



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

Wechselwirkungen

Erkennen – Vermeiden

Dr. Thomas Langebner

thomas.langebner@ordensklinikum.at



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

Fall 1

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?

fatal

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 3 | September 2012

Brivudin und 5-Fluoropyrimidine – eine potenziell tödliche Interaktion

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.

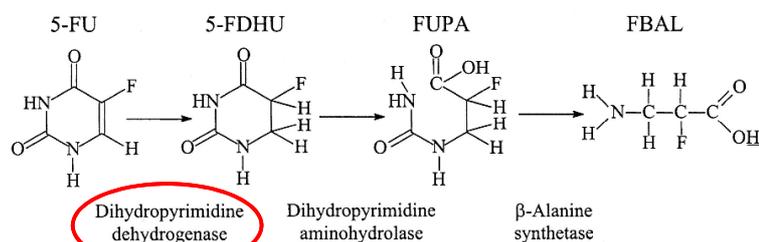
Es ist kein seltenes Ereignis, dass ein wegen eines Malignoms chemotherapeutisch behandelter Patient zusätzlich eine akut behandlungsbedürftige Gürtelrose entwickelt. In diesen Fällen können mehrere Ärzte in die Behandlung eingebunden werden – neben dem Onkologen zum Beispiel der Hausarzt oder ein Dermatologe. 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 https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2012/3-2012.pdf?__blob=publicationFile
- 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

fatal - Pharmakogenetik DPD-Mangel



BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 1 | März 2020

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

FLUOROURACIL, CAPECITABIN, TEGAFUR UND FLUCYDOSIN: EMPFEHLUNG ZUR TESTUNG UND BEHANDLUNG

(abgeschlossene PRAC-Bewertung im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, gestartet am 15.03.2019, Abschluss [CHMP-Stellungnahme] am 12.03.2020, EMEA/H/A-31/1481)

Der PRAC empfiehlt, dass Patienten auf das Fehlen bzw. den partiellen Mangel des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) getestet werden sollten, bevor sie eine Krebsbehandlung mit fluorouracilhaltigen Arzneimitteln beginnen, die durch Injektion oder Infusion (Tropf) verabreicht werden. Diese Empfehlung gilt entsprechend für die Behandlung mit den verwandten Wirkstoffen Capecitabin und Tegafur, die im Körper in Fluorouracil umgewandelt werden.

Thomas Langebner: wechsel Wirkung

4



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.

wechsel WIRKUNG



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



Klassifikation von Wechselwirkungen

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



Klassifizierung nach Schweregrad

Austria Codex

Schweregrad der Wechselwirkung	Kurzbeschreibung
1	kontraindiziert
2	schwerwiegend
3	mittelschwer
4	gering
5	produktspezifische Warnmeldung
6	keine Interaktionen zu erwarten
7	keine Aussage möglich

wechsel WIRKUNG

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

pharmakodynamische Wechselwirkungen

Wirkungsmechanismen

- 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



- **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
 - Kombination von Wirkstoffen mit serotonergen (Neben-)Wirkungen

pharmakodynamische Wechselwirkungen

z. B. Mysimba® und Opioide



- **Mysimba®** (Erstzulassung 2015)
 - **WSt:** Bupropion, Naltrexon
 - **Ind:** Gewichtsmanagement bei BMI > 30 kg/m² etc.
- **Rote-Hand-Brief** (7/24)
 - „Opioid-haltige Schmerzmittel sind bei Patienten, die Mysimba einnehmen, möglicherweise nicht ausreichend wirksam, da Naltrexon die Wirkung von Opioiden blockiert. Darüber hinaus liegt ein Risiko für seltene, aber schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Reaktionen wie Krampfanfälle und Serotonin Syndrom bei Personen vor, die Mysimba zusammen mit Opioiden einnehmen.“
 - detto: Patientinnen unter Substitutionstherapie
 - >> Mysimba bei Opioidtherapie KI
 - >> mind. 3 Tage vor geplanter Op absetzen

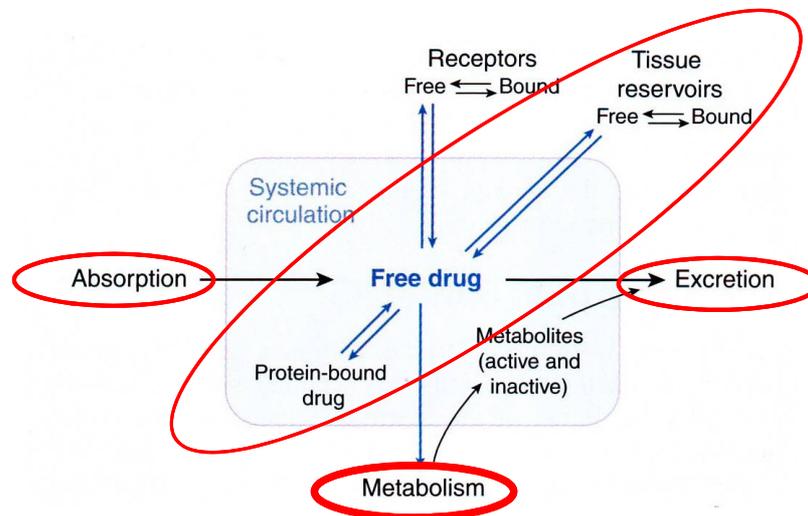
pharmakokinetische Phasen



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)

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 z. B. Beeinflussung der Resorption

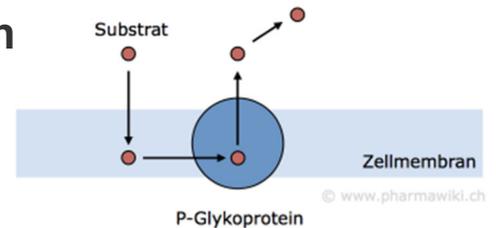


- **mehrwertige Kationen**
 - **Tetrazykline und Calcium**
Die Bioverfügbarkeit von Doxycyclin sinkt bei gleichzeitiger Aufnahme von Milch um 9-53%.
 - **Schilddrüsenhormone und mehrwertige Kationen (Calcium, Eisen, Lanthan, Magnesium, ...)**
verminderte Wirksamkeit; >> zeitlicher Abstand von mind. 2 Stunden einhalten
- **Protonenpumpenhemmer u. ä.**
 - **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®**
 - Colestyramin bindet nicht nur Gallensäuren und Digitoxin (off label als Antidot), sondern auch Phenprocoumon/Marcoumar® >> Thrombosegefahr, „Rebound“ beim Absetzen von Colestyramin.

Beeinflussung von Transportmechanismen

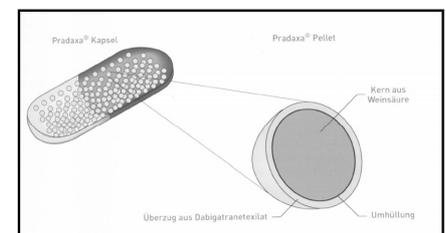
- Efflux-Transporter

z. B. 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 ausgeprägter first-pass-Effekt und 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)



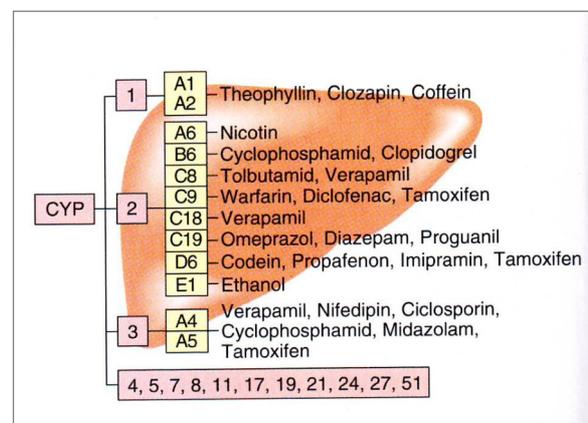
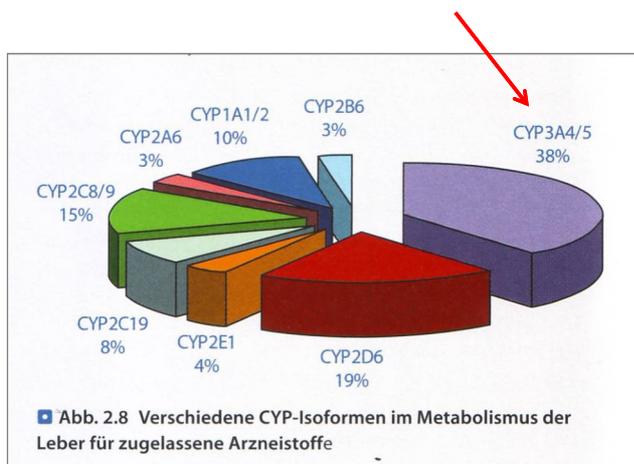
- **Galenik**
 - magensaftresistente Kapsel enthält Pellets mit Kern aus Weinsäure
 - Beim Öffnen (z. B. für Sondengabe): massiv erhöhte Bioverfügbarkeit > Blutungsgefahr
- **Bioverfügbarkeit (BV)**
 - BV ca. 6,5% (!) pH abhängig & bedingt durch P-Gp in der Darmwand
- **Interaktionen**
 - **P-Gp-Inhibitoren** (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
- Zweck: >>Inaktivierung und Umwandlung in wasserlösliche Konjugate
- **Enzyminduktion - Enzymhemmung**

Cytochrom P450



- gezielte Testung möglich
- relativ gute Vorhersehbarkeit von potenziellen Interaktionspartnern



drug-food - interaction



Foods and their influence on drug metabolism ^{[21] [14][22]}		
Food.	Mechanism.	Drugs affected.
<ul style="list-style-type: none"> Avocado Brassicac (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, NSAIA, Phenytoin, Zafirlukast, warfarin
Garlic	Increases antiplatelet activity	<ul style="list-style-type: none"> Anticoagulants NSAIA, acetylsalicylic acid
Ginseng	To be determined	Warfarin, Heparin, Aspirin and NSAIA
<i>Ginkgo biloba</i>	Strong inhibitor of platelet aggregation factor	Warfarin, Aspirin and NSAIA
<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 xanthes
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



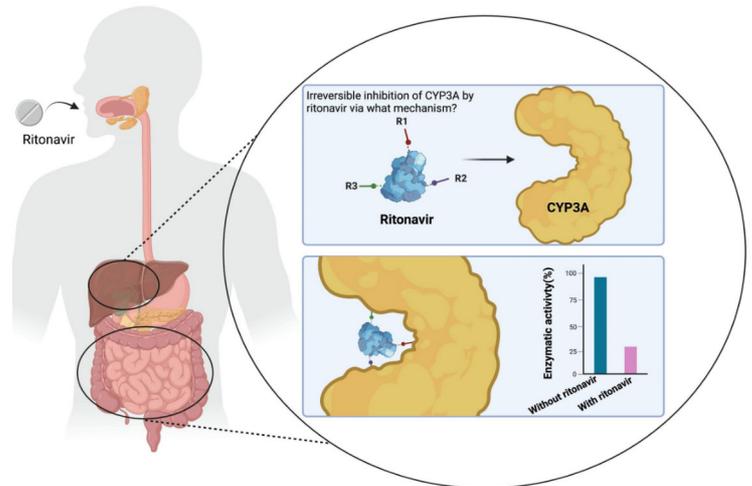
Aus der Not eine Tugend gemacht Ritonavir als Pharmaoekoehancer



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

- **Ritonavir** hemmt den CYP3A4-vermittelten Metabolismus von zahlreichen Arzneistoffen und sorgt so für eine höhere Plasmakonzentration.
- Anwendung z. B.:
 - **Kaletra®** (2001): Lopinavir + Ritonavir, Ind: HIV-Infektion
 - **Viekirax®** (2015): Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir, Ind: chron. Hep. C
 - **Paxlovid®** (2022): Nirmatrelvir + Ritonavir, Ind: Covid 19-Infektion
- weitere Pharmakoehancer (pharmakokinetische Booster):
 - Cobicistat
 - ...



Thomas Langebner: wechsel Wirkung

26

(un)erwünschte Wechselwirkung? z. B. Paxlovid® 150+100 mg

Medikament			PAXLOVID 150 mg + 100 mg - Filmtabletten
Medikamentendetails	Vertreib/Darreichungsform	Interaktionen/Zusammensetzung	Äquivalenzprodukte KHIX
SG Substanzgruppe 1	Substanzgruppe 2	Pharmakologischer Effekt kurz	
1	Alfuzosin	Ritonavir	Verstärkte Wirkungen von Alfuzosin — Blutdruckabfall
1	Amiodaron	Ritonavir	Verstärkte Wirkungen der Antiarrhythmika — Herzrhythmusstörungen möglich
1	Avanafil	Ritonavir	Verstärkte Wirkungen von Avanafil — Gefahr von Blutdruckabfällen
1	Cariprazin	Ritonavir	Verstärkte Wirkungen von Cariprazin
1	Clozapin	Ritonavir	Verstärkte unerwünschte Wirkungen von Clozapin
1	Colchicin	Ritonavir	Gefahr einer Colchicin-Intoxikation
1	Dapoxetin	Ritonavir	Verstärkte Wirkungen von Dapoxetin möglich
1	Darifenacin	Ritonavir	Verstärkte Wirkungen von Darifenacin
1	Diazepam	Ritonavir	Verstärkte zentraldämpfende Wirkungen der Benzodiazepine möglich
1	Dihydroergotamin	Ritonavir	Verstärkte Wirkungen der Mutterkomalkaloide — Gefahr des Ergotismus
1	Domperidon	Ritonavir	Verstärkte Wirkungen von Domperidon / Erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien
1	Dronedaron	Ritonavir	Verstärkte Wirkungen der Antiarrhythmika — Herzrhythmusstörungen möglich
1	Eliquisat	Ritonavir	Verstärkte Wirkungen von Eliquisat möglich
1	Eplerenon	Ritonavir	Verstärkte Wirkungen von Eplerenon
1	Eszopiclon	Ritonavir	Verstärkte sedative Wirkungen möglich
1	Fesoterodin	Ritonavir	Verstärkte Wirkungen von Fesoterodin bzw. Desfesoterodin möglich

- **Nirmatrelvir** (PF-07321332) ist ein peptidomimetischer Inhibitor der SARS-CoV-2-Hauptprotease (main protease, Mpro), die auch als 3C-ähnliche Protease (3CLpro) oder nsp5-Protease bezeichnet wird. Die Inhibition der SARSCoV-2-Mpro macht das Protein unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, und verhindert so die Virusreplikation.
- **Ritonavir** hemmt den CYP3A4-vermittelten Metabolismus von PF-07321332 und sorgt so für eine höhere Plasma-konzentration von PF-07321332.

Thomas Langebner: wechsel Wirkung

27

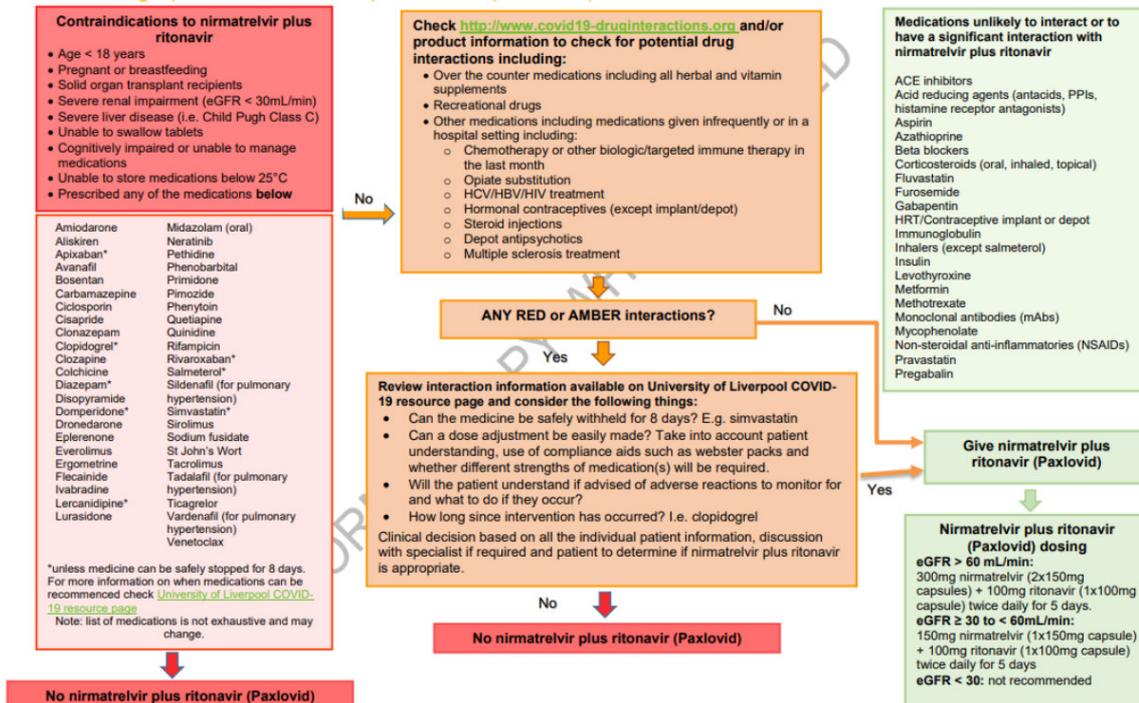
Paxlovid® & Wechselwirkungen



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

Assessing a patient for nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid®)



Thomas Langebner: wechsel Wirkung

28

Paxlovid® & Wechselwirkungen



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

AMK ARZNEIMITTEL
KOMMISSION
der Deutschen Apotheker

Geschäftsstelle der AMK
Heidestraße 7
10557 Berlin
Tel.: 030 40004-652
Fax: 030 40004-653
amk@arzneimittelkommission.de
www.arzneimittelkommission.de

AMK
24/12

Information der Hersteller

Rote-Hand-Brief zu Paxlovid® (▼, Nirmatrelvir, Ritonavir): Erinnerung an Wechselwirkungen mit bestimmten Immunsuppressiva mit möglichen lebensbedrohlichen und tödlichen Folgen

AMK / Die Firma Pfizer Pharma GmbH erinnert in Abstimmung mit der EMA und dem BfArM mittels Rote-Hand-Brief an bereits bekannte Arzneimittelwechselwirkungen mit möglichen lebensbedrohlichen und tödlichen Folgen von Paxlovid® (▼, Nirmatrelvir und Ritonavir) 150 mg + 100 mg Filmtabletten mit bestimmten Immunsuppressiva mit geringer therapeutischer Breite (1).

Die Kombination aus Nirmatrelvir und Ritonavir wird angewandt zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Die gleichzeitige Gabe von Paxlovid®, einem starken CYP3A-Inhibitor, und bestimmten Immunsuppressiva mit geringer therapeutischer Breite, die über CYP3A metabolisiert werden, wie z. B. Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) und mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Sirolimus), kann aufgrund von pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu lebensbedrohlichen und tödlichen Reaktionen führen. In mehreren Fällen erreichten die Plasmakonzentrationen der Immunsuppressiva schnell toxische Werte, so dass es zu lebensbedrohlichen Situationen und Todesfällen kam.

29

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

Risikofaktoren

- **patientenbezogene Kriterien**
 - Alter
 - Organfunktion (Niere)
 - Komorbiditäten
 - Genetik
- **krankheitsbezogene Kriterien**
 - Zustand nach Organtransplantation
 - Ionenkanalerkrankungen (long-QT-Syndrom)
 - Elektrolytstörungen
- **arzneistoffbezogene Kriterien**
(high alert drugs, narrow therapeutic index)
 - die Blutgerinnung beeinflussende Arzneimittel,
 - Antiepileptika,
 - Immunsuppressiva,
 - Tumortherapeutika, ...
- **Anzahl Arzneimittel**
- **Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel**
- **Änderungen im Ernährungsverhalten bzw. Rauchverhalten**
- ...

Wie erkenne ich Patient*innen, bei denen besondere Vorsicht geboten ist?

Fortschritt 53%



kritische Arzneistoffe



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

Arzneistoffbezogene Kriterien

Fortschritt 35%



1. Amiodaron
2. Antikoagulantien
3. Zytoralia
4. Antiepileptika
5. HIV-Medikation
6. Medikation bei Hepatitis C
7. Verordnung mehrerer serotonerger Medikamente
8. Kombination von mehreren Medikamenten mit anticholinergem Potential
9. Antiepileptika
10. HIV-Medikation
11. Medikation bei Hepatitis C
12. Verordnung mehrerer serotonerger Medikamente:
13. Kombination von mehreren Medikamenten mit anticholinergem Potential



Thomas Langebner: wechsel Wirkung

32

kritische Arzneistoffe



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

- Amiodaron
- Antikoagulantien
- Zytoralia
- ...

Arzneistoffbezogene Kriterien

Fortschritt 29%



- Antiepileptika
- HIV-Medikation
- Medikation bei Hepatitis C
- Verordnung mehrerer serotonerger Medikamente:
 - Antidepressiva
 - SSRI
 - Lithium
 - MAO- Hemmer (Moclobemid, Linezolid, Tranylcypromin,...)
 - Dextromethorphan (Achtung freiverkäufliche Hustenmittel!)
 - Opioide wie Methadon, Fentanyl und Tramadol
- Kombination von mehreren Medikamenten mit anticholinergem Potential
 - Antidepressiva (Trazodon, Trizyklische Antidepressiva,...)
 - H2-Antihistaminika (Ranitidin, Famotidin)
 - H1-Antihistaminika (Diphenhydramin, Dimenhydrinat,...)
 - Antipsychotika (Haloperidol, Quetiapin,...)
 - Spasmolytika (Trospium, Oxybutynin, Solifenacin,...)



Thomas Langebner: wechsel Wirkung

33



potenziell gefährliche Interaktionen

z.B.

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 und Rosuvastatin)	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

MTX
it (all) depends
on the dose

Tab. 2 Methotrexat – Mechanismen und Bewertung der pharmakologischen Wechselwirkungen				
Substanz/Substanzklasse	Mechanismen der Interaktion (Auswahl)	Mögliche Auswirkung	Klinische Bedeutung	Referenz
<i>Wechselwirkungen mit publizierter Evidenz^d</i>				
Acetylsalicylsäure (Analgetische Dosierungen > 2 g/Tag)	Verminderte tubuläre Sekretion, Verdrängung aus Plasmaeiweißbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	A	[3, 4]
Acetylsalicylsäure (Dosierung zur Thrombozytenaggregationshemmung 80–100 mg/Tag)		Keine	D	–
Cotrimoxazol (Therapeutische Dosierung 2-mal 960 mg/Tag)	Additive folatantagonistische Wirkung und Knochenmarktoxizität	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	A	[3, 4]
Cotrimoxazol (Dosierung als Pneumozystis-Prophylaxe 960 mg 3-mal/Woche)		Keine	D	[5]
Isoniazid (Zur Behandlung der latenten Tuberkulose mit 300 mg/Tag)	Additive Hepatotoxizität	Transaminasenerhöhung	C	[10]
Leflunomid (in der Kombinations-csDMARD-Therapie der RA mit 10–20 mg/Tag)	Additive Hepato- und Hämatotoxizität	Transaminasenerhöhung und Zytopenien	C	[11–13]
NSAR	Verminderte tubuläre Sekretion, verminderte renale Perfusion mit Einschränkung der Nierenfunktion, Verdrängung aus Plasmaeiweißbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	Abhängig von Nierenfunktion B oder C	[6–9]
Penicilline	Verdrängung aus Plasmaeiweißbindung	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	B	[16]
Probenecid	Verminderte renale Ausscheidung von Methotrexat	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	B	[15]
Sulfasalazin	Hemmung der Folsäuresynthese durch Sulfasalazin	Verstärkung von Wirkung und Toxizität	D	[14]
Metamizol	Synergistische Knochenmarktoxizität	Erhöhte Rate an Agranulozytose	B (A bei Alter ≥ 80 Jahre)	[17]

Tools – Medikamenteninfosystem am klinischen Arbeitsplatz



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

liva

Interaktionsmonographie

EFFEKT: Die gleichzeitige Behandlung mit Brivudin kann die Toxizität von Fluoropyrimidinen (Fluorouracil und seine Prodrugs Capecitabin und Tegafor 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.

Thomas Langebner: wechsel Wirkung

38

Fall 2



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

liva

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
Qulinorm 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

Thomas Langebner: wechsel Wirkung

39

Tools – Austria Codex Interaktions-Check

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



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

Tools – Austria Codex Interaktions-Check

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



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

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

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 Plasmakonzentrationen von Lithium betragen 4-8 myg/ml (0,4-1,2 mmol/l). Toxische Plasmakonzentrationen beginnen bei 13 myg/ml (1,5 mmol/l).

Thomas Langebner: wechsel Wirkung

42

Fall 3

Frau H. M. (79 a) wird mit der Diagnose atypische Pneumonie in das Krankenhaus aufgenommen. Der Therapieverschlagn lautet **Klacid®/Clarithromycin 500 mg bid**. Ist das OK?



Präparat	Wirkstoff(e)	Dosierung
Cosaar plus 50mg/12,5mg Ftbl.	Losartan/Hydrochlorothiazid	0-0-1
Diabetex 850 mg Ftbl.	Metformin	1-1-1
Ivadal Ftbl.	Zolpidem	0-0-1
Mucobene 600 mg lösl. Plv.	Acetylcystein	1-0-0
Lansohexal 15 mg Kps	Lansoprazol	1-0-0
Ibuprofen Gen. 400 mg Ftbl.	Ibuprofen	1-1-1
Coltab 1 mg Tbl.	Colchicin	1/2-0-0

Mehrfach stationärer Aufenthalt auf der kardiologischen Abteilung
(Diag: idiopathische Perikarditis).

http://www.uptodate.com/contents/recurrent-pericarditis?source=search_result&search=idiopathische+pericarditis&selectedTitle=1%7E150

Serumkreatinin: 1,29 mg/dl [0,47-0,90]

Thomas Langebner: wechsel Wirkung

43

Tools – Austria Codex Interaktions-Check

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



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

BEZ - Handelsname | cosaar
 BEZ - Handelsname | diabete
 BEZ - Handelsname | ivadal
 BEZ - Handelsname | mucobe
 BEZ - Handelsname | lansohe
 BEZ - Handelsname | ibuprofe
 BEZ - Handelsname | colchick
 BEZ - Handelsname | klacid
 BEZ - Handelsname |

Interaktionscheck

gefundene Interaktionen (Übersicht)
 Klinische Bedeutung

Interaktion: Gefahr der Colchicin-Intoxikation
kontraindiziert

gefundene Interaktionen (Übersicht):
 COLCTAB 1 mg - Tabletten <> KLACID - Filmtabletten 250 mg
kontraindiziert
 Interaktion: Colchicin (intraoral, peroral) <> Clarithromycin (intraoral, invasiv, peroral)
Gefahr der Colchicin-Intoxikation

gefundene Interaktionen (Detail):
 COLCTAB 1 mg - Tabletten <> KLACID - Filmtabletten 250 mg

Interaktionspartner 1:	Colchicin (intraoral, peroral)
Interaktionspartner 2:	Clarithromycin (intraoral, invasiv, peroral)
Klinische Relevanz:	kontraindiziert

Pharmakologischer Effekt (Kurzfassung):
 Gefahr der Colchicin-Intoxikation

Pharmakologischer Effekt: Bei gleichzeitiger Behandlung mit Colchicin und dem Makrolid-Antibiotikum Clarithromycin können nach einigen Tagen Colchicin-Intoxikationssymptome wie Erbrechen und schwerer Diarrhoe oder Nierenschädigung, sowie bei längerer Anwendung Alopezie, Rhabdomyolyse und Blutbildschäden auftreten. Dies ist durch mehrere Fallberichte beschrieben, zum Teil mit letalem Ausgang.

Mechanismus: Die Elimination des P-Glycoprotein/CYP3A4-Substrats Colchicin wird durch Makrolid-Antibiotika, die sowohl CYP3A4 als auch P-Glycoprotein hemmen, beeinträchtigt: Clarithromycin, 250 mg zweimal täglich über 7 Tage, **erhöhte die Bioverfügbarkeit** einer 0,6-mg-Einzeldosis Colchicin im Schnitt **auf das 3,4-Fache**.

Maßnahmen: Die gleichzeitige Behandlung mit Colchicin und Clarithromycin ist kontraindiziert. **Als alternatives Makrolid-Antibiotikum kann mit Vorsicht Azithromycin eingesetzt werden**; in der Regel sind dabei keine Dosisanpassungen nötig, auf eine verstärkte Colchicin-Toxizität ist dabei dennoch zu achten.

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

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 Result

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, MIFEPRISone, Nefazodone, Nelfinavir, Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, and Dasabuvir, Posaconazole, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Voriconazole

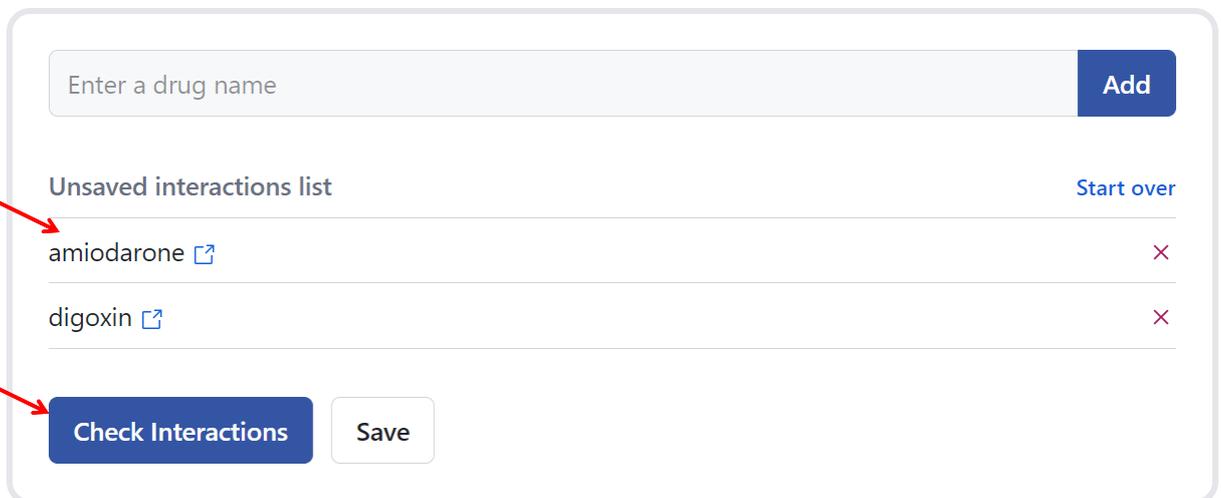
Discussion Several case reports describe severe episodes of colchicine toxicity (including gastrointestinal symptoms, hematologic abnormalities, neuropathies, myopathies) associated with concurrent use of colchicine with the strong CYP3A4 inhibitor clarithromycin, some of which have been fatal.^{1,2,3,4,5}

Fall 4

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

Tools – Drugs.com

http://www.drugs.com/drug_interactions.html



Enter a drug name Add

Unsaved interactions list Start over

amiodarone ↗	×
digoxin ↗	×

Check Interactions Save

Drug Interaction Report

2 potential interactions found for the following 2 drugs:

- amiodarone
- digitoxin

[Add another drug](#)

Consumer Professional

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

wechsel WIRKUNG



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

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



Tools – z.B. Hepatologie

<https://www.hep-druginteractions.org/checker>

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

HEP Drug Interactions

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Donate Now

Apps

About Us Interaction Checkers Prescribing Resources Videos Site News Contact Us Support Us

HEP Drugs Co-medications Drug Interactions

Search HEP drugs... Search co-medications...

A-Z Class Trade A-Z Class

Selected HEP Drugs will be displayed here. Selected Co-medications will be displayed here.

Adefovir Boceprevir Daclatasvir Elbasvir/Grazoprevir Entecavir Glecaprevir/Pibrentasvir Lamivudine (HBV)

Abacavir Abiraterone Acalabrutinib Acamprosate Acarbose Acebutolol Acyclovir

Check HEP/ HEP drug interactions

Drug Interactions will be displayed here

Thomas Langebner: wechsel Wirkung

52



Tools – z.B. Covid 19 Medication

<https://www.covid19-druginteractions.org>

COVID-19 Drug Interactions

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

About Interaction Checkers Prescribing Resources Contact Us

A new version of the COVID app for Apple devices is available - this fixes a problem which has affected some users following recent iOS updates

If a drug is not listed below it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

COVID Drugs Co-medications Drug Interactions

Search drugs... Search drugs... clopi

A-Z Class Trade A-Z Class

Switch to table view Results Key

Check COVID/COVID drug interactions

Reset Checker

Potential Interaction

Nirmatrelvir/ritonavir (5 days) [Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.]

Clopidogrel

Clopidogrel (recently started patients)

Clopidogrel

Drug Class: Covid-19 Antiviral Therapies Trade Name: Paxlovid

Anakinra Bamlanivimab/ Etesevimab Baricitinib

More Info

Quality of Evidence: Very Low

Summary: Coadministration with nirmatrelvir/ritonavir has not been studied but is likely to reduce the effect of clopidogrel. Coadministration should be avoided

Thomas Langebner: wechsel Wirkung

53



Tools

- Medikamenteninfosystem (VG verfügbar)
- Austria Codex (€, VG verfügbar)
- <http://www.uptodate.com/contents/drug-interaction?source=interact> (€, VG verfügbar)
- <http://www.mediq.ch/> (€, Apo verfügbar)
- <https://www.diagnosia.com/fuer-krankenhaeuser/> (€)
- <https://www.id-berlin.de/produkte/emedikation/> (€)

- 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)
- <https://www.covid19-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

- 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

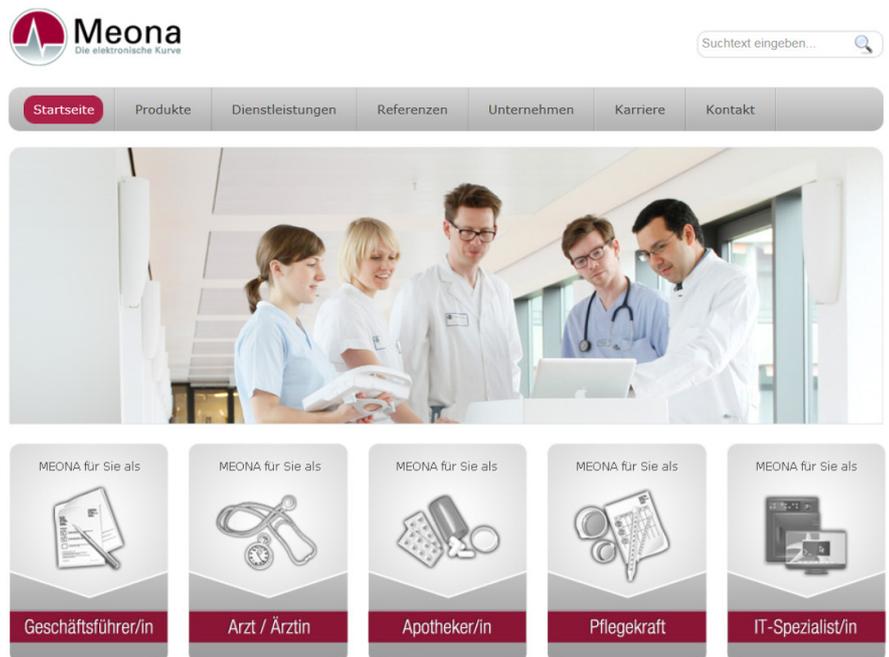
„Das Versagen der Datenbanken“

DEL-Fine-Score:	Delir begünstigende Faktoren:
Orphenadrin (3)	• Hohes Alter, Gebrechlichkeit
Tramadol (2)	• Demenz
Lorazepam (1)	• Hohe anticholinerge Last
Dimenhydrinat (2)	• Schmerzen, Lumbago
→ Summe = 8	• Harnwegsinfekt
Ciprofloxacin (2)	• Klinikumaufenthalt (fremde Umgebung, viele Untersuchungen, veränderter Tagesrhythmus)
→ Summe = 10	• 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**



- Anbieter, z.B.:
- Meona
 - RpDoc
 - ID Berlin
 - Cerner
 - Diagnosia, ...

e-Fieberkurve

Overalarming vs. Underalarming, Doppelverordnungen



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

Was tun bei Unklarheiten?

Fortschritt 47%



- Apotheke der Barmherzigen Schwestern Linz
→ klinisches pharmazeutisches Konsil
- über SAP anforderbar



Eine Anforderung ist sinnvoll bei

- Polypharmazie
- Unklarheiten bzgl. der klinischen Relevanz von Interaktionen lt. **MEONA**
- vermuteten Wechselwirkungen
- Patienten unter Immunsuppression nach Organtransplantationen
- verminderter Wirksamkeit von Medikamenten
- Medikamentenapplikation über Ernährungssonden und Applikationsproblemen
- unerwünschten Nebenwirkungen
- Elektrolytstörungen
- ...

• **Anpassung der Medikation und Deprescribing wegen Schluckstörungen**

Auftragstypen

Profil: **Konsile** | Diagn./Th. | Phys. Medizin

Mögliche Anfordrungen

- Diabetes Konsil Arzt
- Kardiologie Konsil
- Rhythmusarrhythmie
- Klinische Psychologie
- Logopädie Konsil
- Orthopädie
- Plast. Chirurgie
- AGAR Konsil
- Dermatologie Konsil
- Gyn. Konsil
- Interne & Gastro Amb.
- Kinderheilkunde Konsil
- **KI pharmazeutisches Konsil**
- **Hilfsteil pharmazeutisches Konsil**

Befund	Befund Echocardiographie	FR	Kröll
KI. pharm. Kon.	Klinisch pharmazeutisches Kons	FR	Steiner E.
Meona Anäst.	Anästhesieprotokoll	UE	Ixos
Arztl. Entlassb.	Arztlicher Entlassungsbrief	GS	Wurm



62

wechsel WIRKUNG



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN

Linz

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

wechsel Wirkung

Zusammenfassung



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
linz

- 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.
- Die Ergebnisse eines WW-Checks mittels Datenbank bedürfen der „**kundigen Interpretation**“ (Ärztin, klinische Pharmazeutin).

Drugs & Ageing

less is more



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
linz



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

selected 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-adrenergic 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 tranylcypromine 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>

selected reading 2



KRANKENHAUS
BARMHERZIGE
SCHWESTERN
Linz

- 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/articles/what-are-the-clinically-significant-drug-interactions-with-tobacco-smoking/>