

Check des Medikamentencocktails bei pulmologischen Patienten

Interaktionen bei Nikotin- /Alkoholabusus

Mag. Martina Anditsch
Klinische Pharmazeutin
Donauspital




Pulmologischer Patient

- Schlafstörungen
- Depression
- Angststörungen
- Infektionen
- Schmerzen
- Hypertonie
- KHK
- Herzinsuffizienz
- Osteoporose
- Nikotinabusus
- Alkohol?...

Mann, 73a, 172cm, 62kg
COPD III, KHK, Osteoporose,
Schmerzen, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit,
Nikotinabusus, bis zu 2/4 Rotwein tgl.

Aufnahme: Grand Mal Anfall

Medikation:

Unifyl ret. 300mg	1-0-1
Spiriva 18mcg	1-0-0
Symbicort	2-0-2
T-ASS 100mg	0-0-1
Pantoloc 20mg	1-0-0
Nox uno 200mg	1-0-0
Concor 5mg	1-0-0
Tritazide 5/12,5	1-0-0
Zoldem 10mg	0-0-0-1
Wellbutrin XR 150mg	1-0-0 (Start vor 14 Tagen)

Arzneimittelinteraktionen

■ Pharmakodynamisch Synergistische Wirkung WW mit Rezeptoren, Öffnung/Blockade von Ionenkanälen Beeinflussung von Transportsystemen,...	■ Pharmakokinetisch Wirkung des Körpers auf den Arzneistoff Abbauhemmung, Hemmung der Ausscheidung, Resorptionshemmung,...
--	---

➡ **Potenzierung der Nebenwirkungen**

Arzneistoffe, die Krampfschwelle ↓

- Analgetika: Tramadol, Fentanyl, Ketamin, Lidocain, ...
- Antibiotika: Gyrasehemmer, Peneme, Metronidazol, INH, Betalactamantibiotika in hoher Dosis i.v., bzw. bei Niereninsuffizienz
- Antidepressiva und Neuroleptika: Bupropion bei Epilepsie KI
- Antineoplastika: MTX, Vincristin, Cytarabin
- Andere Substanzen: Alkohol, Antihistaminika, Anticholinergika, Cyclosporin A, Lithium, Triptane, Amphetamin, Metoclopramid, Domperidon, Theophyllin, Ephedrin,

Fachinformation 2009; drugdex 2009;

Medikation:

Unifyl ret. 300mg	1-0-1	
Spiriva 18mcg	1-0-0	
Symbicort	2-0-2	
T-ASS 100mg	0-0-1	
Pantoloc 20mg	1-0-0	+Alkohol
Noax uno 200mg	1-0-0	
Concor 5mg	1-0-0	
Tritazide 5/12,5	1-0-0	
Zoldem 10mg	0-0-0-1	
Wellbutrin XR 150mg	1-0-0	(Start vor 14 Tagen)

Bupropion /Wellbutrin XR/Zyban

Krampfisiko ↑ + Theophyllin, Tramadol, Alkohol, Antipsychotika

RR ↑ + Nikotinpflaster

Cave: Anorexie, Bulimie, Psychosen

Trivedi, NEJM 2006; Dewan, 2002;

FDA: Boxed Warning Required for Varenicline, Bupropion Due to Risk of Suicidal Behaviour

July 1, 2009 -- FDA has required the manufacturers of the smoking cessation aids varenicline (Chantix) and bupropion (Zyban and generics) to add new Boxed Warnings and develop patient Medication Guides highlighting the risk of serious neuropsychiatric symptoms in patients using these products.

These symptoms include changes in behaviour, hostility, agitation, depressed mood, suicidal thoughts and behaviour, and attempted suicide.

The same changes to the prescribing information and Medication Guide for patients will also be required for bupropion products (Wellbutrin and generics) that are indicated for the treatment of depression and seasonal affective disorder.

The added warnings are based on the continued review of post-marketing adverse event reports for varenicline and bupropion received by the FDA.

Some of these cases may have been confounded by symptoms typically seen in people who have stopped smoking and are experiencing withdrawal from nicotine.

Cytochrom P450 1A2

Inhibitoren von CYP 1A2

Ciprofloxacin, Norfloxacin
Ticlopidin
Fluvoxamin, Cimetidin

Induktoren von CYP 1A2

Omeprazol, Modafinil
Insulin
Tabak
Kohlgerichte

Substrate von CYP 1A2

Amitriptylin
Clozapin
Coffein
Estradiol
Fluvoxamin
Haloperidol
Melatonin
Olanzapin
Ondansetron
Paracetamol
Duloxetin
Theophyllin
Agomelatine
Zolmitriptan, ...

Tabak

(polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe = Benzpyrene)

Clozapin
Olanzapin
Coffein
Riluzol
Theophyllin

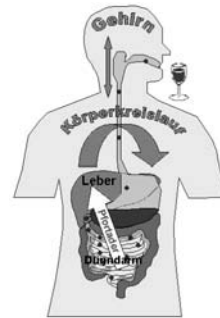
Cave: Raucherentwöhnung!!!!

Hansten, 1997; Poisson, 2003; Zuelino, 2002;

Medikation:

Unifyl ret.200mg	0-0-1
Spiriva 18mcg	1-0-0
Symbicort	2-0-2
T-ASS 100mg	0-0-1
Pantoloc 20mg	1-0-0
Noax uno 200mg	1-0-0ex
Concor 5mg	1-0-0
Tritazide 5/12,5	1-0-0
Zoldem 10mg	0-0-0-1 ausgeschlichen
Wellbutrin XR 150mg	1-0-0 ex
Mirtabene 30mg	0-0-1
Max.1/4 Rotwein, Nikotinersatztherapie	

Alkoholkonsum



www.mediQ.ch: stockley's druginteractions

Pharmakodynamisch:

- + Opiaten, Benzos
- Antihistaminika, TCA
- Antipsychotika, ...
- ⇒ verstärkte Sedierung
- Delirgefahr
- + ASS/NSAR:
- ⇒ Magenblutung

Pharmakokinetisch:

- + Paracetamol
- ⇒ akute Lebertoxizität
- + Milch
- ⇒ erhöhte Aufnahme
- + Metronidazol
- ⇒ Disulfirameffekt

Alkohol

Akute Wirkung: Inhibitor von CYP 2E1, 3A4

Chronische Wirkung: Induktor von CYP 2E1, 3A4

- + orale Antikoagulantien, ↓
- + Doxycyclin ↓
- + INH ↓

Bandelow, 2004; Gröber, 2007;

Paracetamol

90-95% in Leber über **CYP 3A4+ 2E1** metabolisiert:

↓
toxischer Metabolit

↓
Durch Glutathion neutralisiert

↓
CAVE: Carbamazepin, Phenytoin, **Alkohol**
Gefahr von Leberzellnekrosen



(va. bei Fettleber, hochprozentigem Alkohol)

Alkohol

Chronische Einnahme ⇒ **Mikronährstoffmangel**

- Mangelernährung
 - Erhöhter Bedarf
 - Maldigestion/Malabsorption
 - Hemmung aktiver Transportmech. Vit. B1.
 - Störung der Metabolisierung
 - Erhöhte renale Ausscheidung (va. Mg, Zn, K, PO4)
 - Fe-Speicher erhöht
- Folsäure, Vit. B1, B6, B12**
Vit. C, Vit. D,
Zn, Mg, Se

Chron. Alkoholkonsum

- Polyneuropathien (Vit. B1-Mangel)
- Entzündungen der Schleimhaut, Zahnfleisch (Vit. B6, Vit. C-Mangel)
- Makrozytäre Anämie (Vit. B12, Folsäure-Mangel)
- Depression, Vergesslichkeit, Stomatitis, Leukopenie
(Hyperhomocysteinämie > 10 µmol/l)
- Muskelkrämpfe (Mg-Mangel)

Weathermon, 1999; Gröber, 2007

Pharmakodynamische Interaktionen

- Hypokaliämie
(Sympathomimetika, Diuretika, Corticoide,...)
- Hypotonie, Orthostase
(Neuroleptika, Benzodiazepine, Antidepressiva, Antiparkinsonia, Antihypertensiva,...)
- Verwirrung, Delir
(anticholinerg, serotoninerg, Hyponatriämie,...)
- QTc-Verlängerung
(Antibiotika, Antidepressiva, Antipsychotika, Antiarrhythmika,...)

Hypokaliämie

Thiazide, Schleifendiuretika
Corticoide systemisch
ACTH
Laxantien
Salicylate
Amphotericin B
Penicillin Hochdosis
(β -Sympathomimetika)



Symptome:
Muskelschwäche,
Herzrhythmusstörungen,
Nierenversagen

Patient 68a, 75kg, 172cm
Diagnosen: COPD, KHK, tachykardes Vorhofflimmern, Hypertonie, Depression, Psychose
Aufnahme: Infektexacerbation der COPD, Dyspnoe, CRP:85, K 3,4; Leuko 10,4,

- | | |
|---------------------------|------------------------|
| ■ Sedacoron 200mg | Tritico 150mg |
| ■ Concor 5mg | Dominal forte 1/2 |
| ■ Zeldox 40mg | Avelox 400mg |
| ■ Seroxat 40mg | Zithromax 500mg |
| Unifyl ret. 400mg 2x/tag | Aprednislon 50mg |
| ■ Spiriva, Seretide Spray | QTc: 650ms!!! |
| ■ T-Ass 100mg | |
| ■ Tritazide | |



QTc-Zeit-Verlängerung

QTc-Zeit normal: < 440ms

Hypokaliämie
Hypomagnesiämie
Hypocalciämie
Bradykardie
Chron. Alkohol
KHK, CHF
Medikamente **SEX???**



QTc-Verlängerung
ventrik. Tachykardie
Kammerflimmern
plötzlicher Herztod

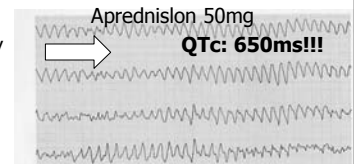
QTc-Zeit-Verlängerung

- **Antiarrhythmika:** Amiodaron, Sotalol,...
- **Antibiotika:** Makrolide, Quinolone, Cotrimoxazol
- **Antimykotika:** Ketokonazol, Amphotericin,
- **Antihistaminika:** Terfenadin, Astemizol,
- **Antipsychotika:** Haloperidol, Atypica
- **Antidepressiva:** TCA, Tetracyclina, Paroxetin, Fluox.
- **Andere:** Amantadin, Li, Triptane, Methadon...

Haverkamp, 2002; Roden, 2004; Thürmann, 2004; Newcomer, 2005;

Patient 68a, 75kg, 172cm
Diagnosen: COPD, KHK, tachykardes Vorhofflimmern, Hypertonie, Depression, Psychose
Aufnahme: Infektexacerbation der COPD, Dyspnoe, CRP:85, K 3,4; Leuko 10,4,

- | | |
|---------------------------|------------------------|
| ■ Sedacoron 200mg | Tritico 150mg |
| ■ Concor 5mg | Dominal forte 1/2 |
| ■ Zeldox 40mg | Avelox 400mg |
| ■ Seroxat 40mg | Zithromax 500mg |
| Unifyl ret. 400mg 2x/tag | Aprednislon 50mg |
| ■ Spiriva, Seretide Spray | QTc: 650ms!!! |
| ■ T-Ass 100mg | |
| ■ Tritazide | |



Pharmakodynamische Interaktionen

- Hypokaliämie
(Sympathomimetika, Diuretika, Corticoide,...)
- Hypotonie, Orthostase
(Neuroleptika, Benzodiazepine, Antidepressiva, Antiparkinsonia, Antihypertensiva,...)
- Verwirrung, Delir
(anticholinerg, serotoninerg, Hyponatriämie,...)
- QTc-Verlängerung
(Antibiotika, Antidepressiva, Antipsychotika, Antiarrhythmika,...)

Medikamente mit erhöhtem zentral anticholinergem Potenzial

- Analgetika (Opiate: v.a. Oxycodon, Fentanyl,...)
- Antidepressiva (v.a. Amitriptylin)
- Antihistaminika (Hydroxyzin, Diphenhydramin)
- Antiparkinsonmittel (Amantadin, Biperiden)
- Antipsychotika (Clozapin, Olanzapin, Fluphenazin, Chlorpromazin,...)
- Digoxin,
- Antibiotika (v.a. Gyrasehemmer)
- Furosemid
- H2-Blocker (v.a. Cimetidin)
- Kortikoide (systemisch, Hochdosis)
- Theophylline
- Antimuskarinika (Oxybutynin, Tolterodin, Solifenacin)
- Orphenadrin,...
- Darmspasmolytika (Butylscopolaminbromid, Atropin,...)

Nach der Beers-Liste 2003; Tune et Egeli 1999; Donna M Lisi 2000

Pharmakokinetische Interaktionen

- Beeinträchtigung der Resorption
(Komplexbildner, wie Tee, Kaffee, Colestyramin,...)
- Wechselwirkungen mit Transportern (P-Glykoprotein)
- Cytochrom-P-450 Beeinflussung
(Inhibition, Induktion, poor/rapid metaboliser,...)
- Beeinflussung der renalen Clearance

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Komplexbildung

Mit Ballaststoffen:

Digoxin
L-Thyroxin
Metformin
Penicillin

Mit Eiweiß:

Phenprocoumon

mit Ca, Mg, Zn, Al:

Quinolone
Doxycyclin

Konkurrenz beim Transport

Levodopa, Carbidopa

L-Thyroxin
Theophyllin

Theophyllin: 2h Abstand zu Sucralfat!



Konkurrenz mit AS
(Wirkverlust)

Leibovich et al.; Geriatrics 2004
Huang et al.; J Clin Pharmacol, 2004
Wonnemann et al; Int J Clin Pharmacol Ther 2006

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Retard- Präparate:

Verzögerte Freisetzung abhängig von pH-Wert und Magenmotilität (z.B. Ebrantil ret., Seloken ret., Euphyllin ret., Votaren ret., Seroquel XR...)

Nach Mahlzeit



„dose-dumping effekt“
(höhere Plasmaspiegel möglich
kürzere Wirkung)



Pharmakritik, 2001
Gröber, 2007

Theophyllin retardiert

Bei Gabe nach dem Essen 2,3 facher Anstieg des Plasmaspiegels:

- geringe therapeutische Breite
- rasch toxische Spiegel
- Zunahme der NW: Tachykardie
Übelkeit
Krampf

Hendeles L.; Chest 1985

Retardierung bei Opiaten

Morphin ret.: 30-200mg
 Dihydrocodein retard: 60 bis 120 mg
 Oxycodon retard: 5 bis 80 mg
 Hydromorphon retard 4 bis 64 mg

Eine irreguläre, zu rasche Freisetzung aus dem Retardsystem würde das Opioid sehr schnell anfluten lassen (»Dose-dumping«) und Vitalfunktionen, insbesondere die Atmung, gefährden. Alle retardierten Opioide enthalten daher den Hinweis,

- dass Retardtabletten nicht zerbrochen
- Retardpellets nicht zerkaut werden dürfen.

Pharmakokinetische Besonderheiten im Alter

- Blutvolumens ↓ (Plasmaproteingehalt ↓)
- Wassergehalt ↓ / Fettgehalt ↑
- Leberdurchblutung ↓
- HZV, GFR, tubuläre Funktion ↓
- Veränderungen im ZNS System (Abnahme der Neuronen, Rezeptoren, Transmitter, erhöhte Sensibilität der Opiodrezeptoren)
- Max. koronarer Blutfluss um 65% vermindert
- Vitalkapazität ↓ (FEV1, FVC)

Ginsberg, 2005; Beubler, 2005;

Hilfestellung?!

- MDRD (Modification of Diet in renal disease)
 v.a. bei Patienten > 18 und < 70 Jahren im GFR-Bereich 20-70ml/min/1,73m²
www.zystenniere.de/gfr/index.htm
- Anpassung der Dosis bei verminderter Nierenfunktion:
 Q_{cr} : extrarenal ausgeschiedener Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion
 $1-Q_{cr}$ = renal eliminierte Anteil
 $Q_0 < 0,5 + GFR < 50 \text{ ml/min}$ → Dosisreduktion
www.dosing.de
 z.B. DANI Pockettool Börm Bruckmeier Verlag

Frau, 55 Jahre, 160cm, 40kg

Anamnese: COPD Gold III, KHK, Depression, Schlafstörungen, Nikotinabusus (30 Zigaretten/Tag), Osteoporose, chron. Niereninsuffizienz

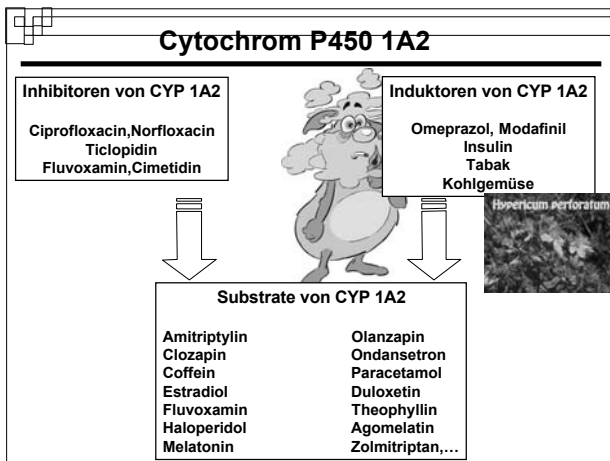
Aufnahme: Dyspnoe, Schwäche, Pneumonie
 eGFR 27ml/min

3 Tage nach Start der Antibiotikatherapie:
 Massive Kopfschmerzen,
 Mundtrockenheit, Schwindel, Sturz,
 Prellungen

Medikation:

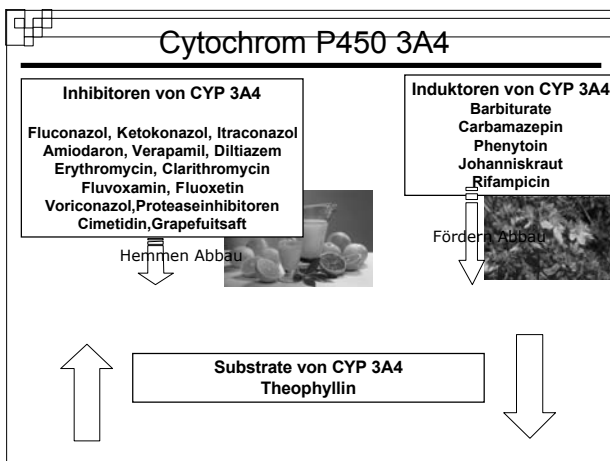
T-ASS 100mg 0-0-1
 Cymbalta 60mg 1-1-0
 Valdoxan 25mg 0-0-0-1
 Acecomb 1-0-0
 Nomexor 5mg 1-0-0
 Spiriva 18 mcg 1-0-0
 Symbicort DA 1-0-1
 Unifyl ret. 400mg 0-0-1
 Berodual b.B
 Calcitonin Nasenspray 2 Hübe
 Ciproxin 500mg 1-0-1

	Niereninsuffizienz (Clearance < 30ml/min)	schwere Leberschäden
NSAR	KI	reversibler Transaminasenanstieg
Paracetamol	Intervallverlängerung auf 8-12h	KI
Metamizol	Dosisreduktion	keine Dosisanpassung
Carbamazepin	keine Dosisanpassung	KI
Gabapentin	150-600mg (aufgeteilt auf 3 Tagesdosen)	keine Dosisanpassung
Pregabalin	25-150mg (aufgeteilt auf 2 Tagesdosen)	keine Dosisanpassung
Amitriptylin	Dosisanpassung wegen erhöhter Gefahr von Harnverhalten	CAVE erhöhte Krampffneigung
Duloxetin	KI	KI, CAVE mit Alkohol verstärkte Leberschädigung
Venlafaxin	50% Dosisreduktion	50%ige Dosisreduktion
Tramadol	Verlängerung des Dosisintervalls auf 12h TMD: 200mg	Verlängerung des Dosisintervalls auf 12h TMD: 150mg
Oxycodon	bis zu 50% Dosisreduktion	50% Dosisreduktion
Hydromorphon	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung
Fentanyl	25% Dosisreduktion	keine Dosisreduktion
Morphin	25-50% Dosisreduktion	Verlängerung des Dosisintervalls
Buprenorphin	keine Dosisanpassung	eventuell Dosisreduktion



Medikation:

T-ASS 100mg	0-0-1
Cymbalta 60mg	1-1-0
Valdoxan 25mg	0-0-0-1
Acecomb	1-0-0
Nomexor 5mg	1-0-0
Spiriva 18 mcg	1-0-0
Symbicort DA	1-0-1
Unifyl ret. 400mg	0-0-1
Berodual b.B	
Calcitonin Nasenspray	2 Hübe
Ciproxin 500mg	1-0-1



Take home message"

Pharmakodynamisch:
 Senkung der Krampfschwelle
 Hypokaliämie
 Herzrhythmusstörungen,
 Delir,...

Pharmakokientisch:
 Beeinflussung von CYP 1A2/3A4
 Niereninsuffizienz berücksichtigen
 Richtige Einnahme von Medikamenten (nüchtern?)



Literatur:

Arzneimittelpocket plus Börm Bruckmeier Verlag
 Polypharmazie ÖGGG
www.medis.at
www.arznei-telegramm.de;
www.akdae.de;
www.drug-interactions.com;
www.medscape.com;
www.mediQ.ch;
www.medicinimdialog.com/mid1_02/klinisch.htm
www.abda.de/ABDA
www.neuro24.de
www.medicine.iupui.edu/flockhart
www.mhc.com/Cytochromes
www.torsades.org
www.psiac.de
www.rp-doc.de