

Arzneimittelwechselwirkungen auf Reisen

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)**

Eine schwedische Studie

11.000

1.574

49

Todesfälle

randomisiert ausgewählt

tödliche UAWs (= 3.1%)

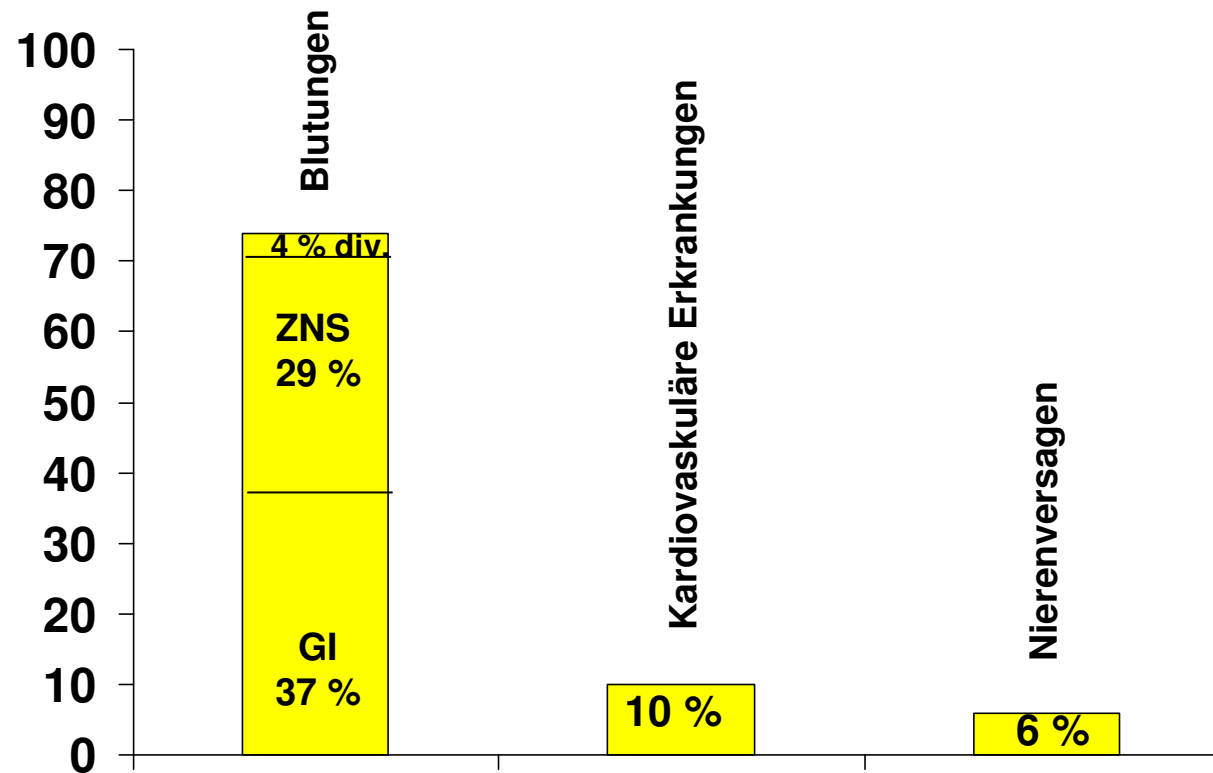
BJCP 65, 2007; 573

▮ 1: [Br J Clin Pharmacol](#). 2008 Apr;65(4):573-9. Epub 2007 Dec 7.

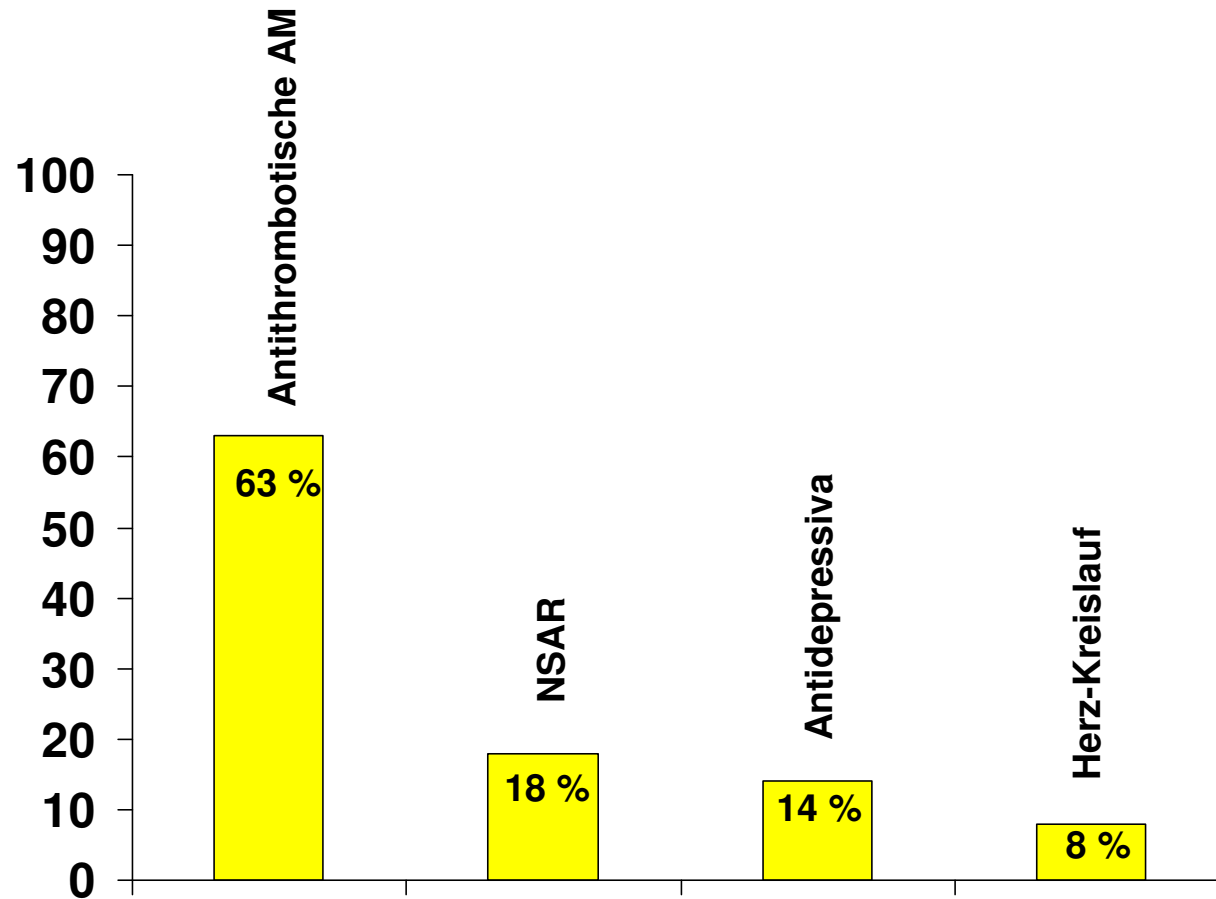
Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study.

[Wester K](#), [Jönsson AK](#), [Spigset O](#), [Druid H](#), [Hägg S](#).

**49 Todesfälle
= 100 %**



Gefährliche Arzneimittel



tödl. AM-Wirkungen in Klinik: 5 %

Bevölkerung : 3 %

BJCP 65, 2007; 573

Tödliche Kombinationen

ASS – Naproxen

ASS – Citalopram

Citalopram - Clopidogrel

Cumarin - Sertralin

ASS – Rofecoxib

**Enalapril – Losartan – KCl -
Spironolacton**

etc., etc., etc.

AM-Interaktionen können zustandekommen durch

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

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)**

Wechselwirkung bei der Reisevorbereitung: Immunsuppressiva- Glucocorticoide Dauertherapie

**+Lebend-Virus-Vakzine: Masern, Mumps, Röteln, Polio oral,
Varicellen, Gelbfieber, BCG**

**Wegen Hemmung der Immunantwort ist eine gefährliche
generalisierte Infektion möglich**

→ Impfung vermeiden

**+ alle anderen Impfstoffe (z.B. auch Influenza A)
Impferfolg nicht gegeben**

Interaktionen mit Alkohol

+ ZNS-gängige Antihistaminika

z.B. Dimenhydrinat = Vertirosan, Travel Gum

+ Benzodiazepine, Schlafmittel Zolpidem, Zopiclon

+ Hustenmittel Dihydrocodein = Paracodin

additive ZNS-Dämpfung - verstärkte Benommenheit

Fahruntauglichkeit!

Reiseapotheke/Verdauung

Paspertin (Metoclopramid)

Ranitidin/Pantoprazol

Normhydral

Imodium (Loperamid)

Ciproxin (Ciprofloxacin)

Dulcolax (Bisacodyl)

Arca-Enzym

Riopan

Buscopan-Dragees

Wechselwirkungen

Paspertin plus

SSRI: extrapyramidale Störungen,
bis Serotoninsyndrom

Neuroleptika: „

Antiparkinsonmittel: Antagonismus

Anticholinergika: Wirkungsabschwächung

Alkohol: Resorptionsbeschleunigung

PPI

Wechselwirkungen PPI

**Alle PPIs sind Substrat und Hemmer von CYP 3A4
und CYP 2C19 (z.T auch Induktoren)**

**Alle PPIs sind Substrat und Hemmer von
P-Glycoprotein**

**Interaktionen mit: Cumarinen, Carbamazepin, SSRI,
Diazepam, Phenytoin, Theophyllin, Clopidogrel**

Absetzen von PPIs: Reboundgastritis

Wechselwirkungen PPI (Cyp 2C19)

**Omeprazol (Esomeprazol) > Lansoprazol
> Pantoprazol > Rabeprazol**

(Robinson and Horn Drugs 63; 2739, 2003)

Wechselwirkungen PPI (Cyp 2C19)

**Andere Untersuchungen: keine Unterschiede
zwischen den Verschiedenen PPI**

(Labenz et al. Aliment Pharmacol Therap 2003, 17, 1015)

Wechselwirkungen

Pantoprazol plus

SSRI: verlängerte Halbwertszeit
verstärkte Nebenwirkungen

Cumarine: verlängerte Halbwertszeit
erhöhtes INR, Blutungen!

Benzodiazepine: Blutspiegelerhöhung (Clearance 45%↓)
verlängerte Wirkungsdauer

Citalopram: Blutspiegelerhöhung, NW ↑

Clopidogrel: Myokardinfarkt ↑, akutes Koronarsyndrom
↑ (Hemmung der metabolischen Aktivierung von
Clopidogrel durch Cytochrom P450 2C19)

Wechselwirkungen

Ranitidin plus

**Ranitidin oder andere H₂-Blocker
(Famotidin) haben keine Interaktionen und
sind eine brauchbare Alternative zu PPIs**

Reiseapotheke/Verdauung

Paspertin (Metoclopramid)

Ranitidin/Pantoprazol

Normhydral

Imodium (Loperamid)

Ciproxin (Ciprofloxacin)

Dulcolax (Bisacodyl)

Arca-Enzym

Riopan

Buscopan-Dragees

Wechselwirkungen

Loperamide plus

Chinidin:	erhöhte Blutspiegel bzw. erhöhte Konzentration im Gehirn, verstärkte Nebenwirkungen bis Atemdepression
Itraconazol:	erhöhte Blutspiegel von Loperamid
Gemfibrocil:	„

Erklärung

**Loperamid ist ein Substrat von
P-Glycoprotein**

ABC-Transportproteine

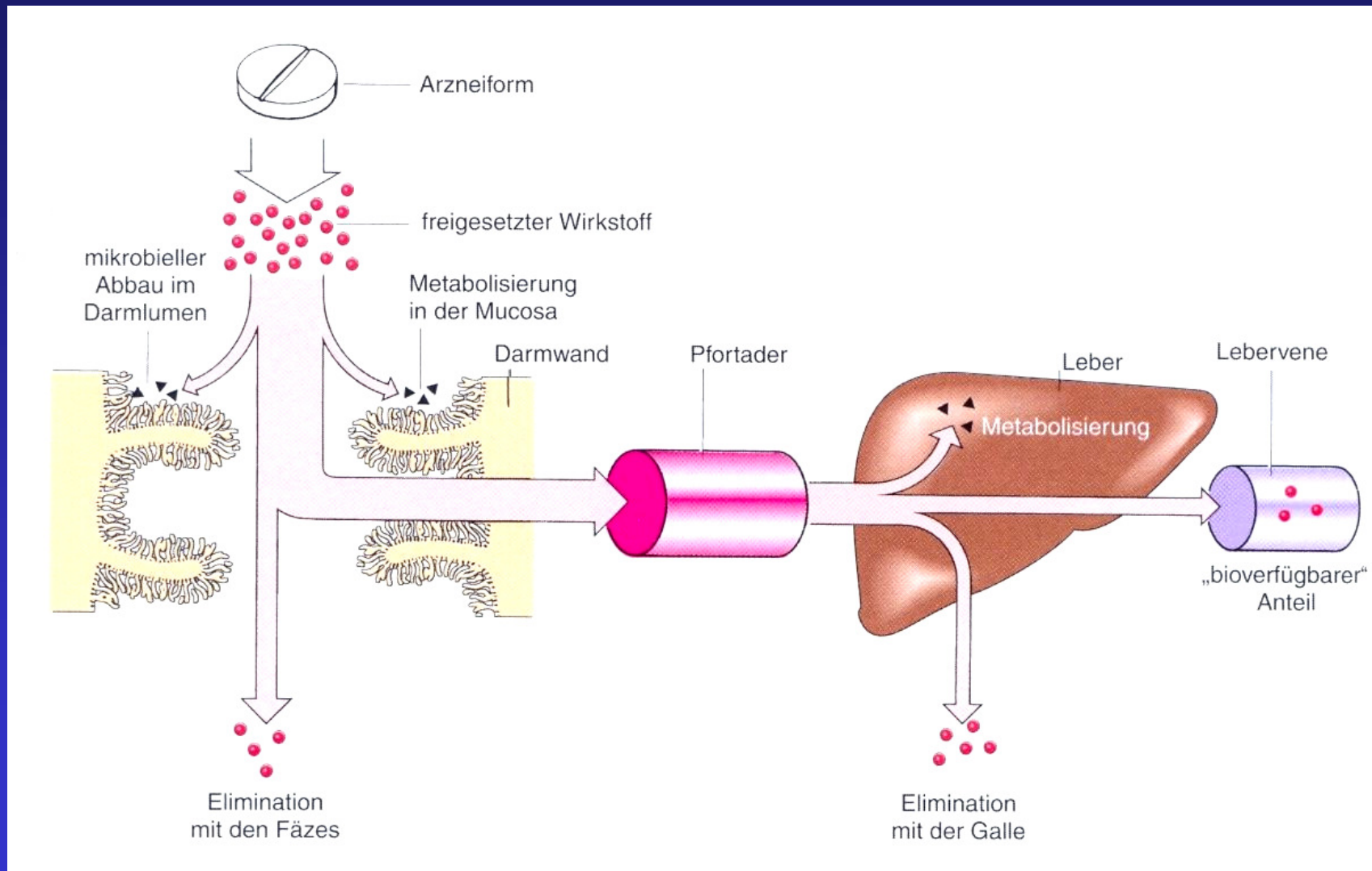
ABCB1 bzw MDR1 (multidrugresistance)
bzw. P-Glykoprotein

ABCC1 bzw MRP1 (multidrugresistance-
associated protein)

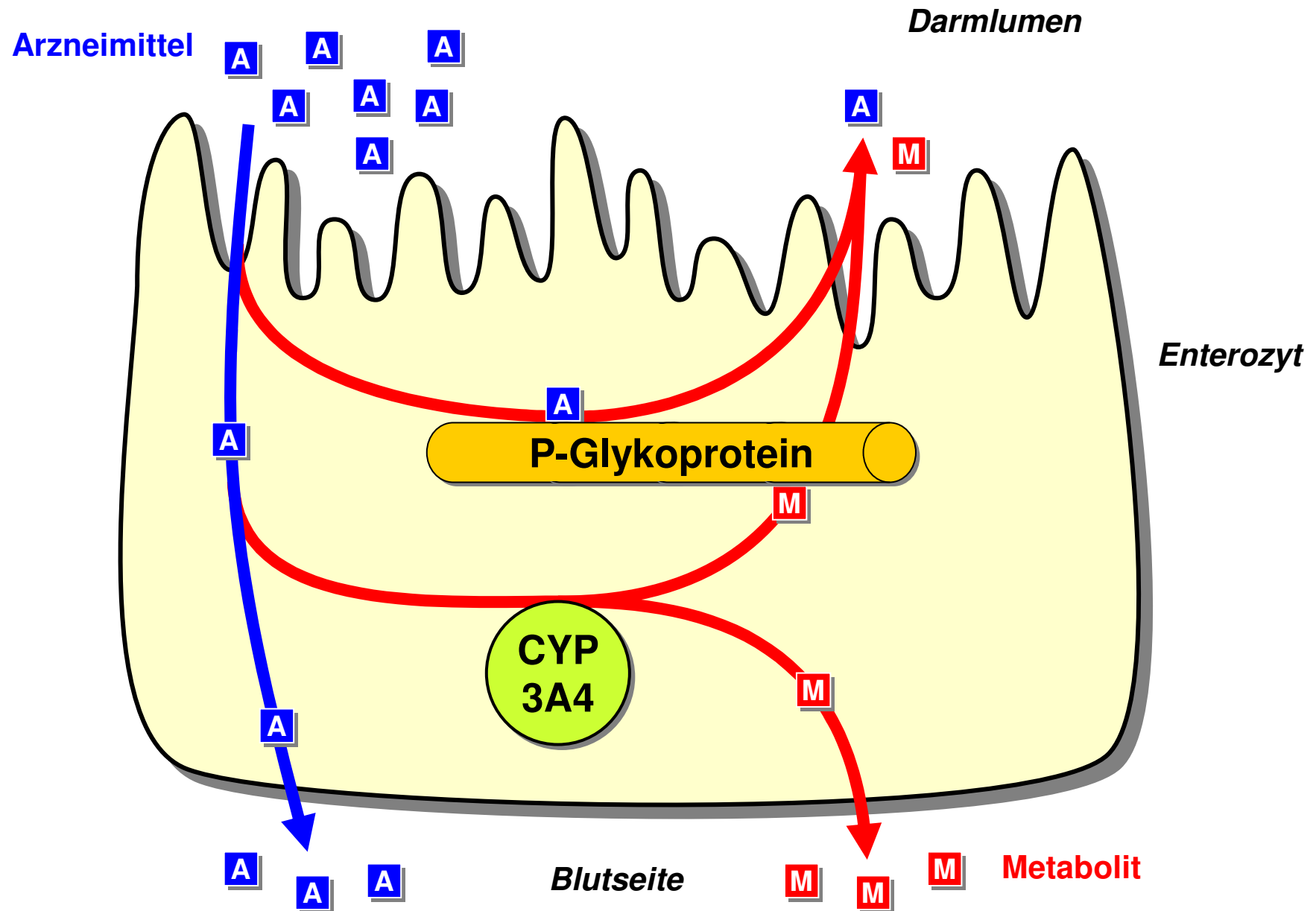
ABC-Transportproteine

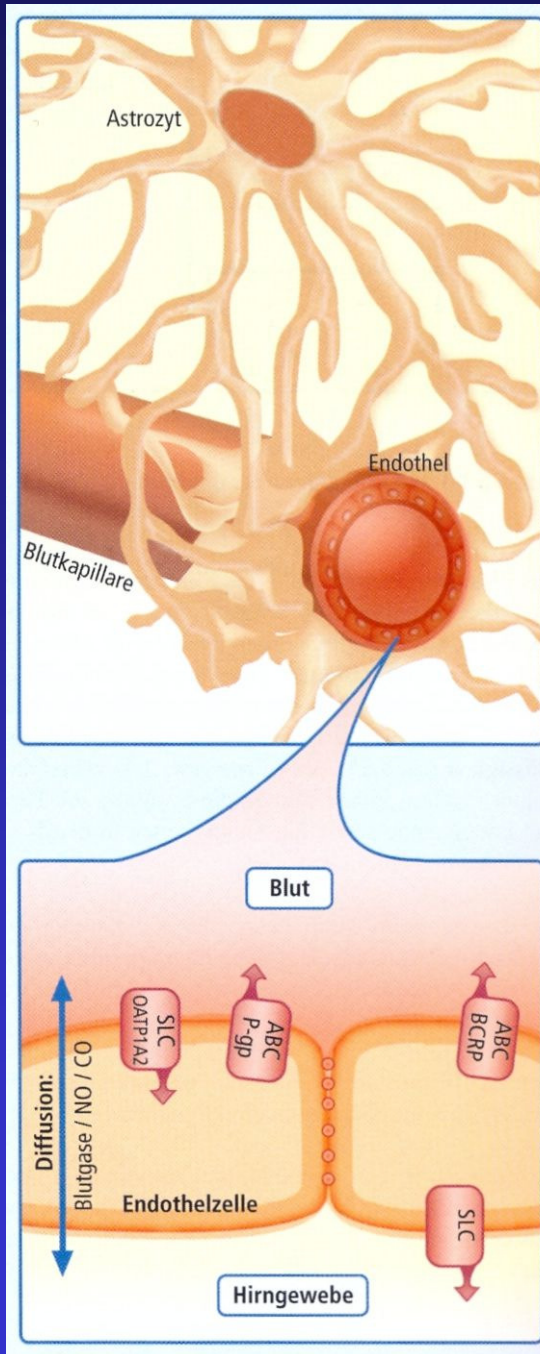
Darmepithel:	Lumen/Blut
Leberzellmembran:	Leberzelle/Gallengang
Bluthirnschranke:	Blut/Hirngewebe
Nierengewebe:	Blut/Harn

präsystemische Elimination (First-pass-Effekt)



enterale Resorption: CYP3A4 und P-Glykoprotein





z.B. Aliskiren (Rasilex)

P-Glykoprotein-Induktoren wie
Johanniskraut oder Rifampicin
hemmen die Bioverfügbarkeit

P-Glykoprotein-Inhibitoren wie
Cyclosporin, Azole, Makrolide
oder Atorvastatin erhöhen die AUC
(bis 5x)

Reiseapotheke/Verdauung

Paspertin (Metoclopramid)

Ranitidin/Pantoprazol

Normhydral

Imodium (Loperamid)

Ciproxin (Ciprofloxacin)

Dulcolax (Bisacodyl)

Arca-Enzym

Riopan

Buscopan-Dragees

Wechselwirkungen

Ciprofloxacin plus

Theophyllin:	erhöhte Blutspiegel bzw. verstärkte Nebenwirkungen
Ropinirol:	„
Cumarine:	„ (INR!)
Clozapin:	„
Methotrexat:	„
Tizanidin:	„

Erklärung

**Ciprofloxacin hemmt Cytochrom P450
CYP 1A2**

Reiseapotheke/Verdauung

Paspertin (Metoclopramid)

Ranitidin/Pantoprazol

Normhydral

Imodium (Loperamid)

Ciproxin (Ciprofloxacin)

Dulcolax (Bisacodyl)

Arca-Enzym

Riopan

Buscopan-Dragees

Wechselwirkungen

Bisacodyl plus

Diuretika:

erhöhte Kaliumverlust

Hypokaliämie

erhöhte Empfindlichkeit geg.

Herzglykoside

Reiseapotheke/Schmerzen bzw. Fieber

Paracetamol

Aspirin

Ibuprofen

Dexibuprofen

Diclofenac

Naproxen (Aleve)

Paracetamol

Wechselwirkungen

Paracetamol + Cumarine

Gruppe	INR
Normalwert	0.8 - 1.3
Warfarin	2.61
Warfarin + Paracetamol	3.47

Mahe et al. et al. 2005

RR für gastrointestinale Komplikationen: 3.6

Gonzalez-Perez, 2006

Paracetamol hemmt die Thrombocytenaggregation

Munsterjelm, 2006

Paracetamol verdoppelt RR für Bluthochdruck

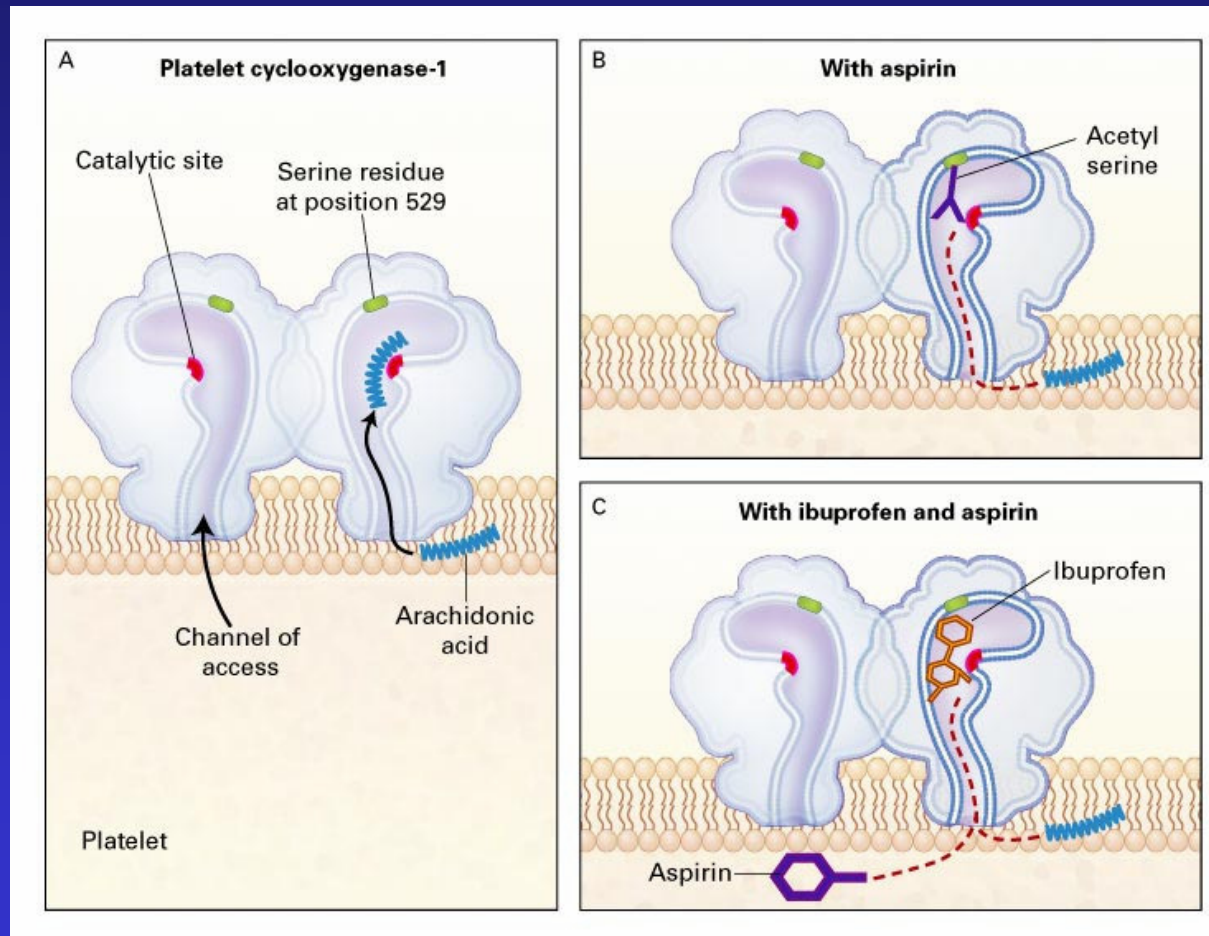
JP Foreman, 2005 (Hypertension)

NSAR

Wechselwirkungen

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

Aspirin und Ibuprofen



Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin

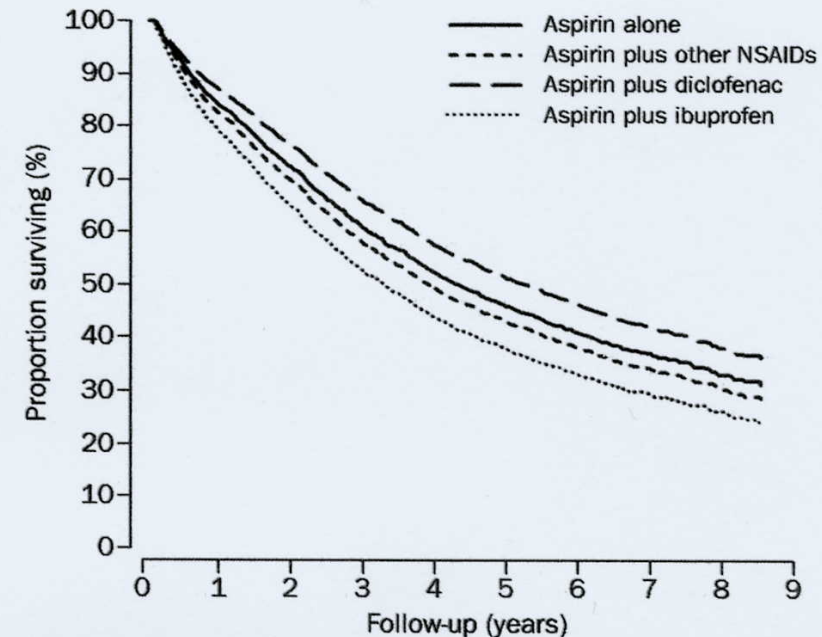
T M MacDonald, L Wei

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 ACE-Hemmer mit NSAR

Wirkung der ACE Hemmer aufgehoben

z.B. Fosinopril

BD 96 → 90

Fosinopril + ASS

BD 96 → 98

Mechanismus:

ACE-Hemmer: Angiotensin II ↓

Bradykinin ↑ → PGs ↑

2,2mm HG bedeuten 30.000 Schlaganfälle und 2.000 Herzinfarkte

Wechselwirkungen ACE-Hemmer mit NSAR

Wirkung der ACE Hemmer aufgehoben

z.B. Fosinopril

BD 96 → 90

Fosinopril + ASS

BD 96 → 98

Mechanismus:

ACE-Hemmer: Angiotensin II ↓

Bradykinin ↑ → ~~PGs~~ ↑

ASS: 350 mg aber auch mit 100 mg

Wechselwirkungen ACE-Hemmer + NSAR

ACE-Hemmer plus NSAR:

Wirkungsverlust

Hyperkaliämie

Herzrhythmusstörungen

Frau, 73a, 165cm, 82kg

Herzinsuffizienz, DMII, HbA1c: 9 Schmerzen,

RR: 140/90; Crea 1,8

Einweisung: **bradykarde Herzrhythmusstörungen**

Kalium 8,9; Clearance 14ml/min

Diamicron MR 30mg

1 – 0 – 1

T-Ass 100mg

1 – 0 – 0

Acecomb

1 – 0 – 0

Aldactone 50mg

1 – 0 – 0

Dilatrend 6,25mg

1 – 0 – 1

Lasilacton 20/50

jeden 2.Tag

Diclobene 50mg

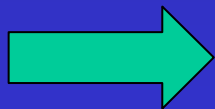
1 – 0 – 1



Niereninsuffizienz, **Dialyse!!!**

Hyperkaliämie

- ACE-I, Sartane
- Aldosteronantagonisten
- Kaliumsalze
- NSAR (K Retention in der Niere)
- Cotrimoxazol
- Diabetes (geringere Aufnahme von K in die Zelle)
- Unzureichende Kaliumkontrolle



Herzrythmusstörungen, Synkopen,
akutes Nierenversagen bis Dialyse

Fröhlich, 2006: Dialysezentrum: 44 Fälle / 18 M
Kosten in 2a > 1 Mill€

Hyponatriämie

- Beeinflussung des ACE- Systems
(ACE-I, Spironolacton, Sartane,)
- erhöhte Ausscheidung
(v.a.Schleifendiuretika,)
- Inadäquate ADH Sekretion (SIADH)
(SSRI,SNRI,Oxcarbazepin,Carbamazepin,Thiazide,NSAR,...)
- GI-Nebenwirkung (Erbrechen, Durchfall)
(Theophyllin, Digitalis, AchEI,...)

Symptomatische Hyponatriämie

problematisch ab 135 mmol/l

- **< 125 mmol/l**

Lethargie

Anorexie

Nausea, Vomitus

Reizbarkeit

Schwindel, Kopfschmerz

Muskelschwäche

Stürze

- **<110 mmol/l**

Benommenheit

Verwirrtheit

Krämpfe

Somnolenz

Tod

Mutschler 2001;

SSRI

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

▮ **1:** [Arch Intern Med.](#) 2008 Jan 28;168(2):180-5.

Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins.

[Schalekamp T](#), [Klungel OH](#), [Souverein PC](#), [de Boer A](#).

Wechselwirkungen mit SSRI (+ Migränemittel)

SSRI + Triptan

Serotoninsyndrom!

Wechselwirkungen SSRI + Opiate

SSRI

+ Tramadol

(z.B. Citalopram)

+ Hydromorphon

+ Oxycodon

+ Pethidin

+ Fentanyl

Serotoninsyndrom!

Serotoninsyndrom

Symptome

Schweissausbrüche

Fieber

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)

Medikamentenverordnung

36a, Methadon, Depression;
Schlafstörung, Endocarditis

Methadon 80mg	1-0-0
Pantoloc 40mg	1-0-1
Tramal 100mg	1-0-0
Fluctine 40mg	1-0-0
Seroquel 80mg	0-0-1
Rohypnol 2mg	0-0-2
Fragmin 5000	1-0-1
Zyvoxid 600mg	1-0-1

CMAJ • JANUARY 29, 2008 • 178(3)
© 2008 Canadian Medical Association or its licensors

Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials

Corrado Barbui MD, Toshiaki A. Furukawa MD, Andrea Cipriani MD

Interpretation: Among adults with moderate to severe major depression in the clinical trials we reviewed, paroxetine was not superior to placebo in terms of overall treatment effectiveness and acceptability. These results were not biased by selective inclusion of published studies.

SSRI und NSAIDs

	<u>RR (95% CI), n=10.000</u>
Non-use	1.0
NSAIDS	3.7 (3.2 to 4.4)
SSRI	2.6 (1.7 to 3.8)
<u>NSAIDS+SSRI</u>	<u>15.6 (6.6 to 36.6)</u>

BMJ 1999;319:1106-1109

Wechselwirkungen mit NSAR + Cumarine

Gruppe	RR
ASS	1.9
Cumarin	1.9
Orale Steroide	1.4
Orale Steroide + ASS	3.0
Cumarin + ASS	4.8
Cumarin + COX-2 Hemmer	2.0
Cumarin + NSAR	13.5

A.I. Lanas et al. 2007

Wechselwirkungen mit NSAR (+ Diuretika)

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

u.U. – kardiale Dekompensation

Cumarine

Wechselwirkungen Cumarine

+ NSAR, ASS: Blutungen ↑

NSAR, Allopurinol

Fibrate, PPI, Statine

TCA, Macrolide etc.

verstärkt

Carbamazepin

Diuretika

Glukokortikoide

vermindert

Andere Beispiele

Phosphodiesterasehemmer

**Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil
+ Nitrate (Nitrolingual, Isomack),
Nicorandil und alle anderen**

} viel NO in der
Zirkulation = viel
cGMP, Abbau gehemmt

gefährliche Hypotension;

Kombination vermeiden!

Sympathomimetika

**z.B. Phenylephrin (Visadron) in
Augentropfen**

+ Atropin-ähnliche Arzneimittel

**verstärkte Vasokonstriktion, schwere
Hypertonie**

Malariamittel

Chloroquin, Proguanil

+ Leflunomid (Arava): Hämo- und Hepatotoxizität

————→ Komb. Vermeiden

+ Alle Substanzen die QT verlängern: additiver Effekt

————→ Vorsicht

Wechselwirkung mit direkten/indirekten Sympathomimetika

z.B. Ephedrin (Coldargan) in Medikamenten gegen
Erkältungskrankheiten

+ Antidepressiva
(Noradr. Reuptake-Hemmer,
trizykl. Antidepressiva)

} vermehrte Noradrenalin /
Adrenalin Freisetzung

Vasokonstriktion, Blutdruckanstieg; Kombination vermeiden

Oxymetazolin (Nasivin)

Phenylephrin (Visadron) in Augentropfen

+ schlecht kontrollierter Hypertonus

Blutdruckanstieg; Kombination vermeiden

Substanzen, die ein anticholinerges Syndrom auslösen können

- Antiparkinsonmittel: Benzatropin, Biperiden, Bornaprin
- Bronchialtherapeutika: Ipratropium
- Spasmolytika: Butylscopolamin
- Medikamente gegen Detrusorschwäche/Reizblase: Tolterodin, Oxybutynin, Trospium, Solifenacin
Darifenacin
- Antihistaminika: Diphenhydramin
- Antidepressiva: Amitryptilin, Doxepin
- Neuroleptika: Fluphenazin, Clozapin, Olanzapin

Anticholinerges Syndrom + heiße Umgebung

- Ausgelöst durch zwei oder mehrere Medikamente mit anticholinerg (atropinartiger) Wirkung
- Symptome:
 - Magen/Darm: trockener Mund, Sprechen fällt schwer, Obstipation
 - Haut: kein Schwitzen, Wärmeabgabe gestört, Überhitzung
 - Auge: Akkomodationschwäche: Nahsehen beeinträchtigt
 - Herz-Kreislauf: Tachykardie
 - ZNS: Schwindel, Exzitation, Verwirrtheit
 - Harnwege: Schwierigkeiten bei Blasenentleerung

NO!? WARST
SHOPPEN?

NA.
BEIM ARZT.



Eckhard Beubler

Kompendium der Pharmakologie

Gebräuchliche Arzneimittel
in der Praxis

2. Auflage



 SpringerWienNewYork