

12.01.2017 Zürich

# Arzneimittel und Interaktionen

Hendrike Dahmke

Pharmazeutin

EPha.ch



UniversitätsSpital  
Zürich

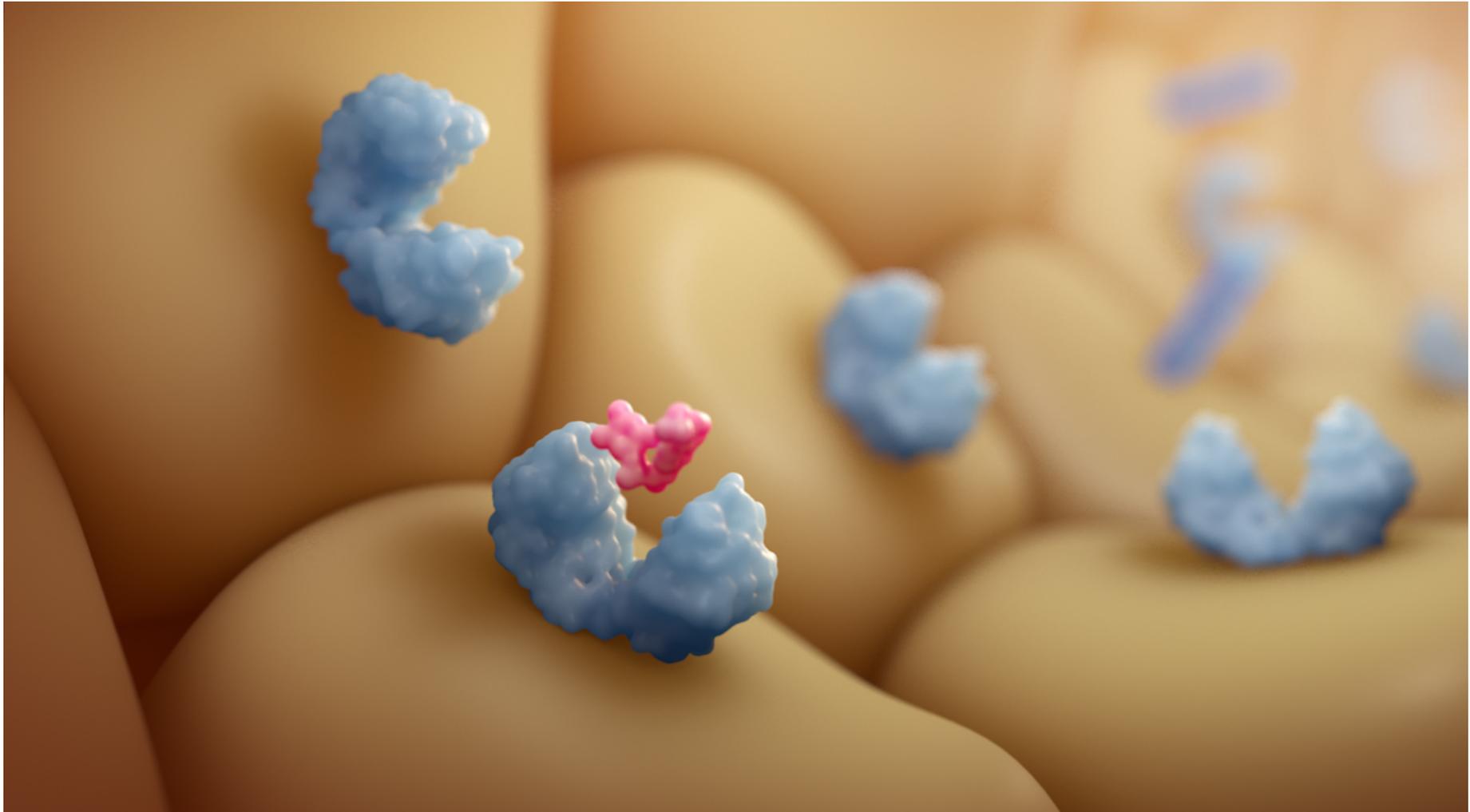
epha ● ch

**ETH**

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich  
Swiss Federal Institute of Technology Zurich



Universität  
Zürich <sup>UZH</sup>



UniversitätsSpital  
Zürich

epha ● ch

**ETH**

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich  
Swiss Federal Institute of Technology Zurich



Universität  
Zürich <sup>UZH</sup>

# Arzneimittelinteraktionen

- Schweiz-spezifische Daten
- Transparente Evaluierung
- 52 thematisch nach klinischem Outcome strukturierte Gruppen
- Fokus auf individuelle Interaktionen
- 18.000 Interaktionen

# Klinische Bedeutung von Arzneimittelinteraktionen

- Die Medikation von **40%** aller Patienten, welche auf die Intensivstation aufgenommen wurden, wies das Potential für Arzneimittelinteraktionen auf. **11%** dieser Arzneimittelinteraktionen waren **klinisch relevant**<sup>1</sup>
- **57%** aller Adverse Drug Events, welche zu einer Aufnahme auf die Intensiv-Station führten, waren durch Arzneimittelinteraktionen bedingt. Alle diese Interaktionen waren **vermeidbar**<sup>2</sup>
- Arzneimittelinteraktionen sind mit einer **längeren Hospitalisationsdauer** assoziiert<sup>3</sup>

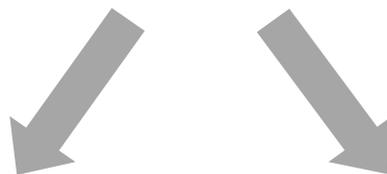
<sup>1</sup>Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga PC, Dongelmans DA, Kuiper RA, et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(4):430–7.

<sup>2</sup>Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(17):1840–3.

<sup>3</sup>Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig* 2011;31(5):309–16.

# Systematik von Interaktionen

## Arzneimittelinteraktionen



### pharmakokinetisch

- **Aufnahme**
- **Verteilung**
- **Metabolismus**
- **Ausscheidung**

### pharmakodynamisch

- ***additiv / antagonistisch***
- **Interferenz am Rezeptor**
- **Interferenz am Erfolgsorgan**
- **Interferenz in einem Regelkreis**

# Fallbeispiel - Pharmakokinetik

- Frau P.H., Jg 1953
- Diagnosen
  - Anpassungsstörung, Depression und Angst gemischt
  - St. n. Mammakarzinom und Radiotherapie
  - Arterielle Hypertonie
  - Tinnitus beidseits
- Medikation
  - Losartan Mepha® 50mg 1-0-0
  - Metoprolol Teva Retard® 50mg 1-0-0
  - Tamoxifen (Nolvadex®) 20mg 1-0-0
  - Trazodon (Trittico®) 50mg 0-0-1, gestoppt wegen Nausea und Schwindel

Neu: Paroxetin

# Fallbeispiel - Pharmakokinetik

epha.ch Kontakte Consilium Verordnung Matrix Kompendium Filme Anmelden

Di, 10.01.2017

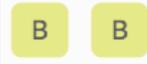
Produkte suchen x

- Tamoxifen Farnos  
Tamoxifen
- Losartan Sandoz  
Losartan
- Paroxetin Actavis  
Paroxetin
- Metoprolol Spirig  
Metoprolol

The diagram illustrates drug interactions between four medications. At the top is a white box for **Paroxetin Actavis** (Paroxetin). Below it are three colored boxes: a red box for **Tamoxifen Farnos** (Tamoxifen) on the left, a yellow box for **Losartan Sandoz** (Losartan) at the bottom, and an orange box for **Metoprolol Spirig** (Metoprolol) on the right. A red arrow points from the Paroxetin box to the Tamoxifen box. A yellow arrow points from the Paroxetin box to the Losartan box. An orange arrow points from the Paroxetin box to the Metoprolol box. Additionally, a green arrow points from the Losartan box to the Tamoxifen box, and two yellow arrows point from the Losartan box to the Metoprolol box. A 'Perspektive' button is located in the bottom right corner of the diagram area.


 Produkte suchen  x

 Tamoxifen Famos  
Tamoxifen

 Losartan Sandoz  
Losartan

 Paroxetin Actavis  
Paroxetin

 Metoprolol Spirig  
Metoprolol


## Paroxetin beeinflusst Tamoxifen

PDF

Grad: X - Kontraindiziert

### Mechanismus

Tamoxifen wird über CYP3A4 und CYP2D6 zu aktiven Metaboliten umgewandelt. Der Hauptmetabolit Endoxifen wird über CYP2D6 gebildet. Paroxetin hemmt CYP2D6 stark.

### Effekt

Die reduzierte Bildung von Endoxifen und 4-Hydroxy-Tamoxifen durch Hemmung von CYP2D6 kann zu einer reduzierten Tamoxifen-Wirksamkeit führen. In Studien wurden signifikant niedrigere Plasmakonzentrationen von Endoxifen gemessen, wenn Tamoxifen zusammen mit Paroxetin verabreicht wurde [Stearns V, 2003][Borges S, 2006]. In einer retrospektiven Analyse erhöhte die Kombination von starken CYP2D6-Hemmern mit Tamoxifen das Brustkrebs-Rezidivrisiko um das 3-fache [Goetz MP, 2007]. In einer Kohortenstudie stieg die Brustkrebs-assoziierte Mortalität bei Einnahme von Paroxetin mit Tamoxifen an [Kelly CM, 2010].

### Massnahmen

Tamoxifen sollte nicht mit Paroxetin kombiniert werden. Es sollte ein Antidepressivum eingesetzt werden, das weniger mit Tamoxifen wechselwirkt, wie beispielweise Venlafaxin.

### Literatur

[Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen ...](#)

Stearns V, Johnson MD *et al.*

Journal of the National Cancer Institute 2003 Dec

[Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implic...](#)

Borges S, Desta Z *et al.*

Clinical pharmacology and therapeutics 2006 Jul

# Fallbeispiel – Pharmakodynamik

## 83-jähriger Patient

- wegen rezidivierender Stürze hospitalisiert
  - Metamizol 4x 500 mg täglich oral zur Analgesie
  - bekannte rheumatoide Arthritis
    - Methotrexat 10 mg 1x wöchentlich p.o.
    - Prednison 10 mg 1x/d
  - Tag 4 Metamizol: Halsschmerzen & Fieber
  - laborchemisch CRP 46 auf 328 mg/L
- => Metamizol gestoppt
- Tag 5: Agranulozytose => antibiotische Therapie
  - Tag 8: Plus Aspirationspneumonie => fataler Ausgang

calcima

- Calcimagon-D3, Kauta...  
Calciumcarbonat und ...
- Spiricort, Filmtabletten  
Prednisolon
- Methrexx, Injektionslö...  
Methotrexat
- Novalgine, gouttes  
Metamizol-Natrium

### Metamizol-Natrium → Methotrexat

**X** *Beurteilung: Kontraindiziert*  
Erhöhtes Risiko für Blutbildveränderungen

Produkte entfernen

# Fachinfo Fucidin®

*Interaktionen: Fast alle Medikamente werden über CYP3A4 metabolisiert und so generell formuliert nicht brauchbar.*

## Kontraindikationen

...

Aufgrund von Berichten über teilweise lebensbedrohliche Interaktionen muss angenommen werden, dass Fucidin® hemmend auf den CYP 3A4 vermittelten Abbau anderer Arzneimittel wirken kann. Fucidin® darf daher nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, welche über das CYP 3A4 Enzym metabolisiert werden, verwendet werden, sofern bei einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist (siehe „Interaktionen“) ...

## Interaktionen

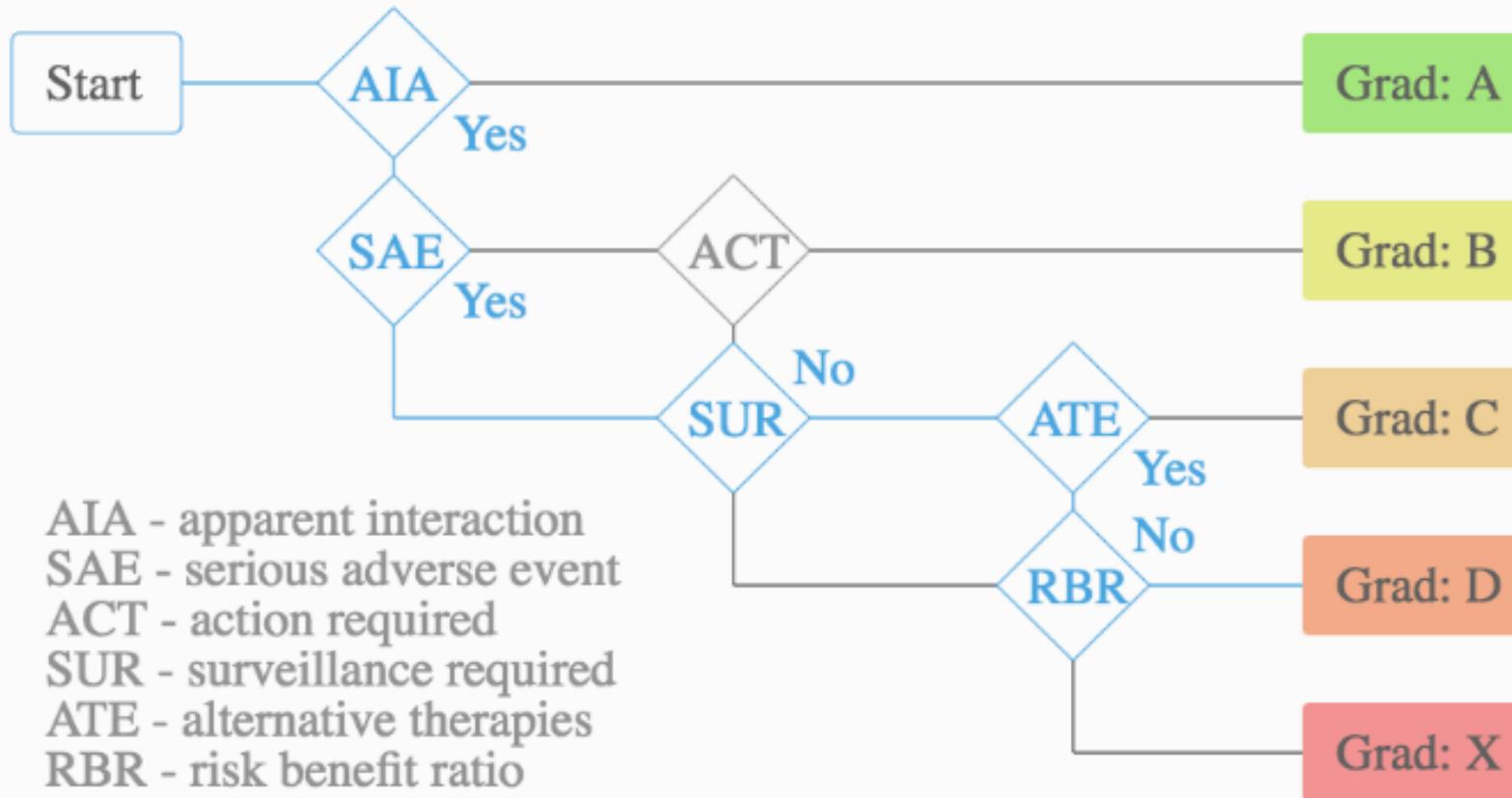
Zwar ist der genaue Metabolismus von Fucidin® in der Leber nicht bekannt, jedoch wird eine Interaktion von Fucidin® mit Medikamenten vermutet, die über das Cytochrom P450-3A4 (CYP-3A4) biotransformiert werden. Als Mechanismus dieser Interaktion wird eine gegenseitige Hemmung des Metabolismus angenommen.

Die Anwendung von systemischem Fucidin® sollte deshalb bei Patienten, die mit CYP-3A4 biotransformierten Medikamenten behandelt werden, vermieden werden.

# Grundlage der Interaktionen - Literaturrecherche



# Entscheidungsmodell



Far et al.: Validation of a transparent decision model to rate drug interactions. BMC Clinical Pharmacology 2012 13:7.

# Struktur der Daten

- Die Interaktionen werden in json codiert
- Fliesstexte zu Mechanismus, Effekt und Massnahmen
- Grading und Flowchart
- Literaturangaben

```
{
  "id": "",
  "fileName": "",
  "rules": [
    {
      "id": "",
      "atc1": [
        ""
      ],
      "atc2": [
        ""
      ],
      "rule": "",
      "grad": "",
      "beurteilung": "",
      "info": "",
      "mechanismus": "",
      "effekt": "",
      "massnahmen": "",
      "grade": "",
      "pmids": "",
      "flowchart": "",
      "autor": "",
      "status": "",
      "create": "",
      "update": "",
      "literature": [],
      "pid": ""
    },
  ],
}
```

amjoy IAs corrected

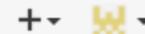
Latest commit 9ab1e39 2 hours ago

..		
Analgesie.json	commit sync added 1000 gruppen	3 months ago
Anticholinerge UAW.json	commit sync Rules: 1879 Serotin Tox und Veränder Konz	3 months ago
Arrhythmien.json	pipamperon dronedaron	a day ago
Blutbildveränderungen.json	compiled update	2 months ago
Blutdruckveränderungen.json	pipamperon dronedaron	a day ago
Blutungs- und Thromboserisiko.json	pipamperon dronedaron	a day ago
Dermatologische UAW.json	added pid	4 months ago
Epilepsie.json	added pid	4 months ago
Erhöhte Konzentrationen - Antidiabe...	added pid	4 months ago
Erhöhte Konzentrationen - Opioide.j...	added pid	4 months ago
Erhöhte Konzentrationen - Antiarrhyt...	added pid	4 months ago



This repository Search

Pull requests Issues Gist



epha / expert-matrix Private

Watch 7

Star 0

Fork 0

Code

Issues 13

Pull requests 0

Projects 0

Wiki

Pulse

Graphs

No description or website provided.

526 commits

1 branch

9 releases

4 contributors

Branch: master

New pull request

Create new file

Upload files

Find file

Clone or download

amjoy IAs corrected

Latest commit 9ab1e39 2 hours ago

bin/release	pipamperon dronedaron	a day ago
data	IAs corrected	2 hours ago
release	commit sync	4 months ago
src	commit sync	4 months ago
test	commit sync fixed double id and added test	3 months ago
.gitignore	commit sync added release folder	4 months ago
README.md	compiled update	2 months ago
package.json	pipamperon dronedaron	a day ago

