahme von bis zu 6 Std beachten!





Änderung des pH- Werts: ein Beispiel //

- Die verzögerte und gleichmäßige Freisetzung eines Arzneistoffes aus einer retardierten Arzneiform wird überwiegend durch den pH-Wert –abhängigen Auflösungsprozess der verwendeten Hilfsmittel gewährleistet.
- In den ersten 60- 90 min der Nahrungsaufnahme kommt es zur Erhöhung des Magen pH-Wertes von nüchtern 1,6 auf Werte zwischen 3 und 6.
- magensaftresistente Tabletten: verweilen stundenlang im Magen, teils Wirkstoffzersetzung
- Wird anstelle von Leitungswasser ein nährstoffhaltiges Getränk (Saft, Limonade, Milch) getrunken dann verlängert sich der Vorgang um Stunden, bis die Tablette den Magen passiert. Bei Einnahme nach dem Essen kann dieses bis zu 11 Stunden dauern.
- Magensaftresistente Tabletten (z.B. **Diclofenac**) sollten deshalb **nüchtern 1-2 Stunden vor dem Essen** oder **2- 3 Stunden nach dem Essen** eingenommen werden.



Fettlöslichkeit/ Ballaststoffgehalt //

- Resorption einiger Arzneimittel hängt vom Fettgehalt und Ballaststoffgehalt der Mahlzeit ab:
- Fettlöslich:
 - verbesserte Löslichkeit
 - vermehrte Ausscheidung von Galle
 - Metoprolol, Itraconazol, Posiconazol, Quetipain
Griseofulvin u.v.m
- Ballaststoffgehalt:
 - Digoxin und Lovastatin werden mit Ballaststoffen kaum aufgenommen.

Motilitätsänderungen //

- Verlängerte oder verkürzte Absorptionszeit:
 - Verkürzung durch: MCP, Erythromycin, Domperidon
 - Verlängerung durch: Spasmolytika, Al-haltige Antazida

betroffen z.B. Digoxin, Penicillin, Levodopa



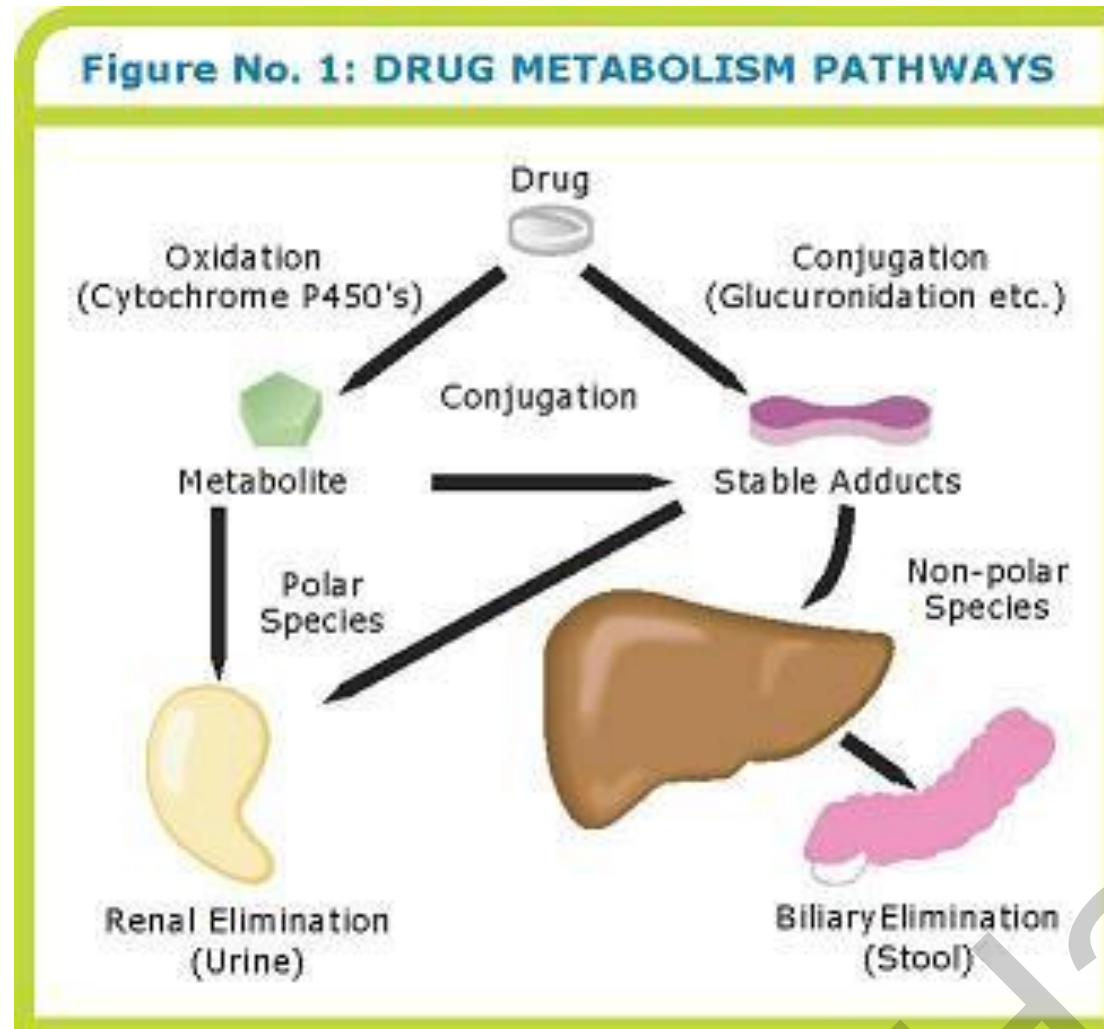
Tabelle 1
Hinweise zur Einnahme von Arzneistoffen und Nahrungszufuhr

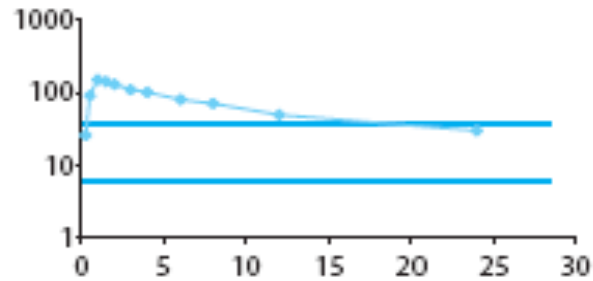
A. Nüchtern-Einnahme (1/2 bis 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach der Mahlzeit)				
Antibiotika: Cefalosporine Erythromycine (außer - estolat und -ethyl succinat) Lincomycine	Rifampicin Penicilline (außer Bac ampicillin) Spiramycin Tetracycline	Astemizol Barbiturate (als Schlaf- mittel) Benzodiazepine (als Schlafmittel) Captopril	Clemastin Didanosin Distigminbromid Domperidon Glibenclamid Isoniazid	Levothyroxin Mebendazol Methyldopa Metoclopramid Pirenzepin Sucralfat
B. Einnahme während oder unmittelbar nach der Mahlzeit				
Amphotericin B Allopurinol Amiodaron Ammoldin Azapropazon Azathioprin Azetylsalizylsäure (chronisch, hohe Dosen) Baclofen Benzbromaron Benzodiazepine (außer als Schlafmittel)	Bromocriptin Carbinoxamin Chinidin Cinnarizin Clofibrat Cinoxacin Diclofenac Disopyramid Flavoxat Flufenaminsäure Flurbiprofen	Fusidinsäure Ibuprofen Indometacin Isosorbiddmononitrat Kalziumsalze Ketoprofen Lithiumsalze Levodopa (keine eiweiß- reiche Kost) Lisurid Mebhydrolin Mefenaminsäure	Methysergid Metronidazol Mexiletin Naproxen Nikotinsäure und -derivate Nifluminsäure Nimorazol Orphenadrin Oxatomid Oxyphenbutazon Pheniramin	Phenylbutazon Pipemidsäure Piroxicam Probenecid Procainamid Reserpin Terfenadin Tiaprofensäure Ticlopidin Tocainid Triamteren Valproinsäure
C. Häufig erhöhte Bioverfügbarkeit mit fettreicher Nahrung				
Chloroquin Ciclosporin Diazepam Erythromycinestolat und -ethylsuccinat	Griseofulvin Halofantrin Hydralazin	Hydrochlorothiazid Isotretinolin Itraconazol Ketoconazol	Metoprolol Nitrofurantoin Propranolol Riboflavin	Sotalol Spironolacton
D. Geringer Einfluß der Nahrung auf die Bioverfügbarkeit				
Acetazolamid Amitriptylin Atenolol Bacampicillin Bendroflumethiazid Cimetidin	Clobazam Dextropropoxyphen Digitoxin Digoxin Dipyridamol Ethambutol	Furosemid Isosorbiddinitrat Melperon Mesuximid Methylphenidat Neostigmin	Orciprenalin Oxazepam Paracetamol Pentaerithryltetranitrat Pyridostigminbromid Ranitidin	Testosteron Theophyllin Timolol

* Eine sichere Zuordnung ist nicht möglich, da in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse, besonders mit Retardpräparaten, vorliegen.



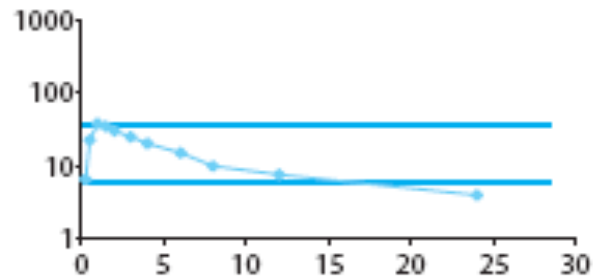
METABOLISIERUNG //



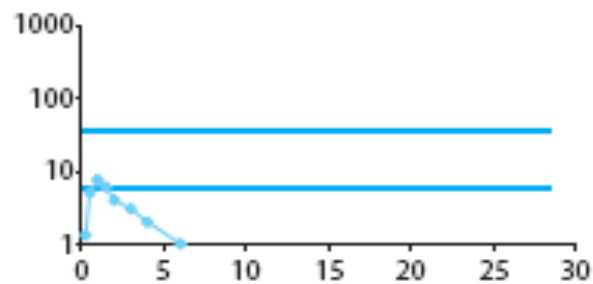


Toxizität,
Nebenwirkungen

Verminderter Metabolismus
(z.B. Inhibition)

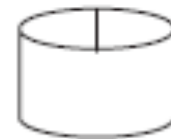


Therapeutischer
Bereich



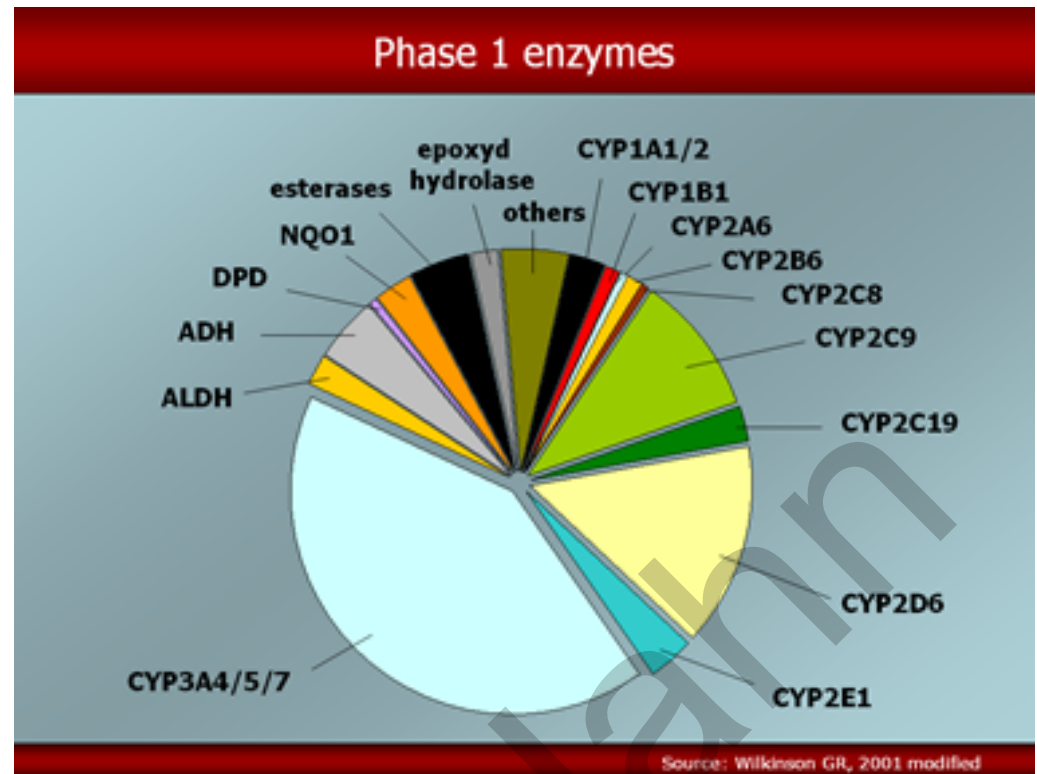
unwirksam

Gesteigerter Metabolismus
(z.B. Induktion)

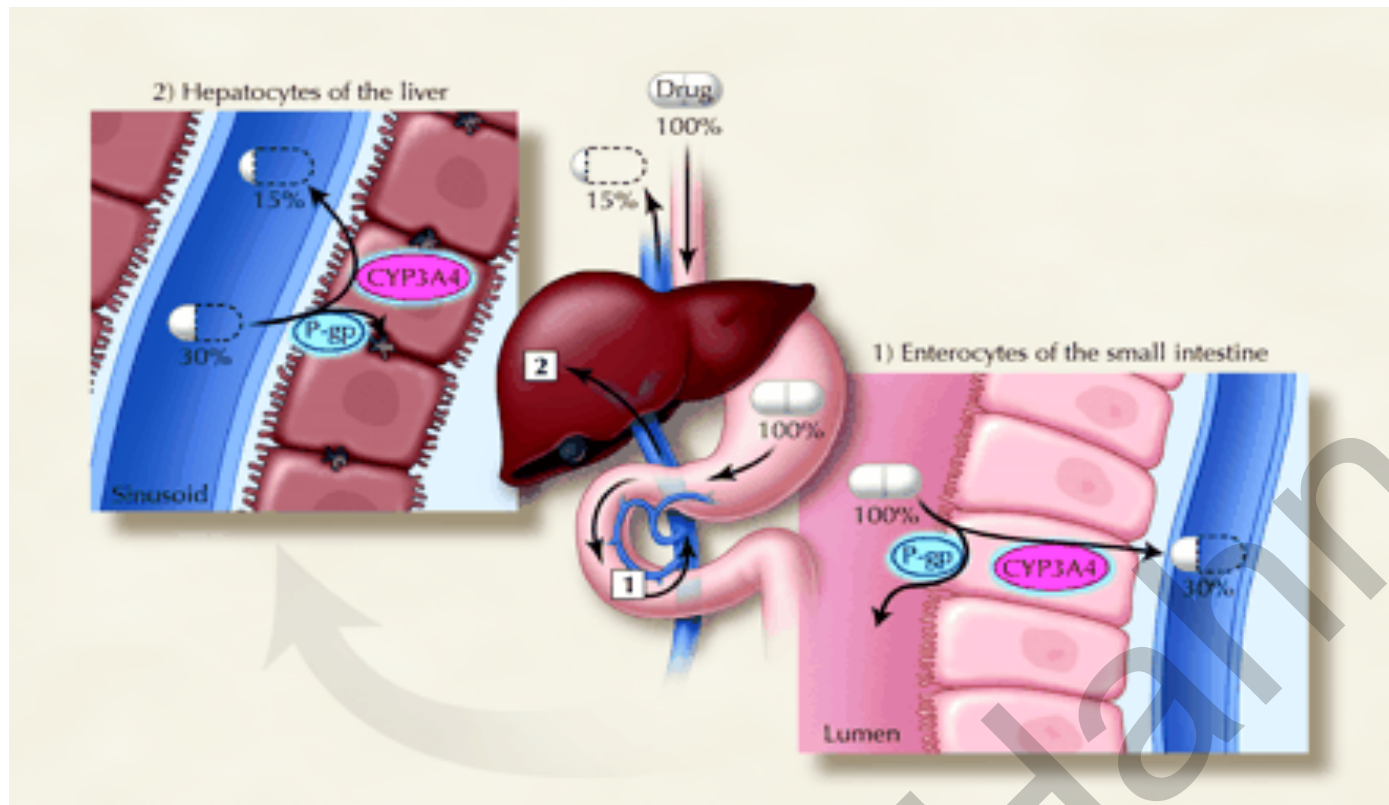


Metabolismus //

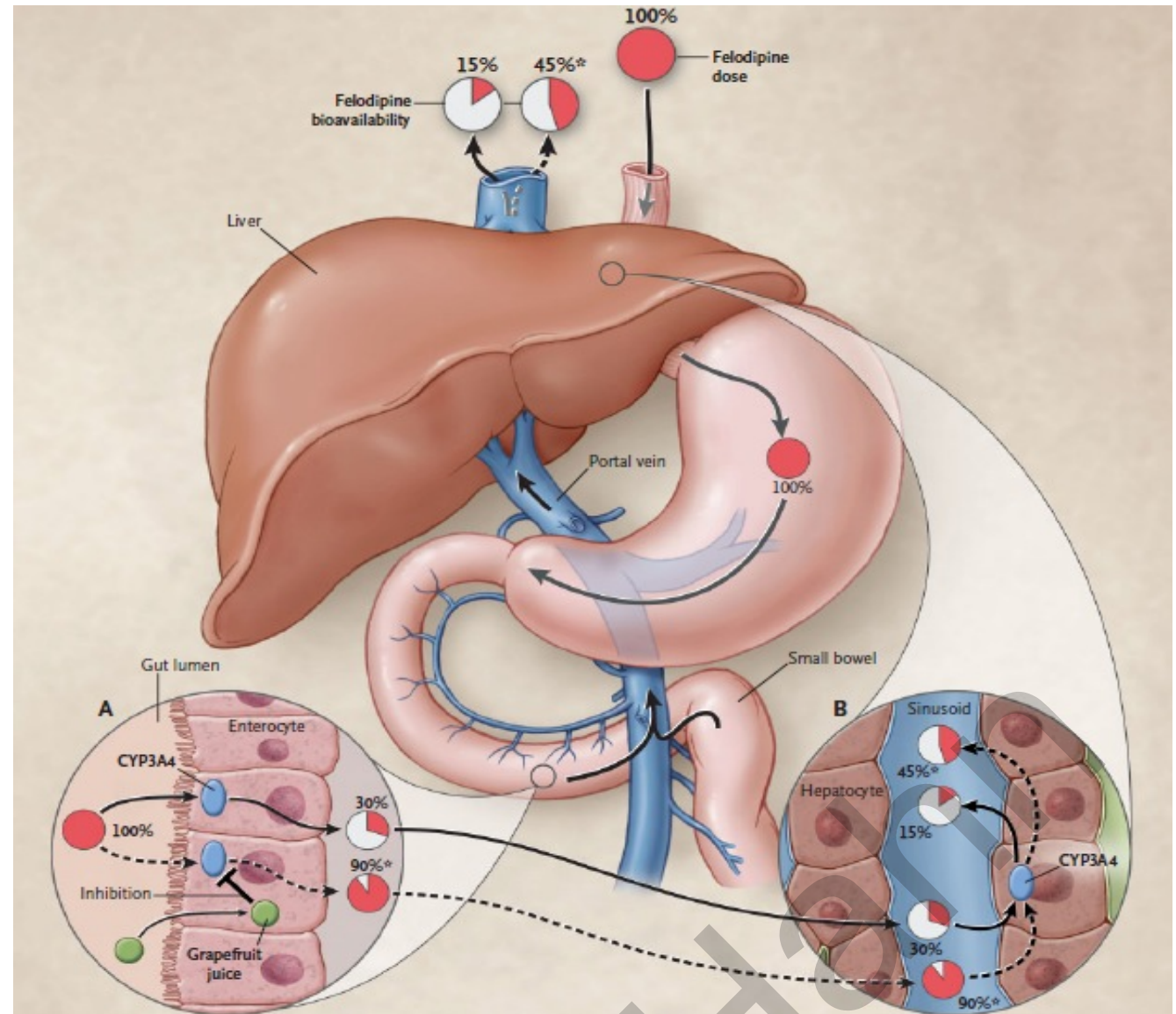
Die meisten Arzneimittel (75%)
werden über Cyp metabolisiert.



Zusammenspiel Cyp und Pg-P //



Inhibition //



Wilkinson G. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. N Engl J Med 2005;352:2211-21.

Ein Unternehmen des

Inhibition //

Starke Inhibitoren

≥ 5-facher Anstieg der AUC
oder > 80% Absenken der CL

Mittelstarke Inhibitoren

≥ 2 aber < 5-facher Anstieg der AUC
oder 50-80% Absenken der CL

Schwache Inhibitoren

≥ 1.25 aber < 2-facher Anstieg der AUC
oder 20-50% Absenken der CL





Was haben Grapefruitsaft und Rotwein gemeinsam?

- Inhibition des Abbaus von CYP3A4 Substraten:
 - Grapefruit: 90% des CYP3A4 gehemmt, Hemmung **irreversibel**
 - Rotwein: 84% des CYP 3A4 gehemmt, Hemmung **reversibel**
- Für Weisswein kein Effekt nachgewiesen

[Chan WK](#), [Nguyen LT](#), [Miller VP](#), [Harris RZ](#). Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 3A4 by grapefruit juice and red wine. [Life Sci](#). 1998;62(10):PL135-42.

Zigaretten //

Zigaretten induzieren CYP1A2: Beschleunigter Metabolismus einiger Arzneimittel:

- Theophyllin
- Clozapin
- Olanzapin
- Agomelatin
- Duloxetin
- Coffein

CAVE bei Nikotinentzug!



Kaffee //

Durch Tabakrauch werden 4 mal höhere Coffeindosen benötigt, um gleichen Coffeinspiegel im Blut zu erreichen, wie bei Nichtrauchern.

Komeptitiver Inhibitor von CYP1A2:

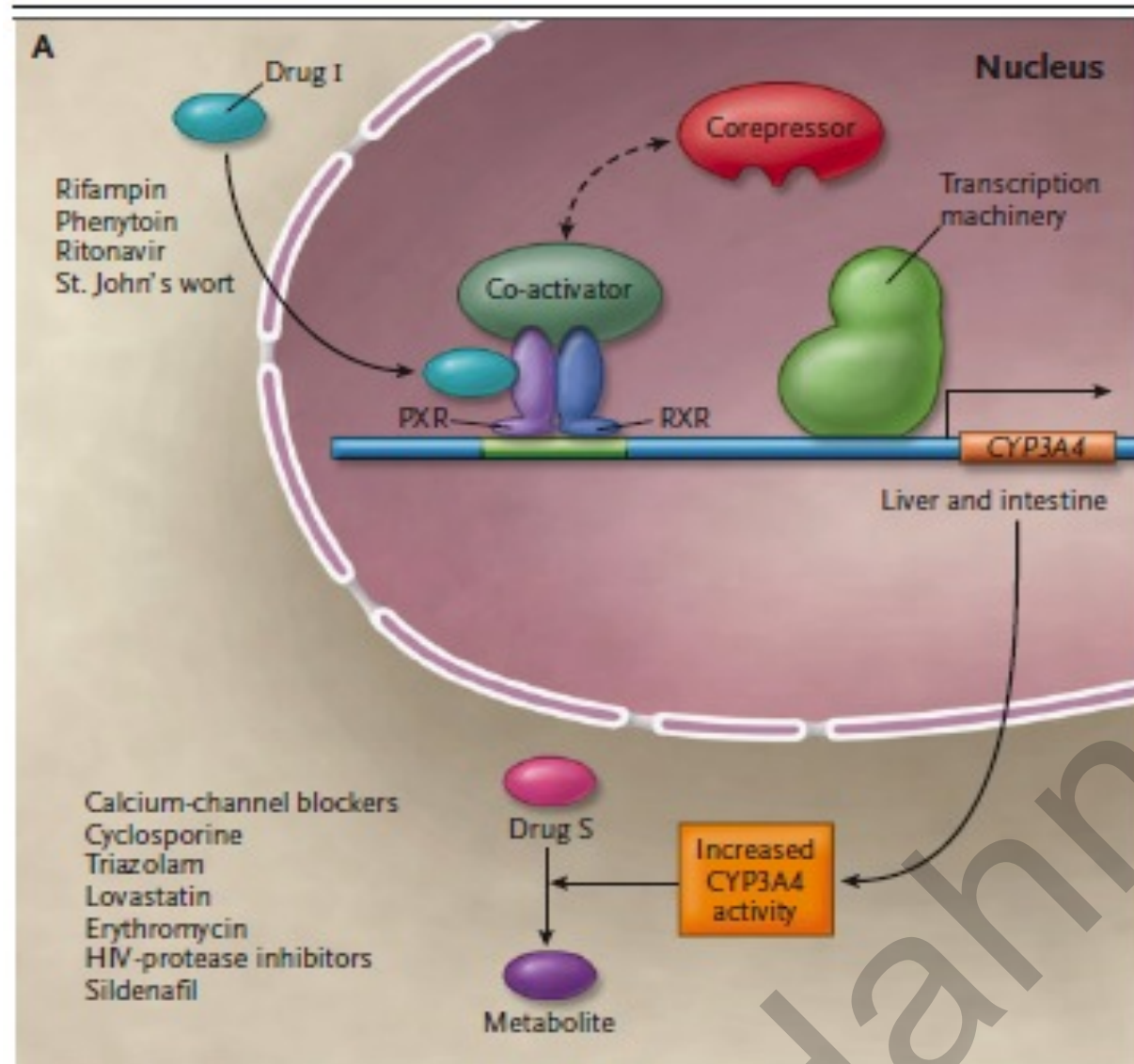
Plasmaspiegel von Antipsychotika, Theophyllin, Duloxetin und Agomelatin können ansteigen.

Jose de Leon, M.D.

Psychopharmacology: Atypical Antipsychotic Dosing: The Effect of Smoking and Caffeir

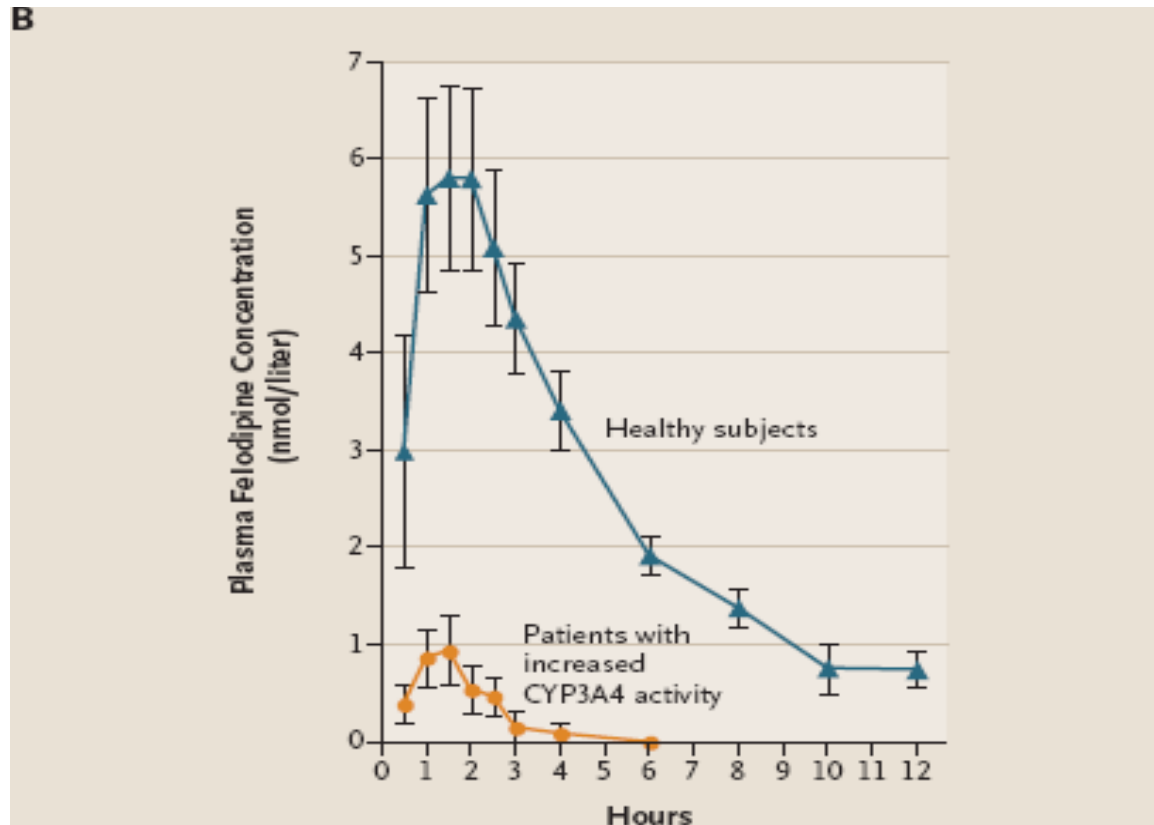


Induktion //



Wilkinson G. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response N Engl J Med 2005;352:2211-21.

Enzyminduktion: Plasmaspiegel //



Stark: $\geq 80\%$

Mittel:
50-80%

Schwach:
20-50%

Das optimale Arzneimittel in der Polypharmazie//

- Keine aktiven Metabolite
- Keine Beteiligung von CYP bei der Metabolisierung
- Selektive Bindungsaffinitäten
- Große therapeutische Breite



Fazit //

- Viele Wechselwirkungen
 - Mit Arzneimitteln
 - Mit Nahrungsmitteln
- Arzneimitteleinnahme sollte immer zu gleichen Bedingungen eingenommen werden: Leitungswasser am Besten!
- Keine anderen Arzneimittel einnehmen ohne Interaktionscheck!
- Wenn neue Arzneimittel eingenommen wurden; sorgfältige Beobachtung über mindestens 2 Wochen nötig!
- Sorgfältige Wirkstoffauswahl bei Polypharmazie- Patienten

Vielen Dank



Informationen in Internet //

- Interaktionsdatenbanken:
 - www.MediQ.ch
 - www.psiac.de
 - www.druginteractions.com
 - www.medscape.com
 - www.epocrates.com

- Sondengängigkeit:
 - www.pharmatrix.de

Einnahmehinweise:

- www.wipig.de

[J Clin Pharmacol.](#) 2009 Dec;49(12):1403-7. Epub 2009 Sep 29.

Analysis of drug interactions involving fruit beverages and organic anion-transporting polypeptides.

[Greenblatt DJ.](#)

Source

Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Tufts University School of Medicine, 136 Harrison Ave, Boston, MA 02111, USA. dj.greenblatt@tufts.edu

Abstract

Recently there has been speculation regarding prescription drug interactions with fruit beverages through inhibition of drug uptake transport by organic anion transporter polypeptides (OATPs). A review of clinical trials indicates that grapefruit juice (GFJ), orange juice (OJ), and apple juice can reduce oral bioavailability of fexofenadine, potentially reducing pharmacodynamic effects of fexofenadine. However, the clinical importance of the interaction is not clearly established. The effect is diminished by temporal separation of fruit juice and fexofenadine administration. GFJ and OJ substantially reduce oral bioavailability of celiprolol, a beta-blocker not available in the United States. Beyond these two examples, other meaningful drug interactions with fruit beverages via OATP inhibition are not established at the present time.