



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

Wechselwirkungen

Erkennen – Vermeiden

Dr. Thomas Langebner

thomas.langebner@ordensklinikum.at

Fall 1



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

Herr J. K. (56 a, 81 kg KG, 171 cm) nimmt im Rahmen einer Monotherapie bei metastasierten Kolorektalkarzinom **Xeloda®/Capecitabin** (5x500 mg bid) ein. Wegen akutem Herpes zoster möchte ihm sein Hausarzt **Mevir®/Brivudin** (125mg/d) verordnen. Soll er das tun?

HERPES ZOSTER

In Folge einer Immunschwäche kann es Jahre oder Jahrzehnte nach einer durchgemachten Windpockeninfektion zu einer Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus kommen. Maligne Erkrankungen und immunsupprimierende Chemotherapien zählen zu den bekannten Auslösern einer Gürtelrose. Zur Behandlung des Herpes zoster sind neben Brivudin auch Aciclovir und seine Pro-Drugs Famciclovir und Valaciclovir zugelassen.

Es ist kein seltenes Ereignis, dass ein wegen eines Malignoms chemotherapeutisch behandelter Patient zusätzlich eine akut behandlungsbedürftige Gürtelrose entwickelt. In diesen Fällen können mehrere Ärzte in die Behandlung eingebunden werden – neben dem Onkologen zum Beispiel der Hausarzt oder ein Dermatologe. Eine Situation wie diese, in der mehrere Ärzte Arzneimittel verordnen, ohne eine vollständige Übersicht über alle bei dem individuellen Patienten angewendeten Arzneimittel zu haben, erhöht regelmäßig das Risiko für die Nichtbeachtung von Kontraindikationen und/oder Wechselwirkungen. Fällt in der beschriebenen Situation die Entscheidung zugunsten von Brivudin, ohne dass die erforderliche Karenzzeit von vier Wochen zu einer Therapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder anderen 5-Fluoropyrimidinen eingehalten wird, kommt es zu einer potenziell tödlichen Intoxikation.

- Brixius U: **Brivudin und 5-Fluoropyrimidine – eine potenziell tödliche Interaktion**. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. September 2012 http://www.pei.de/clin_227/nn_2058948/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2012/3-2012_templateld=raw.property=publicationFile.pdf/3-2012.pdf
- Ratz Bravo, A. E. and Hofer, S. and Krahenbuhl, S. and Ludwig, C: **Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine**. Acta oncologica 48 (2009) S. 631-633.

Thomas Langebner: wechsel Wirkung

3

original article

Wien Klin Wochenschr (2008) 120: 733–741
DOI 10.1007/s00508-008-1089-z
Printed in Austria
© Springer-Verlag 2008

Wiener klinische Wochenschrift
The Middle European Journal of Medicine



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria

Jochen Schuler¹, Christina Dückelmann², Wolfgang Beindl², Erika Prinz¹, Thomas Michalski¹, Max Pichler¹

In einem Sample von >500 Patienten (Altersmedian 82 Jahre) war bei 58% das Kriterium für Polypharmakotherapie (>6 Medikamente) erfüllt. 36% erhielten verzichtbare Medikamente. 30% erhielten Arzneimittel, die für betagte Patienten inadäquat sind. Weiters wurden Doppelverordnungen (8%), Fehldosierungen (23%) und potentielle Wechselwirkungen (66%) gefunden. 18% wiesen relevante Nebenwirkungen auf, welche bei mehr als der Hälfte der Betroffenen Ursache für eine stationäre (Wieder-)Aufnahme waren.

Thomas Langebner: wechsel Wirkung

4

wechsel WIRKUNG



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

- Arten von Wechselwirkungen
- Wirkungsmechanismen
- Risikofaktoren
- Fallbeispiele & Tools
- Ausblick
- Zusammenfassung

Arten von Wechselwirkungen



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

- (verwandte Phänomene)
- nach **Schweregrad/Bedeutung**
- nach **Richtung**: Wirkungsverstärkung - Wirkungsabschwächung
- nach **Mechanismus**: pharmakodynamisch – pharmakokinetisch
- nach **Interaktionspartner**: drug-drug - drug-food

Klassifizierung nach Schweregrad

Austria Codex



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

MN	Kurzbeschreibung
1	Kontraindiziert
2	Bei Risikofaktor kontraindiziert
3	Vorsichtshalber kontraindiziert
4	Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen
5	Überwachung/Anpassung
6	Bei Risikofaktor Überwachung/Anpassung
7	Vorsichtshalber überwachen
8	Keine Maßnahmen

wechsel WIRKUNG



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

- Arten von Wechselwirkungen
- **Wirkungsmechanismen**
- Risikofaktoren
- Fallbeispiele & Tools
- Ausblick
- Zusammenfassung

pharmakodynamische Wechselwirkungen

Wirkungsmechanismen



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

- rezeptorvermittelte Wechselwirkungen
 - homodynamisch – (heterodynamisch)
 - Agonisten – Partialagonisten – Antagonisten
 - kompetitiver – nicht-kompetitiver Antagonismus
- Wechselwirkungen in der Signaltransduktion
- (ant)agonistische physiologische Systeme

- gleichsinnige (Neben-)Wirkungen

pharmakodynamische Wechselwirkungen

Beispiele



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

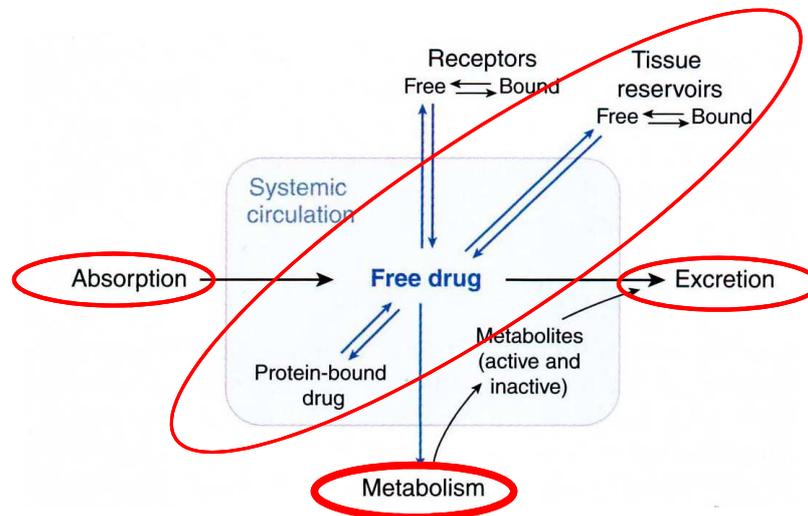
- **PDE5-Hemmer und NO-Donatoren**
 - NO-Donatoren (z. B. Glyceroltrinitrat) erhöhen die Spiegel von cGMP.
 - PDE5-Inhibitoren (z. B. Viagra®/Sildenafil) hemmen den Abbau von cGMP
 - >> starker Blutdruckabfall mit Ohnmachtsanfällen >> kontraindiziert
- **Herzglycoside und Laxantien**
 - Laxantienabusus kann zu ausgeprägter Hypokaliämie führen.
 - Dadurch wird die Bindungsfähigkeit von Herzglycosiden an die membranständige ATPase erhöht >> Wirkungsverstärkung
- **gleichsinnige (Neben-)Wirkungen**
 - Kombination gerinnungshemmender Arzneimittel
 - Kombination von Wirkstoffen, welche die QT-Strecke verlängern
 - Kombination von Wirkstoffen mit anticholinergen Nebenwirkungen

pharmakokinetische Phasen



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

(Liberation) – Absorption – Distribution – Metabolism - Elimination



pharmakokinetische Wechselwirkungen Wirkungsmechanismen



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

- Beeinflussung der **Resorption**
 - food effect
 - Veränderung der Motilität
 - pH-Wert
 - Chelatbildung
 - direkte Bindung (Colestyramin)
- Beeinflussung von **Transportmechanismen** und **Verteilung**
 - Efflux-Transporter (P-Glycoprotein/ABCB1)
 - Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung
 - pH-abhängige Verteilung
- Beeinflussung der **Metabolisierung**
- Beeinflussung der **Ausscheidung**
 - pH-Wert des Harns
 - Hemmung der biliären Exkretion

food effect on bioavailability (BA)



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

Food can alter BA by various means, including

- Delay gastric emptying
- Stimulate bile flow
- Change gastrointestinal (GI) pH
- Increase splanchnic blood flow
- Change luminal metabolism of a drug substance
- Physically or chemically interact with a dosage form or a drug substance

[FDA 2002]

- Einnahme auf nüchternen Magen erforderlich
 - Levothyroxin (BA nüchtern 80% >> nicht-nüchtern 60%; pH↑ >> BA↓)
- Einnahme mit Nahrung erforderlich
 - Venclyxto® (Venetoclax): fettarm: BA x3, fettreich: BA: x5
 - Zelboraf® (Vemurafenib): fettreich BA (AUC): x5

pharmakokinetische Wechselwirkungen Beispiele

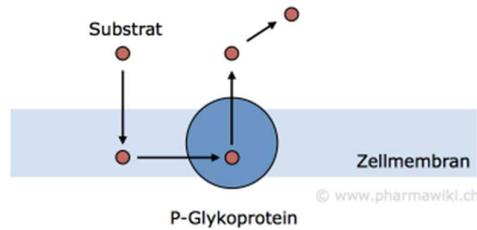


KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

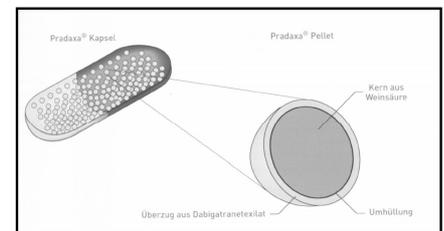
- **Tetrazykline und Calcium**
 - Die Bioverfügbarkeit von Doxycyclin sinkt bei gleichzeitiger Aufnahme von Milch um 9-53%.
- **Sporanox®/Itraconazol und Pantoloc®/Pantoprazol**
 - Die antimykotische Wirkung von Ketoconazol, Posaconazol und Itraconazol kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Stoffen, die den Magen-pH erhöhen (H₂-Blocker, Antazida, Protonenpumpenblocker, Pirenzepin) vermindert sein, so dass Therapieversager nicht auszuschliessen sind.
- **Tyrosinkinase-Inhibitoren/TKI und PPI**
 - Bioverfügbarkeit sinkt um ca. 40%
 - Eine Auswertung der OÖGKK für das Jahr 2017 ergab, dass ein Viertel der Patienten, die Sprycel®, Tarceva® oder Votrient® verordnet bekamen, gleichzeitig PPIs erhielten.
- **Colestyramin/Quantalan® und Phenprocoumon/Marcoumar®**
 - Colestyramin bindet nicht nur Digitoxin (erwünschter Effekt) und sondern auch Phenprocoumon >> Thrombosegefahr, „Rebound“ beim Absetzen von Colestyramin.

Efflux-Transporter P-Glycoprotein (P-Gp, MDR1, ABCB1)



- **Funktion**
 - ATP-abhängiger Transport von Xenobiotika gegen Konzentrationsgradienten (nach aussen)
- **Vorkommen**
 - Dünndarm/Dickdarm, Blut-Hirn-Schranke, Placenta, Niere, Leber, ...
- **Entdeckung**
 - 1976 bei multiresistenten CHO-Zellen
- **z. B. Loperamid**
 - hohe Affinität zu Opiodrezeptoren (mop, kop, dop) aber keine Passage der Blut-Hirn-Schranke
 - Hemmung von P-Gp (z. B. durch Verapamil, Chinidin, Chinin, ...) > zentrale Effekte

Interaktion am Efflux-Transporter z. B. Pradaxa® (Dabigatran)



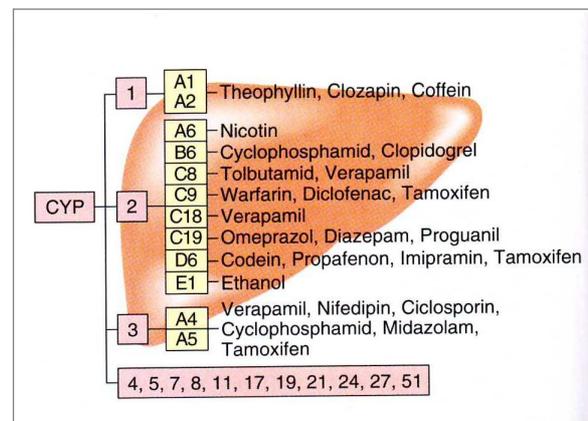
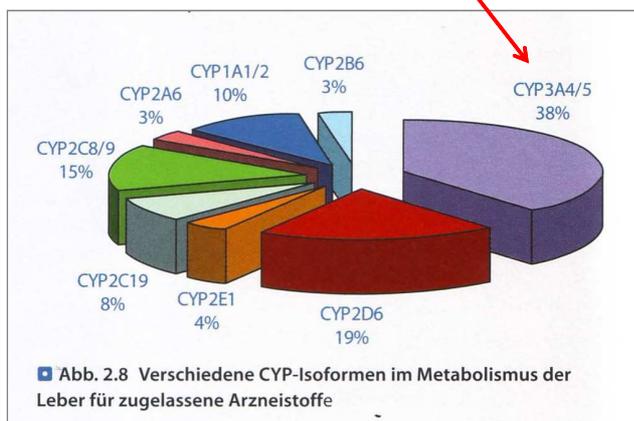
- **Galenik**
 - magensaftresistente Kapsel enthält Pellets mit Kern aus Weinsäure
 - Beim Öffnen (z. B. für Sondengabe): massiv erhöhte Bioverfügbarkeit > Blutungsgefahr
- **Bioverfügbarkeit (BV)**
 - BV ca. 6,5% (!) bedingt durch P-Gp in der Darmwand
- **Interaktionen**
 - **P-Gp-Inhibitoren** (z. B. Ketokonazol, Dronedaron, Itraconazol, Ciclosporin, ...)
 - >> stark erhöhte Blutspiegel von Dabigatran
 - z. B. Dronedaron(P-Gp-Inhibitor): Dron 400mg bid >> BV um 140% erhöht >> KI
 - **P-Gp-Induktoren** (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut, ...)
 - >> erniedrigte Blutspiegel von Dabigatran
 - z. B. Rifampicin (P-Gp-Induktor): Rif 600mg/d über 7 Tage >> BV sinkt um 70% >> gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden

Metabolisierung



- **Phase-I (Funktionalisierung)**
 - Cytochrom P450 (CYP450), mischfunktionelle Oxidasen
 - andere: Oxygenasen, Reduktasen, Hydrolasen
- **Phase-II (Konjugation)**
 - Transferasen
- (>>Inaktivierung und Ausscheidung der wasserlöslichen Konjugate)
- **Enzyminduktion - Enzymhemmung**

Cytochrom P450



- relativ gute Vorhersehbarkeit von potenziellen Interaktionspartnern
- gezielte Testung möglich



drug-food - interaction



Foods and their influence on drug metabolism ^[21] [14],[22]		
Food.	Mechanism.	Drugs affected.
<ul style="list-style-type: none"> • Avocado • Brassicas (brussel sprouts, broccoli, cabbage) 	Enzymatic inductor	Acenocoumarol, warfarin
Grapefruit juice	Enzymatic inhibition	<ul style="list-style-type: none"> • Calcium channel blockers: Nifedipine, Felodipine, Nimodipine, Amlodipine • Cyclosporine, tacrolimus • Terfenadine, astemizole • Cisapride, Pimozide • Carbamazepine, Saquinavir, Midazolam, Alprazolam, Triazolam
Soya	Enzymatic inhibition	Clozapine, Haloperidol, Olanzapine, caffeine, NSAIDs, Phenytoin, Zafirlukast, warfarin
Garlic	Increases antiplatelet activity	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulants • NSAID, acetylsalicylic acid
Ginseng	To be determined	Warfarin, Heparin, Aspirin and NSAID
<i>Ginkgo biloba</i>	Strong inhibitor of platelet aggregation factor	Warfarin, Aspirin and NSAID
<i>Hypericum perforatum</i> (St John's wort)	Enzymatic inductor (CYP450)	Warfarin, Digoxin, Theophylline, cyclosporine, phenytoin and antiretrovirals
Ephedra	Receptor level agonist	MAOI, central nervous system stimulants, alkaloids ergotamines and xanthenes
Kava (<i>Piper methysticum</i>)	Unknown	Levodopa
Ginger	Inhibits thromboxane synthetase (<i>in vitro</i>)	Anticoagulants
Chamomile	Unknown	Benzodiazepines, barbiturates and opioid
Hawthorn	Unknown	Beta-adrenergic antagonists, Cisapride, Digoxin, Quinidine

http://en.wikipedia.org/wiki/Drug_interaction

Drug interactions with smoking

- Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are potent inducers of cytochrome P450 (CYP) isoenzymes, particularly CYP1A1 and CYP1A2
- relevant substrates, e. g.
 - theophylline
 - clozapine
 - olanzapine, ...
- typical setting: On stopping smoking, reduce dose by 25%.

[Kroon 2007, UKMi 2017]

1A2

amitriptyline
 caffeine²
 clomipramine
 clozapine
 cyclobenzaprine
 duloxetine
 estradiol
 fluvoxamine
 haloperidol
 imipramine
 N-DeMe
 mexiletine
 nabumetone
 naproxen
 olanzapine
 ondansetron
 phenacetin¹→
 acetaminophen
 →NAPQI
 propranolol
 riluzole
 ropivacaine
 tacrine²
 theophylline²
 tizanidine
 triamterene
 verapamil
 (R)warfarin
 zileuton
 zolmitriptan



wechsel WIRKUNG



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

- Arten von Wechselwirkungen
- Wirkungsmechanismen
- **Risikofaktoren**
- Fallbeispiele & Tools
- Ausblick
- Zusammenfassung

Risikofaktoren



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

- **Arzneistoffe und Arzneistoffgruppen**
(high alert drugs, narrow therapeutic index)
 - die Blutgerinnung beeinflussende Arzneimittel,
 - Antiepileptika,
 - Immunsuppressiva,
 - Tumortheraeutika, ...
- **Anzahl Arzneimittel**
- **Patient**
 - Alter
 - Organfunktion
 - Genetik
- **Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel**
- **Änderungen im Ernährungsverhalten bzw. Rauchverhalten**
- ...

potenziell gefährliche Interaktionen

z.B.



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

Xeloda® (Fluoropyrimidine) + Mevir® (Brivudin)	stark erhöhte Toxizität von Fluoropyrimidinen (Knochenmark- und Blutbildschäden)
Terfenadin + Emend®/Aprepitant	QT-Verlängerung mit Torsades de pointes und Herzstillstand
Prepuid®/Cisaprid +Emend®/Aprepitant	QT-Verlängerung mit Torsades de pointes und Herzstillstand
Methotrexat (insbes. hochdosiert) + NSAR	vermehrte MTX-Toxizität (Knochenmarkdepression, Leberschäden,...)
Methotrexat + Penicilline	MTX-Intoxikation möglich
Methotrexat + Sulfonamide/Trimethoprim	MTX-Intoxikation möglich
Imurek®/Azathioprin + Urosin®/Allopurinol	Blutbildschäden (Leukopenie, Anämie, Panzytopenie) langsam entwickelnd
Tysabri®/Natalizumab + Immunsuppressiva (z.B.: Oncovin®/Vincristin)	schwere anhaltende Immunsuppression
Colchicin + Makrolide (bzw. andere CYP3A4-Inhibitoren)	erhöhte Colchicintoxizität
Marcoumar® + ASS bzw. hochdosierte NSAR	erhöhte Blutungsgefahr
Sulfonylharnstoffe + β -Blocker	Verlängerung einer Hypoglykämie und Maskierung der Symptome
Statine + Azol-Antimykotika (nicht Fluvastatin)	Myopathie und Rhabdomyolyse mit Nierenversagen
Pravastatin + Makrolide (nicht Fluvastatin und Rosuvastatin)	Myopathie und Rhabdomyolyse mit Nierenversagen
Statine + Fibrate	Myopathie und Rhabdomyolyse mit Nierenversagen
Simvastatin + Amiodaron	Myopathie und Rhabdomyolyse mit Nierenversagen
Allopurinol + ACE-Hemmer	Leukopenie, Hautreaktionen

wechsel WIRKUNG

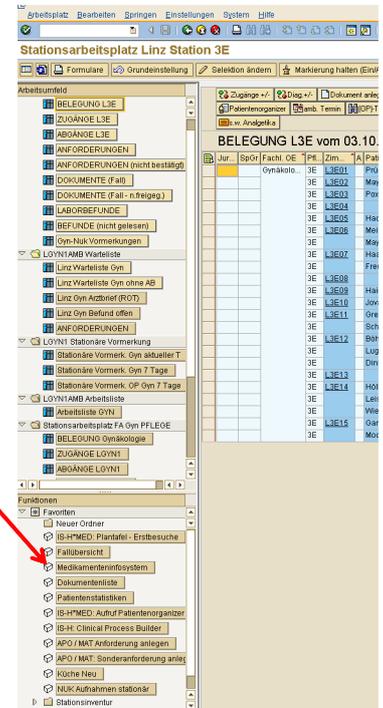


KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

- Arten von Wechselwirkungen
- Wirkungsmechanismen
- Risikofaktoren
- **Fallbeispiele & Tools**
- Ausblick
- Zusammenfassung

Tools – Medikamenteninfosystem am klinischen Arbeitsplatz



Medikamenteninfosystem

Medikament

Medikamentendetails Vertrieb/Darreichungsform **Interaktionen/Zusammensetzung** Äquivalentprodukte

MN	Substanzgruppe 1	Substanzgruppe 2	Kurzbeschreibung der Wirkung	Ltext
1	Fluoropyrimidine	Brivudin, Sorivudin	Verstärkte Toxizität der Fluoropyrimidine	[Icon]
2	Brivudin	Immunsuppressiva	Möglicherweise verminderte virustatische Wirksamkeit von Brivudin	[Icon]

Tools – Medikamenteninfosystem am klinischen Arbeitsplatz



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

Interaktionsmonographie

EFFEKT: Die gleichzeitige Behandlung mit Brivudin kann die Toxizität von Fluoropyrimidinen (Fluorouracil und seine Prodrugs Capecitabin und Tegafur sowie das Antimykotikum Flucytosin) erheblich verstärken: Schwere unerwünschte Wirkungen wie Diarrhoen, Erbrechen, Mukositis, Knochenmark- und Blutbildschäden sowie ausgeprägte Anorexie sind in vielen Fällen beschrieben und haben zum Teil innerhalb weniger Tage zum Tode geführt.

MECHANISMUS: Brivudin bzw. dessen Metabolit (Bromvinyluracil) hemmen irreversibel die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), die zu mehr als 80% für den Abbau der Fluoropyrimidine verantwortlich ist. Nach einem 7-tägigen Behandlungszyklus mit Brivudin ist die volle Aktivität der DPD nach etwa 18 Tagen wieder hergestellt. Das Antimykotikum Flucytosin wird selektiv von Pilzen aufgenommen, desaminiert und als Fluorouracil in die Pilz-RNS eingebaut, wo es eine fehlprogrammierte Proteinbiosynthese induziert; vom Menschen wird Flucytosin praktisch nicht metabolisiert: im Serum wird nur unverändertes Flucytosin gefunden.

MASSNAHMEN: Die gleichzeitige Behandlung mit Brivudin und einem Fluoropyrimidin ist streng kontraindiziert; die Kontraindikation gilt auch für äußerlich angewandtes Fluorouracil und für das Antimykotikum Flucytosin. Eine Fluorouracil-Vergiftung kann bei verminderter DPD-Aktivität (durch angeborenen Mangel oder Einnahme von Brivudin) auch bei lokaler Anwendung von Fluorouracil auftreten. Das Interaktionsrisiko mit Flucytosin ist allerdings gering. Zwischen der Behandlung mit Brivudin und Fluoropyrimidinen muss ein zeitlicher Abstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden. Als zusätzliche Vorsichtsmaßnahme soll bei Patienten, die vor kurzem Brivudin erhalten haben, die Aktivität der DPD bestimmt werden. Im Falle einer versehentlichen gleichzeitigen Behandlung sollen sofort Maßnahmen ergriffen werden: Einweisung ins Krankenhaus, Verhütung von systemischen Infektionen sowie Flüssigkeits- und Elektrolytersatz.

Fall 2



Frau B. E. (83 a) nimmt seit Jahren zur Prophylaxe einer manisch-depressiven Erkrankung **Quilonorm® ret. Ftbl./Lithiumcarbonat** ein. Stationäre Einweisung aufgrund zunehmender Sprachschwierigkeiten, Gangstörungen und Tremor. Labor: Lithium 1,70 mmol/l [0,30-1,30 mmol/l]. Was ist die Ursache?

Präparat	Wirkstoffe	Dosierung
Co-Mepiril Tbl.	Enalapril/Hydrochlorothiazid	1-0-0
Fluanxol 0,5mg Ftbl.	Flupentixol	1-1-0
Quilonorm ret. Ftbl.	Lithium	1-0-0
Saroten ret. 25mg Kps.	Amitriptylin	0-0-0-1
Euthyrox 75µg Tbl.	Levothyroxin	1-0-0
Herzschutz ASS 100mg Tbl.	Acetylsalicylsäure	0-1-0
Ivadal Ftbl. (bei Bedarf)	Zolpidem	0-0-0-1

Tools – Austria Codex Interaktions-Check

<http://lvm50/acweb/Interaktionen.aspx>



Interaktionen

BEZ - Handelsname	quilonorm	QUILONORM retard - Filmtab
BEZ - Handelsname	comepril	COMEPRIL - Tabletten
BEZ - Handelsname	fluanxol	FLUANXOL - Depot Ampullen
BEZ - Handelsname	neurolepsin	NEUROLEPSIN - Tabletten
BEZ - Handelsname	saroten	SAROTEN - Filmtabletten 10
BEZ - Handelsname	euthyrox	EUTHYROX 25 Mikrogramm
BEZ - Handelsname	herzschutz	HERZSCHUTZ ASS "ratiopha
BEZ - Handelsname	ivadal	IVADAL - Filmtabletten
BEZ - Handelsname		

Interaktionscheck



Tools – Austria Codex Interaktions-Check

<http://lvm50/acweb/Interaktionen.aspx>

Interaktion: Verstärkte Lithium-Toxizität <u>Überwachung / Anpassung</u>	Lithiumsalze QUILONORM retard - Filmtabletten Lithium carbonat	Thiazid-Diuretika und Analoge COMEPRIL - Tabletten Hydrochlorothiazid
Interaktion: Verstärkte Lithium-Toxizität <u>Überwachung / Anpassung</u>	Lithiumsalze QUILONORM retard - Filmtabletten Lithium carbonat	ACE-Hemmer COMEPRIL - Tabletten Enalapril
Interaktion: Erhöhte Gefahr neurotoxischer und kardiotoxischer Wirkungen <u>Überwachung / Anpassung</u>	Neuroleptika QUILONORM retard - Filmtabletten Lithium carbonat	Lithiumsalze FLUANXOL - Depot Ampullen 100 mg Flupentixol
Interaktion: Verstärkte Lithium-Toxizität <u>Überwachung / Anpassung</u>	Lithiumsalze COMEPRIL - Tabletten Enalapril	ACE-Hemmer NEUROLEPSIN - Tabletten Lithium carbonat

Austria Codex Detailinformationen

Verstärkte Lithium-Toxizität	NR: 412; Nr. Lt. API:
Substanzgruppe 1:	069 Lithiumsalze
Substanzgruppe 2:	001 ACE-Hemmer
Interaktionstyp:	2 pharmakokinetische Interaktion
Klinische Bedeutung:	3 Überwachung / Anpassung

Maßnahmen sind in jedem Fall erforderlich: Alternativarzneimittel, zeitliche Trennung der Einnahme, Dosisanpassung, Dosisbegrenzung; Überwachung auf unerwünschte Wirkungen.

Verstärkte Lithium-Toxizität

EFFEKT: Gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern kann die Wirkungen von Lithium verstärken. Symptome einer Lithiumintoxikation wie Polyurie, Polydipsie, Tremor, Durchfall, Erbrechen, Muskelschwäche, erhöhter Muskeltonus, Müdigkeit, Koordinations-, Konzentrations- und Artikulationsstörungen, Konfusion, Schwindel und Nystagmus können einige Tage nach Beginn, aber auch im späteren Verlauf der Behandlung auftreten, wenn zusätzlich Risikofaktoren hinzukommen, z.B. Volumenverlust durch eine Diarrhoe oder beeinträchtigte Nierenfunktion. Schwere Lithiumintoxikationen zeigen sich durch Tinnitus, verschwommenes Sehen, Ataxie, Apathie, Herzrhythmusstörungen (QT-Zeit-Verlängerung), Kreislaufkollaps, Nierenfunktionsstörungen und Koma und können tödlich ausgehen.

MECHANISMUS: ACE-Hemmer reduzieren über eine Hemmung der Angiotensin-II-Bildung die Aldosteronkonzentration im Plasma. Dadurch steigt die Natriumausscheidung. Lithium wird hauptsächlich renal ausgeschieden und zu etwa 80% tubulär - parallel zu Natrium - reabsorbiert. Bei erhöhter Natriumkonzentration im Tubulus wird daher mehr Lithium reabsorbiert. Ausserdem könnte eine verminderte Nierenfunktion - ausgelöst durch ACE-Hemmer oder Lithium oder beide - eine Rolle spielen.

MASSNAHMEN: Die gleichzeitige Behandlung mit Lithiumsalzen und ACE-Hemmern wird nicht empfohlen. Dies gilt besonders für Patienten mit Risikofaktoren wie Volumenmangel, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz sowie höherem Lebensalter. Bei Patienten, die dennoch gleichzeitig mit beiden Stoffen behandelt werden, soll die Lithium-Plasmakonzentration besonders sorgfältig überwacht und die Lithiumdosis nach Bedarf reduziert werden. Die Patienten sollen darüber informiert sein, dass sie Lithium bei den ersten Anzeichen einer Intoxikation sofort absetzen müssen.

KOMMENTAR: In einer Studie an 20 Patienten erhöhte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer die Lithium-Serumkonzentration um durchschnittlich 35%. Vier Patienten zeigten Intoxikationssymptome.
Lithium hat eine kleine therapeutische Breite: Therapeutische Plasma-konzentrationen von Lithium betragen 4-8 myg/ml (0,4-1,2 mmol/l). Toxische Plasmakonzentrationen beginnen bei 13 myg/ml (1,5 mmol/l).

Tools – Uptodate: Lexicomp Drug Interactions

https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

Lexicomp® Drug Interactions

Add items to your list by searching below.

ITEM LIST

Clear List
Analyze

- [Acetylcysteine](#)
- [Clarithromycin](#)
- [Colchicine](#)
- [Ibuprofen](#)
- [Lansoprazole](#)
- [Losartan and Hydrochlorothiazide](#)
- [MetFORMIN](#)
- [Zolpidem](#)

Display complete list of interactions for an individual item by clicking item name.

Tools – Uptodate: Lexicomp Drug Interactions

https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

X Avoid combination	C Monitor therapy	A No known interaction
D Consider therapy modification	B No action needed	More about Risk Ratings ▼

7 Results Filter Results

D	Colchicine Clarithromycin (CYP3A4 Inhibitors (Strong))
D	Colchicine Clarithromycin (P-glycoprotein/ABCB1 Inhibitors)
C	Ibuprofen (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents) Losartan and Hydrochlorothiazide (Angiotensin II Receptor Blockers)
C	Ibuprofen (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents) Losartan and Hydrochlorothiazide (Thiazide and Thiazide-Like Diuretics)
C	MetFORMIN (Antidiabetic Agents) Losartan and Hydrochlorothiazide (Hyperglycemia-Associated Agents)
C	MetFORMIN (Antidiabetic Agents) Losartan and Hydrochlorothiazide (Thiazide and Thiazide-Like Diuretics)
B	Zolpidem Clarithromycin



Tools – Uptodate: Lexicomp Drug Interactions

https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist

Title Colchicine / CYP3A4 Inhibitors (Strong)

Print

Dependencies

- **Brand Name:** Recommendations for management of this interaction differ between the Colcris and Mitigare or Gloperba branded products.
- **Hepatic Function:** Use of the Colcris branded product in combination with strong CYP3A4 inhibitors in patients with impaired hepatic function is contraindicated. In patients with impaired hepatic function receiving the Mitigare or Gloperba branded products, use in combination with drugs that inhibit both CYP3A4 and P-glycoprotein is contraindicated.
- **Indication:** Management of this interaction and specific dose reductions vary according to indication for colchicine use.
- **Renal Function:** Use of the Colcris branded product in combination with strong CYP3A4 inhibitors in patients with impaired renal function is contraindicated. In patients with impaired renal function receiving the Mitigare or Gloperba branded products, use in combination with drugs that inhibit both CYP3A4 and P-glycoprotein is contraindicated.

Risk Rating D: Consider therapy modification

Summary CYP3A4 Inhibitors (Strong) may increase the serum concentration of Colchicine. **Severity** Major **Reliability Rating** Good

Patient Management In patients with normal renal and hepatic function using the Colcris branded product, dose reductions are required when combined with, or when used within 14 days of, strong CYP3A4 inhibitors. **For gout flare treatment:** reduce initial dose to 0.6 mg x 1 dose, followed by 0.3 mg 1 hour later, with next dose no sooner than 3 days later. **For gout flare prophylaxis:** if target dose would otherwise be 0.6 mg daily, change to 0.3 mg every other day, and if target dose would otherwise be 0.6 mg twice daily, change to 0.3 mg daily. **For treatment of Familial Mediterranean Fever:** decrease dose to no more than 0.6 mg per day (0.3 mg twice daily). Additionally, patients receiving colchicine for gout prophylaxis who are being treated with or recently completed treatment with a drug that is a CYP3A4 or P-gp inhibitor, should not be treated with colchicine for gout flares.

In patients with normal renal and hepatic function using the Mitigare or Gloperba branded product for gout prophylaxis, concomitant use should be avoided if possible. If coadministration is necessary, reduce the daily dosage or dose frequency and monitor closely. For use specifically with posaconazole, the Gloperba product label recommends reducing the colchicine dose to 0.24 mg (2 mL) daily.

Do not use the Colcris branded product in combination with P-glycoprotein/ABCB1 inhibitors is contraindicated in patients with renal or hepatic impairment. The Colcris prescribing information lists this combination as contraindicated. Do not use the Mitigare or Gloperba branded products in combination with drugs that inhibit both P-gp and CYP3A4 in patients with renal or hepatic impairment. The Mitigare and Gloperba prescribing information list this combination as contraindicated.

CYP3A4 Inhibitors (Strong) Interacting Members Atazanavir, Clarithromycin, Cobicistat, Darunavir, Idelalisib, Indinavir, Itraconazole, Ketoconazole (Systemic), Lopinavir, MIFEPRStone, Nefazodone, Nelfinavir, Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, and Dasabuvir, Posaconazole, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Voriconazole

Discussion Several case reports describe severe episodes of colchicine toxicity (including gastrointestinal symptoms, hematologic abnormalities, neuropathies, myopathies) associated with concurrent use of colchicine with the strong CYP3A4 inhibitor clarithromycin, some of which have been fatal.^{1,2,3,4,5}

Fall 4



Wie ist die gleichzeitige Gabe von **Digimerck®/Digitoxin** und **Sedacoron®/Amiodaron** zu bewerten? Welche Maßnahmen sind ggf. erforderlich?



Drug Interactions Checker

Start typing a drug name and select the best match from the list of suggestions. Repeat the process to add multiple drugs. Once your list is complete, you can check for interactions immediately or save your list for future reference.

Add

My Interactions List (Unsaved) Start Over

amiodarone 🔗	✕
digitoxin 🔗	✕

Check for Interactions
Save

Consumer
Professional
Email this report

Major (1)
 Moderate (0)
 Minor (0)
 Food (1)
 Therapeutic Duplication (0)

Interactions between your drugs

Major

amiodarone < > digitoxin

Applies to: amiodarone, digitoxin

ADJUST DOSE: Coadministration with amiodarone may increase serum digoxin concentrations by up to 100%, frequently resulting in clinical toxicity. In children, this percentage may be even higher.

Amiodarone has been suggested to increase intestinal transit time, reduce renal clearance and volume of distribution, displace digoxin from protein binding sites, as well as induce hypothyroidism, all of which may contribute to increased serum digoxin levels. In addition, both drugs may have additive bradycardic effects. Torsade de pointes cardiac arrhythmia has been reported. The interaction also has occurred with digitoxin.

MANAGEMENT: The need for continued digitalis therapy should be evaluated if amiodarone is prescribed to patients treated with digitalis. Empirical reduction of digitalis dosage by one-third to one-half should be considered in patients who require concomitant treatment with these drugs. Serum digitalis levels should be closely monitored and patients observed for clinical evidence of toxicity. Patients should be advised to seek medical attention if they experience signs of digitalis toxicity such as nausea, anorexia, visual disturbances, slow pulse, or irregular heartbeats.

References

1. Mingardi G "Amiodarone and plasma digoxin levels." Lancet 1 (1984): 1238
2. Rodin SM, Johnson BF "Pharmacokinetic interactions with digoxin." Clin Pharmacokinet 15 (1988): 227-44
3. Kerin NZ, Aragon E, Fattel K, Frumin H, Rubenfire M "Long-term efficacy and toxicity of high- and low-dose amiodarone regimens." J Clin Pharmacol 29 (1989): 418-23

[View all 19 references](#)

wechsel WIRKUNG



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

- Arten von Wechselwirkungen
- Wirkungsmechanismen
- Risikofaktoren
- Fallbeispiele & **Tools**
- Ausblick
- Zusammenfassung

Tools – z.B. Hepatologie

<http://www.hep-druginteractions.org/>



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

Having trouble viewing the interactions? Click here for the Interaction Checker Lite.

HEP Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="Search HEP drugs..."/>	<input type="text" value="Search co-medications..."/>	<input type="checkbox"/> Check HEP/ HEP drug interactions
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class	Drug Interactions will be displayed here
Selected HEP Drugs will be displayed here.	Selected Co-medications will be displayed here	
<input type="checkbox"/> Adefovir ⓘ	<input type="checkbox"/> Abacavir ⓘ	
<input type="checkbox"/> Boceprevir ⓘ	<input type="checkbox"/> Abiraterone ⓘ	
<input type="checkbox"/> Daclatasvir ⓘ	<input type="checkbox"/> Acalabrutinib ⓘ	
<input type="checkbox"/> Elbasvir/Grazoprevir ⓘ	<input type="checkbox"/> Acamprosate ⓘ	
<input type="checkbox"/> Entecavir ⓘ	<input type="checkbox"/> Acarbose ⓘ	
<input type="checkbox"/> Glecaprevir/Pibrentasvir ⓘ	<input type="checkbox"/> Acebutolol ⓘ	
<input type="checkbox"/> Lamivudine (HBV) ⓘ	<input type="checkbox"/> Acetofenac ⓘ	

Tools



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

- Medikamenteninfosystem (VG verfügbar)
- Austria Codex (€, VG verfügbar)
- <http://www.uptodate.com/contents/drug-interaction?source=interact> (€, VG verfügbar)
- http://www.mediq.ch/welcome_public (€, Apo verfügbar)
- http://www.drugs.com/drug_interactions.html (kostenfrei)
- www.epocrates.com (Registrierung erf., kostenfrei)
- <https://www.crediblemeds.org/healthcare-providers/> (Registrierung erf., kostenfrei)
- <http://www.hep-druginteractions.org/> (kostenfrei)
- <http://www.hiv-druginteractions.org/> (kostenfrei)

Cave:

- „**Ausländische**“ **Datenbanken** enthalten nicht alle in Österreich auf dem Markt verfügbaren Präparate/Wirkstoffe (z. B. Dipidolor/Piritramid, Dominal/Prothipendyl, Novalgin/Dipyrone, ...).
- Die **Einstufung** einer Interaktion nach dem Schweregrad differiert zwischen verschiedenen Datenbanken z. T. erheblich.
- **Datenbanken „wissen nicht alles“** >> Der klinische Blick ist gefragt!

wechsel WIRKUNG



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

- Arten von Wechselwirkungen
- Wirkungsmechanismen
- Risikofaktoren
- Fallbeispiele & Tools
- **Ausblick**
- Zusammenfassung

Ausblick

Fall 5 Alles (wird) gut?

- Patientin W. A. (85a) in Begleitung ihrer Tochter,
- war bis vor einer Woche wg. starker Kreuzschmerzen im Krankenhaus.
- Patientin ist müde und schwindelig und
- macht einen desorientierten, verwirrten Eindruck
- Gegen den Schwindel hat ihr die Nachbarin bereits Vertirosan® (Dimenhydrinat) gegeben.
- Wegen eines rezidivierenden HWI möchte sie wieder Ciprofloxacin 500 mg verordnet bekommen.

Fall 5 Alles (wird) gut?

- | | | |
|-------------------------------|---------|--------------------|
| - ASS 100 mg Tbl. | 1-0-0 | |
| - Candesartan 16 mg Tbl. | 1-0-1/2 | |
| - Donepezil 5 mg Tbl. | 1-0-0 | (seit KH pausiert) |
| - Betahistin 16 mg Tbl. | 1-0-0 | |
| - Norgesic® 35/450 mg | | |
| Orphenadrin/Paracetamol | 1-1-1-2 | |
| - Tramadol 150 mg ret | 1-0-0 | |
| - Temesta® Expidet 2,5 mg | | |
| Lorazepam | 0-0-0-1 | (bei Bedarf) |
| - + Dimenhydrinat (Nachbarin) | | |
| - + Ciprofloxacin? | | |

Fall 5

„Das Versagen der Datenbanken“

DEL-Fine-Score:

Orphenadrin (3)

Tramadol (2)

Lorazepam (1)

Dimenhydrinat (2)

→ **Summe = 8**

Ciprofloxacin (2)

→ **Summe = 10**

Delir begünstigende Faktoren:

- Hohes Alter, Gebrechlichkeit
- Demenz
- Hohe anticholinerge Last
- Schmerzen, Lumbago
- Harnwegsinfekt
- Klinikumaufenthalt (fremde Umgebung, viele Untersuchungen, veränderter Tagesrhythmus)
- Schlafstörungen

Österreichische Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie: Delir Folder 2017

http://www.alterspsychiatrie.at/bilder/publikationen/expertpapiere/2017_Delir_Folder.pdf

Ausblick 2

elektronische Fieberkurve

- Datenbanken: Validität, Aktualität
- Patientendaten: Erfassung
- Benutzeroberfläche: Usability
- **Interpretation**



Suchtext eingeben...

Startseite Produkte Dienstleistungen Referenzen Unternehmen Karriere Kontakt



MEONA für Sie als



Geschäftsführer/in

MEONA für Sie als



Arzt / Ärztin

MEONA für Sie als



Apotheker/in

MEONA für Sie als



Pflegerkraft

MEONA für Sie als



IT-Spezialist/in



Anbieter, z.B.:

- Meona
- RpDoc
- ID Berlin
- Cerner
- Diagnosia, ...

wechsel WIRKUNG

- Arten von Wechselwirkungen
- Wirkungsmechanismen
- Risikofaktoren
- Fallbeispiele & Tools
- Ausblick
- **Zusammenfassung**

wechsel Wirkung Zusammenfassung

- Wechselwirkungen treten insbesondere bei **Multimedikation** häufig auf.
- Viele Wechselwirkungen sind klinisch weniger relevant.
- Insbesondere bei **Therapie mit kritischen Arzneistoffen** können Wechselwirkungen auftreten, die gravierend und u. U. auch lebensbedrohlich sind.
- Das Auftreten von Wechselwirkungen wird durch **individuelle Risikokonstellationen** begünstigt (z. B. schlechte Nierenfunktion, höheres Lebensalter, ...).
- Der **Einsatz von elektronischen Tools** zur Vermeidung potenziell gefährlicher Wechselwirkungen ist vor allem bei Therapie mit kritischen Arzneistoffen, Patienten mit Multimedikation und bestimmten Risikofaktoren dringend empfehlenswert.

Drugs & Ageing

less is more



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz



Thomas Langebner: wechsel Wirkung

54



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



further reading 1

- Burns S; Kella W (2002): 10 drug interactions every pharmacist should know. <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2002/2002-11/2002-11-7010>
- Sack D: 7 deadliest drug combinations. <http://blogs.psychcentral.com/addiction-recovery/2012/04/7-deadliest-drug-combinations/>
- Balmelli N et al (2012): Fatal drug interaction between cholestyramine and phenprocoumon. Abstr: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020632>
- Doran E et al (2012): Fatal rhabdomyolysis following voriconazole and simvastatin. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/fatal-rhabdomyolysis-following-voriconazole-and-simvastatin>
- Halcomb E (2005): A fatal drug interaction (cocaine+ β -adrenic antagonist). http://www.goldfranktoxicology.com/cases/GTE_Cocaine_Beta_Blocker_Death.pdf
- Ferslew K et al (1998): A fatal drug interaction between Clozapine and Fluoxetine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9729831>
- Dardis S et al (2012): Fatal serotonin syndrome precipitated by oxcarbazepine in a patient using an selective serotonin reuptake inhibitor. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735246>
- Otte W (2003): Fatal interaction between tranlycypromine and imipramine. Abstr: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12927331>
- Preskorn S (2002): Fatal drug-drug interaction as a differential consideration in apparent suicides. <http://www.preskorn.com/columns/0207.html>
- Prescorn S; Flockhart D (2009): 2010 guide to psychiatric drug interactions. <https://indiana.pure.elsevier.com/en/publications/2010-guide-to-psychiatric-drug-interactions>



further reading 2

- Chan A et al (2009): Clinically significant drug-drug interactions between oral anticancer agents and nonanticancer agents
Abstr: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291809003981>
- Ko Y et al (2012): Prevalence of the Coprescription of Clinically Important Interacting Drug Combinations Involving Oral Anticancer Agents in Singapore.
Abstr: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291812003888>
- Ko Y et al (2008): Prescribers' knowledge of and sources of information for potential drug-drug interactions.
Abstr: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484786>
- Kroon L. A.: Drug interactions with smoking. Am J Health-Syst Pharm. 64 (2007), S. 1917-1921. DOI: [10.2146/ajhp060414](https://doi.org/10.2146/ajhp060414)
- UK Medicines Information (UKMi): What are the clinically significant drug interactions with cigarette smoking? https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/11/UKMI_QA_Drug-interactions-with-smoking-cigarettes_update_Nov-2017.pdf