

Interaktionen mit Arzneimitteln

Harald Krüger Zentralapotheke Herz- und Diabeteszentrum NRW Bad Oeynhausen



Einteilung

- 1.) Grundlagen
- 2.) Pharmakodynamische Wechselwirkungen
- 3.) Pharmakokinetische Wechselwirkungen
- 4.) Wechselwirkungen Arzneimittel Lebensmittel
- 5.) einige relevante Interaktionen mit Fallbeispielen
- 6.) Zusammenfassung



Einteilung

- 1.) Grundlagen
- 2.) Pharmakodynamische Wechselwirkungen
- 3.) Pharmakokinetische Wechselwirkungen
- 4.) Wechselwirkungen Arzneimittel Lebensmittel
- 5.) einige relevante Interaktionen mit Fallbeispielen
- 6.) Zusammenfassung



Definition einer Arzneimittelinteraktion:

"…Änderung entweder in <u>Pharmakokinetik</u> oder der <u>Pharmakodynamik</u> eines Arzneistoffes, hervorgerufen durch die zeitgleiche Einnahme eines anderen Arzneistoffs, durch Lebensmittel oder Genussmittel wie Tabak oder Alkohol

(EMA, Europäische Arzneimittelagentur)



Pharmakokinetische Interaktionen



Pharmakodynamische Interaktionen



WW als Einweisungsgrund, Beispiele:

- Arrhythmien durch entgleistes Serumkalium bei der Kombination von Diuretika und ACE-Hemmern / AT1-Antagonisten
- Delirante Zustände bei Hyponatriämie (z.B. Diuretika + SSRI)
- GI-Blutungen durch Kombinationen von NSAR mit SSRI o.ä.
- Stürze bei Gangunsicherheit infolge von
- Vitamin B12-Mangel durch PPI (Nahrungsmittelinteraktion)
- Delir bei hoher anticholinerger Last (z.B. TCA + Solifenacin)
- Mehrfachverordnungen infolge mangelnder Kommunikation zwischen Haus- und Fachärzten



Die Gefahr einer Interaktion wächst exponentiell mit:

- der Zahl gleichzeitig eingenommener Arzneimittel
- dem Alter der Patienten
- der Anzahl der verschreibenden Ärzte
- der Anzahl der Apotheken
- Interaktionsspezifische Risikofaktoren (z. B. Leberoder Nierenfunktionsstörungen)



Prädestinierte Patientengruppen für Interaktionen:

- ältere multimorbide Patienten
- nieren-, leber- oder herzinsuffiziente Patienten
- Patienten mit Polymedikation
- Chronisch kranke Patienten (HIV, Immunsuppression, Tumor)



Wesentliche Kriterien für die klinische Relevanz von Arzneimittelinteraktionen sind:

- Geringe therapeutische Breite
- Steile Konzentrations-Wirkungskurve
- Hohe Wirksamkeit (niedrige Dosierung)
- Auftreten der Interaktion bereits in therapeutischen Dosen
- Klinische Situation des Patienten
 (z.B. Leber- oder Niereninsuffizienz), hohes Lebensalter



Arzneistoffe (Auswahl) mit geringer therapeutischer Breite

- Herzwirksame Glykoside
- Theophyllin
- Orale Antikoagulantien
- Antiarrhythmika (z. B. Sotalol, Amiodaron)
- PDE-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil)
- Aminoglykoside
- Lithiumsalze

- Opioid-Analgetika
- Immunsuppressiva (z. B. Cicolsporin, Tacrolimus)
- Zytostatika
- Calcium-Kanalblocker
- Antikonvulsiva
- Antidiabetika
- Antimykotika



Einteilung

- 1.) Grundlagen
- 2.) Pharmakodynamische Wechselwirkungen
- 3.) Pharmakokinetische Wechselwirkungen
- 4.) Wechselwirkungen Arzneimittel Lebensmittel
- 5.) einige relevante Interaktionen mit Fallbeispielen
- 6.) Zusammenfassung



- Kompetitive Interaktionen: Wirkstoffe verstärken (Synergismus) oder schwächen sich gegenseitig ab (Antagonismus) durch den direkten Angriff am gleichen Rezeptor
- <u>Funktionelle Interaktionen:</u> Wirkstoffe verstärken (Synergismus) oder schwächen sich indirekt gegenseitig ab (Antagonismus) durch den Angriff an gleichen oder unterschiedlichen Erfolgsorganen und Regelkreisen

Kompetitiver Synergismus

- Gleichzeitige Gabe von zwei oder mehr Arzneistoffen führt durch die Wirkung an einem gemeinsamen Rezeptor zu einem größeren Gesamteffekt als die Einzelsubstanzen
- <u>Beispiel:</u> additive vasodilatatorische Wirkung von PDE-5-Hemmmern (z. B. Sildenafil) und Nitraten/ Molsidomin
- AV-Überleitungsverzögerung durch Ca-Antagonisten vom Verapamil-/Diltiazemtyp und gleichzeitiger Gabe von Betablockern

Kompetitiver Antagonismus

- Reversibel oder irreversibel verlaufende Verdrängungsreaktion am gleichen Rezeptor
- Beispiele:
- Flumazenil Benzodiazepine
- Naloxon Opioidanalgetika
- Vitamin K Cumarin-Derivate

Funktioneller Synergismus

- Wirkungsverstärkung durch den Effekt zweier Arzneistoffe an unterschiedlichen Angriffspunkten
- <u>Beispiel:</u> Verstärkung der Herzglykosidwirkung durch gleichzeitige Gabe von Schleifen-/Thiaziddiuretika durch vermehrte Kaliumausscheidung
- Verstärkung des hypoglykämischen Effekts von Insulin sowie von Sulfonylharnstoffen durch ß Sympatholytika

Funktioneller Antagonismus

- Wirkungsabschwächung durch den Effekt zweier Arzneistoffe an unterschiedlichen Angriffspunkten
- <u>Beispiel:</u> Abschwächung der Herzglykosidwirkung durch kaliumsparende Diuretika durch Erhöhung der Kaliumkonzentration
- Hemmung der Synthese vasodilatatorischer Prostaglandine durch NSAR, Steigerung des peripheren Gefäßwiderstands, Wirkung von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten nimmt ab



Einteilung

- 1.) Grundlagen
- 2.) Pharmakodynamische Wechselwirkungen
- 3.) Pharmakokinetische Wechselwirkungen
- 4.) Wechselwirkungen Arzneimittel Lebensmittel
- 5.) einige relevante Interaktionen mit Fallbeispielen
- 6.) Zusammenfassung



Interaktionen bei der Resorption

- Komplexbildung
- Adsorption
- pH-Wert-Änderungen
- Nahrung



Interaktionen bei der Resorption – Nahrung

L-Thyroxin



Nahrung

- Signifikante Reduktion der Resorption
- Gabe 30–60 Minuten vor dem Essen

Cefuroxim, Ciclosporin Nahrung



 Stark verbesserte Resorption bei Verabreichung während oder sofort nach dem Essen

Interaktionen bei der Resorption – Nahrung

Lercanidipin



Nahrung

- Stark verbesserte Resorption bei Verabreichung während oder sofort nach dem Essen durch ausgeprägte Lipophilie
- Einnahme der Tbl. immer 15 min vor dem Frühstück

Cytochrom P 450 (CYP 450)

Entdeckung als Pigment in Lebermikrosomen

Besteht aus 400–500 Aminosäuren

Mediator im oxidativen Prozess

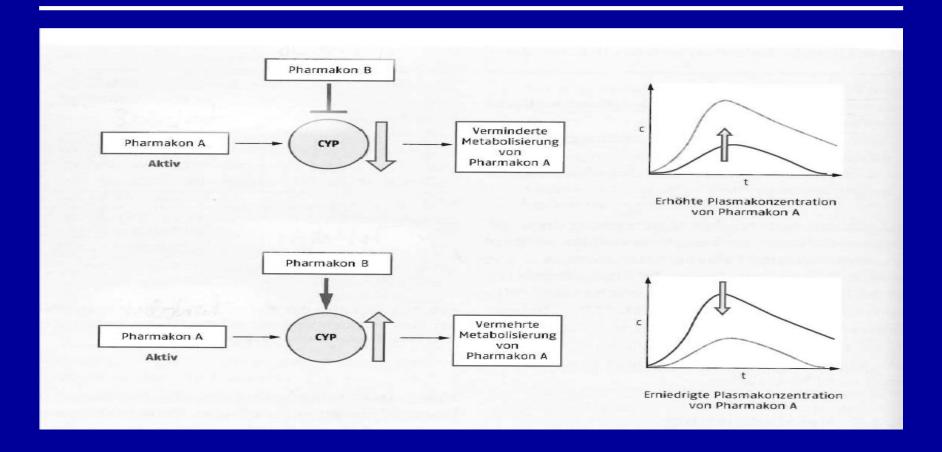
Nomenklatur:

CY = Cytochrom

P = Pigment

450 = Peak der UV Absorption 450 nm im Komplex CYP 450





Veränderung der Arzneistoffmetabolisierung durch Inhibition (oben) und Induktion (unten)



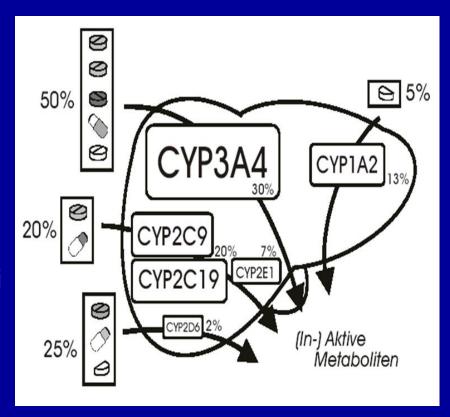
CYP mit klinischer Relevanz

CYP 3A4 CYP 2D6 CYP 2C9

Metabolisieren 80 – 90% der <u>Arzneistoffe</u>

CYP 1A2 CYP 2C19 CYP 2E1

Signifikante Rolle bei einigen Medikamenten



Induktoren von CYP P450

INDUCERS								
<u>1A2</u>		<u>2B6</u>	2C19	<u>2C9</u>	<u>2D6</u>	<u>2E1</u>	<u>3A,4,5,7</u>	
broccoli brussel sprouts char-grilled meat insulin methyl cholanthrene modafinil		phenobarbital fenytoin rifampin	carbamazepine norethindrone NOT pentobarbital prednisone rifampin	rifampin secobarbital	dexamethasone rifampin?	ethanol isoniazid	HIV Antivirals: rifabutin efavirenz nevirapine barbiturates	
nafcillin? beta- naphthoflavone omeprazole tobacco	In -	chtung: duktionseffekte t Synthesedauer (CYP Abbau HWZ	ŧ	carbamazepine glucocorticoids modafinil phenobarbital phenytoin pioglitazone rifampin				
							St. John's wort troglitazone	

http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.asp -- "Flockhart Table" - Auszug



Die Induktion der CYP-Enzyme führt zu einer vermehrten Bildung des jeweiligen Enzyms. Der Effekt tritt nicht sofort ein: Die maximale CYP-Induktion wird erst nach 2 bis 3 Wochen beobachtet und kann über 4 Wochen nach dem Absetzen des Induktors andauern!

- Patient, 61 (m)
- Status: Herztransplantation vor 11 Monaten
- Immunsuppressiva
 - Ciclosporin 2 x 125 mg
 - Azathioprin 1 x 125 mg
 - Prednisolon 1 x 7,5 mg
- Beginn mit Jarsin 3 x 300 mg

Ciclosporin Substrat CYP 3A4

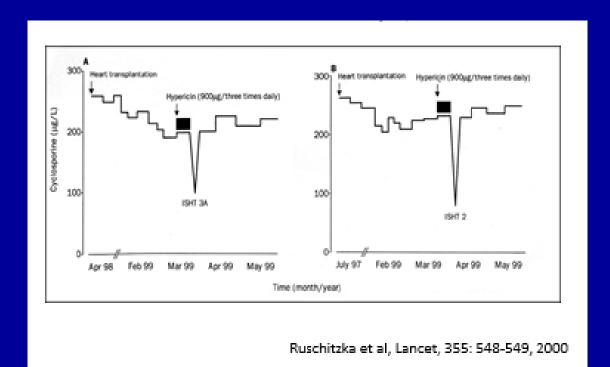
Hypericum Induktor CYP 3A4



Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort

Frank Ruschitzka, Peter J Meier, Marko Turina, Thomas F Lüscher, Georg Noll

THE LANCET • Vol 355• February 12, 2000





Inhibitoren von CYP P450

INHIBITORS (Ki)

1A2	<u>2B6</u>	<u>2C19</u>	<u>2C9</u>	2D6	<u>2E1</u>	3A4,5,7	
amiodarone cimetidine fluoroquinolones fluvoxamine furafylline interferon? methoxsalen mibefradil ticlopidine	<u>thiotepa</u>	cimetidine felbamate fluoxetine fluvoxamine indomethacin ketoconazole lansoprazole modafini omeprazole paroxetine probenicid ticlopidine topiramate	amiodarone fluconazole fluvastatin fluvoxamine isoniazid lovastatin paroxetine phenylbutazone probenicid sertraline sulfamethoxazole sulfaphenazole teniposide trimethoprim zafirlukast	amiodarone celecoxib chlorpromazine chlorpheniramine cimetidine clomipramine cocaine doxorubicin fluoxetine halofantrine red-haloperidol levomepromazine metoclopramide methadone mibefradil moclobemide paroxetine quinidine ranitidine ritonavir sertraline terbinafine	diethyl- dithiocarbamate disulfiram	HIV Antivirals: delaviridine indinavir nelfinavir ritonavir saquinavir amiodarone NOT azithromycin cimetidine ciprofloxacin clarithromycin diethyl- dithiocarbamate diltiazem erythromycin fluconazole fluvoxamine gestodene grapefruit juice itraconazole ketoconazole mifepristone nefazodone norfluoxetine mibefradil troleandomycin	

http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.asp -- "Flockhart Table" - Auszug



Interaktionen mit Grapefruitsaft

	Zunahme c _{max}	Zunahme AUC	
Simvastatin	1200%	1340%	
Felodipin	430%	310%	
Diazepam	150%	320%	
Saquinavir	100%	100%	
Amiodaron	50%	80%	
Cisaprid	50%	70%	
Ciclosporin A	-	40%	

CYP-Inhibition

Der Effekt setzt schneller ein; lässt aber auch relativ schnell nach Absetzen wieder ab (ca 4 HWZ nach Absetzen)

Einteilung

- 1.) Grundlagen
- 2.) Pharmakodynamische Wechselwirkungen
- 3.) Pharmakokinetische Wechselwirkungen
- 4.) Wechselwirkungen Arzneimittel Lebensmittel
- 5.) einige relevante Interaktionen mit Fallbeispielen
- 6.) Zusammenfassung



Wechselwirkungen Arzneimittel - Lebensmittel

	Ballast- stoffe	Schwarz- Tee/Kaffee	Milch/Milch -produkte	Mineral- wasser	Eiweiß- reiche LM
Antiarrhythmika		X			
Antidepressiva		X			
Bisphosphonate		X	X	X	
Calciumpräparate		X			
Eisenpräparate		X	X	X	
Gyrasehemmer			X	X	
Levodopa					X
Levothyroxin	X	X	X	X	
MTX		X			
Antipsychotika		X			
Tetracycline			X	X	

aus: Smollich/Podlogar: Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln (WVG)



Wechselwirkungen Arzneimittel - Lebensmittel

Grundsätzliche Hinweise

- die gleichzeitige Zufuhr von Alkohol und Arzneimitteln sollte vermieden werden
- Grapefruit mit dem Inhaltsstoff Naringin interagiert als CytochromP450-Enzyminhibitor mit zahlreichen Arzneistoffen
- die Einnahme fester oraler Darreichungsformen sollte mit aufrechtem Oberkörper und einem Glas Leitungswasser erfolgen
- bei gleichzeitiger Aufnahme mit der Nahrung ist in der Regel mit einer verzögerten systemischen Anflutung des Wirkstoffs zu rechnen

Einteilung

- 1.) Grundlagen
- 2.) Pharmakodynamische Wechselwirkungen
- 3.) Pharmakokinetische Wechselwirkungen
- 4.) Wechselwirkungen Arzneimittel Lebensmittel
- 5.) einige relevante Interaktionen mit Fallbeispielen
- 6.) Zusammenfassung



Einige relevante Interaktionen mit Fallbeispielen

- 1.) ASS Ibuprofen: Inaktivierung der ASS-Wirkung>> ASS ca. 30 min vor Ibuprofen einnehmen
- 2.) "Tripel Whammy": Gefahr des akuten Nierenversagens durch gleichzeitige Gabe von NSAR, Diuretikum und RAAS-Blocker
- 3.) Betablocker und Betamimetikum (in der Asthmatherapie): strenge Indikationsstellung mit einem kardioselektiven Betablocker
- 4.) ACE-Hemmer und Allopurinol: Gefahr schwerer immunologischer Reaktionen>> selten, tritt nur innerhalb der ersten 8 Wochen nach Therapiebeginn ein
- 5.) Funktioneller Synergismus (QTc-Zeitverlängerung) bei der gleichzeitigen Gabe von QTc-Zeit-verlängernden Arzneistoffen (z. b. Citalopram und Clarithromycin)



Einige relevante Interaktionen mit Fallbeispielen

- 6.) Wechselwirkungen bei Arzneimitteln mit Einfluss auf den Kaliumspiegel (z. B. Ramipril, Spironolacton)
- 7.) WW Antidiabetika- Glucocorticoide: Gefahr des Entgleisens des Diabetes>> bei längerfristiger Gabe Überwachung des Blutzuckerspiegels
- 8.) Antidiabetika-Betablocker: fehlende Wahrnehnung einer Hypoglycämie, Hemmung der Gluconeogenese>>Schulung der Patienten
- 9.) Cyp-Interaktionen (insb. mit Statinen)>> Wechsel des Statins auf z. B. Rosuvastatin
- 10.) Anticholinerge NW durch gleichzeitige Gabe von Anticholinergika>> ggf. anticholinerge Last berechnen (ACB-Calulator) Wechsel auf weniger anticholinerg wirkende Arzneistoffe

Einteilung

- 1.) Grundlagen
- 2.) Pharmakodynamische Wechselwirkungen
- 3.) Pharmakokinetische Wechselwirkungen
- 4.) Wechselwirkungen Arzneimittel Lebensmittel
- 5.) einige relevante Interaktionen mit Fallbeispielen
- 6.) Zusammenfassung



Zusammenfassung

- Arzneimittelinteraktionen können zu einer Wirkungsverstärkung bis hin zur Intoxikation oder zu einer Wirkungsabschwächung bis hin zur Wirkungslosigkeit führen
- Arzneimittelinteraktionen können z.T. therapeutisch gezielt eingesetzt werden
- Mit der Zahl der eingenommenen Arzneimittel nimmt die Häufigkeit der Nebenwirkungen überproportional zu
- Art und Zahl der wirklich klinisch relevanten Interaktionen sind bei Kenntnis der prinzipiellen Mechanismen und der problematischen Arzneimittelgruppen überschaubar

Zusammenfassung

- Vermeidung nicht notwendiger Kombinationen
- Kontinuierliche Reevaluation der Indikation für jedes Präparat, insb. bei älteren Patienten
- Erkennung potentieller Interaktionen bereits vor der Verordnung, ggf. Ausweichen auf Alternative ohne WW
- Zeitlich versetzte Einnahme vom Arzneimitteln bei WW Resorption
- Dosisanpassungen
- Kontrolle der Plasmakonzentrationen bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite
- Aufklärung/Sensibilisierung des Patienten über eventuelle Interaktionen





Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



2slides 4future

Climate action begins by making your voice heard

www.2slides4future.com





Arzneimittel – richtig entsorgt!

Glasflaschen mit Resten von Flüssigarzneimitteln wie z.B. Antibiotikasaft für Kinder, Tabletten, Pillen, Tropfen, Zäpfchen, Sprays, Spritzen und Verbandsmaterial zu entsorgen.

Entsorgung über den Hausmüll

In den meisten Fällen können Medikamente und Arzneimittel in der Restmülltonne entsorgt werden. Dieser Entsorgungsweg ist mit wenig Aufwand verbunden, gleichzeitig aber umweltbewusst und sicher.





Der Umwelt und uns zuliebe: Arzneimittel niemals über Toilette oder Spüle entsorgen. iziieiiiittet – Hentig entsorgt.

Peutschland gibt es verschiedene Wege, verschreibungspflichtige und freiverkäufliche neimittel, wie z.B. Tabletten, Pillen, Tropfen, Zäpfchen, Sprays, Spritzen und Verbandsterial zu entsorgen.

geht es:

e verschiedenen Entsorgungswege für Medikamente und Arzneimittel sind umweltbewusst und sicher. Unser wird heute nicht mehr unbehandelt auf Deponien gelagert, sondern verbrannt oder mechanisch-biologisch behandelt. Durch die Verbrennung werden die Arzneiwirkstoffe zerstört oder inaktiviert und können nicht mehr insere Umwelt gelangen. Bei einer mechanisch-biologischen Vorbehandlung ist dies nicht bei allen Wirkstoffen ständig der Fall. Daher werden dann vor allem die Entsorgungswege Schadstoffmobil, Recyclinghof oder Apote empfohlen.



Der Umwelt und uns zuliebe: Arzneimittel niemals über Toilette oder Spüle entsorgen.



Entsorgung über den Hausmüll

In den meisten Fällen können Medikamente und Arzneimittel in der Restmülltonne entsorgt werden. Dieser Entsorgungsweg ist mit wenig Aufwand verbunden, gleichzeitig aber umweltbewusst und sicher.



Entsorgung über Recyclinghöfe

Viele Gemeinden betreiben Recyclinghöfe und bieten dort eir Möglichkeit zur Entsorgung von Medikamenten und Arzneimi teln an.



Entsorgung über Schadstoffmobile

Viele Gemeinden bieten eine Entsorgung von Medikamenten und Arzneimitteln an speziell dafür vorgesehenen mobilen Schadstoff-Sammelstellen an.



Entsorgung über Apotheken

Ein Teil der Apotheken bietet die Rücknahme von Medikamer auf freiwilliger Basis an.

Zusätzliche Sicherheitshinweise

Gefährliche Gegenstände im Haushalt sollten nicht in die Hände von Unbefugten oder Kindern gelangen. Dies gilt insbesondere auch für Medikamente und Arzneimittel. Danier ist es wichtig, Medikamente und Arzneimittel sicher zu lagern und zu entsorgen.

Spezielle Arzneimittel, wie z.B. Mittel zur Behandlung von Krebs (Zytostatika), dürfen nicht über den Hausmüll entsorgt werden. Halten Sie in diesem Fall Rücksprache mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin.

Wir überschreiten zahlreiche planetare Belastungsgrenzen

Unsere heutige Lebensweise verhindert

- die Einhaltung des Pariser Klimaziels
- die Einhaltung der Aichi Biodiversitätsziele
- die Einhaltung von 75 % der SDGs



Quelle: adaptiert Cornelia Buldmann
https://www.youtube.com/watch?v=gALKHJ6x5aQ&ab_channel=ScientistsforFuture
FGSchulehttps://
www.bmu.de/themen/nachhaltigkeit-digitalisierung/nachhaltigkeit/integriertesumweltprogramm-2030/planetare-belastbarkeitsgrenzen

