



Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Interaktionen

Jérôme Bonzon

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Universitätsspital Zürich

Lernziele

Die Vorlesung soll die notwendigen Inhalte vermitteln, um -

- ✓ eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) als Problem einschätzen zu können
- ✓ Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten aufzählen zu können, welche zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung führen können
- ✓ wiederzugeben, wie eine UAW gemeldet werden muss
- ✓ die Mechanismen zu erklären, welche zu Wechselwirkungen zwischen Medikamenten führen

Unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE)

(Englisch: adverse drug event)

... umfasst alle unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit einem Arzneimittel besteht. Hierbei kann das Arzneimittel sowohl **korrekt** als auch **unsachgemäss** eingesetzt worden sein.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

(Englisch: adverse drug reaction)

jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die ursächlich auf die Einnahme eines Arzneimittels zurückgeführt werden kann, **welches in Dosierungen, die beim Menschen** zur Prophylaxe, Diagnose, Therapie oder zur Modifikation physiologischer Funktionen **üblich sind**, verabreicht wird.

Schwerwiegende UAW sind solche, die (Englisch: serious ADR)

- zum **Tod** oder einer **lebensbedrohlichen** Situation führen
- **bleibende oder schwere Schäden** verursachen
- zu **kongenitalen Schädigungen** führen
- eine **Hospitalisation** oder eine Verlängerung der Hospitalisation notwendig machen sowie
- UAW, die den Patienten sonst in irgendeiner Art und Weise gefährden, z. B. Interventionen erfordern, um eine dieser Konsequenzen zu verhindern.

Hinweise auf kausalen Zusammenhang

Wenn 5 Halbwertszeiten unterschritten ist, dann ist der Zusammenhang unwarscheinlich, dass das Medikament noch etwas damit zu tun hat

- Zeitlicher Zusammenhang?
- Bekannte Nebenwirkung?
- Ausschluss anderer Ursachen?
- Positiver Dechallenge/ Rechallenge?
- Medikamentenspiegel?

Kriterien zur Wahrscheinlichkeit

Sicher

- zeitlicher Zusammenhang gegeben
- Besserung nach Absetzen des Arzneimittels
- Wiederauftreten nach Reexposition oder anderer Kausalitätsnachweis, z. B. Ansprechen auf Antidot

Wahrscheinlich

- zeitlicher Zusammenhang gegeben
- kein anderer Grund für Reaktion ersichtlich

Möglich

- zeitlicher Zusammenhang gegeben
- – anderer Grund für Reaktion kommt in Betracht

Unwahrscheinlich

- Reaktionen, welche oben erwähnten Kriterien nicht erfüllen

Nicht klassifizierbar

- wegen mangelnder Angaben nicht klassierbare Reaktion

Typ A Reaktion (augmented)

durch pharmakologische
Wirkung erklärbar
z.B. hohe Konzentrationen
wegen Arzneimittelinteraktion
vorhersehbar

~80% aller UAW

selten schwerwiegend

Typ B Reaktion (bizarre)

nicht von pharmakologischer
Wirkung abhängig
z.B. allergische Reaktion,
idiosynkratische Reaktion
nicht vorhersehbar

~20% aller UAW

potentiell schwerwiegend

Genetische Prädisposition für UAWs



Häufig involvierte Substanzen:

- Phenytoin (Antiepileptika)
- Neuroleptika und trizyklische Antidepressiva (psychotrope Medikamente)
- Barbiturate (Hypnotika)
- Pyrazolone, Oxicame, Gold und D-Penicillamin (Analgesika und “disease modifying drugs” zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis)
- Suxamethonium (Muskelrelaxantien)
- Penizilline, Cephalosporine, Chloramphenicol, Sulfonamide, Nitrofurantoin (Antibiotika und Chemotherapeutika)
- Isoniazid (Tuberkulostatika)
- Amphotericin B (Antimykotika)
- Chinin (Antimalaria)
- Jod, Thiouracil, Perchlorat, Mercaptoimidazole (Thyreostatika)
- Insulin (Hormon)
- Dextran, Gelatine (Plasmaexpander)
- Hydralazin, Procainamid, Methyldopa

Häufigste Reaktionen:

Urtikaria, Quincke-Ödem, makulopapulöses Exanthem, Erythema multiforme-artiges Exanthem, photoallergische Dermatitis, Purpura, Kontaktdermatitis, Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom

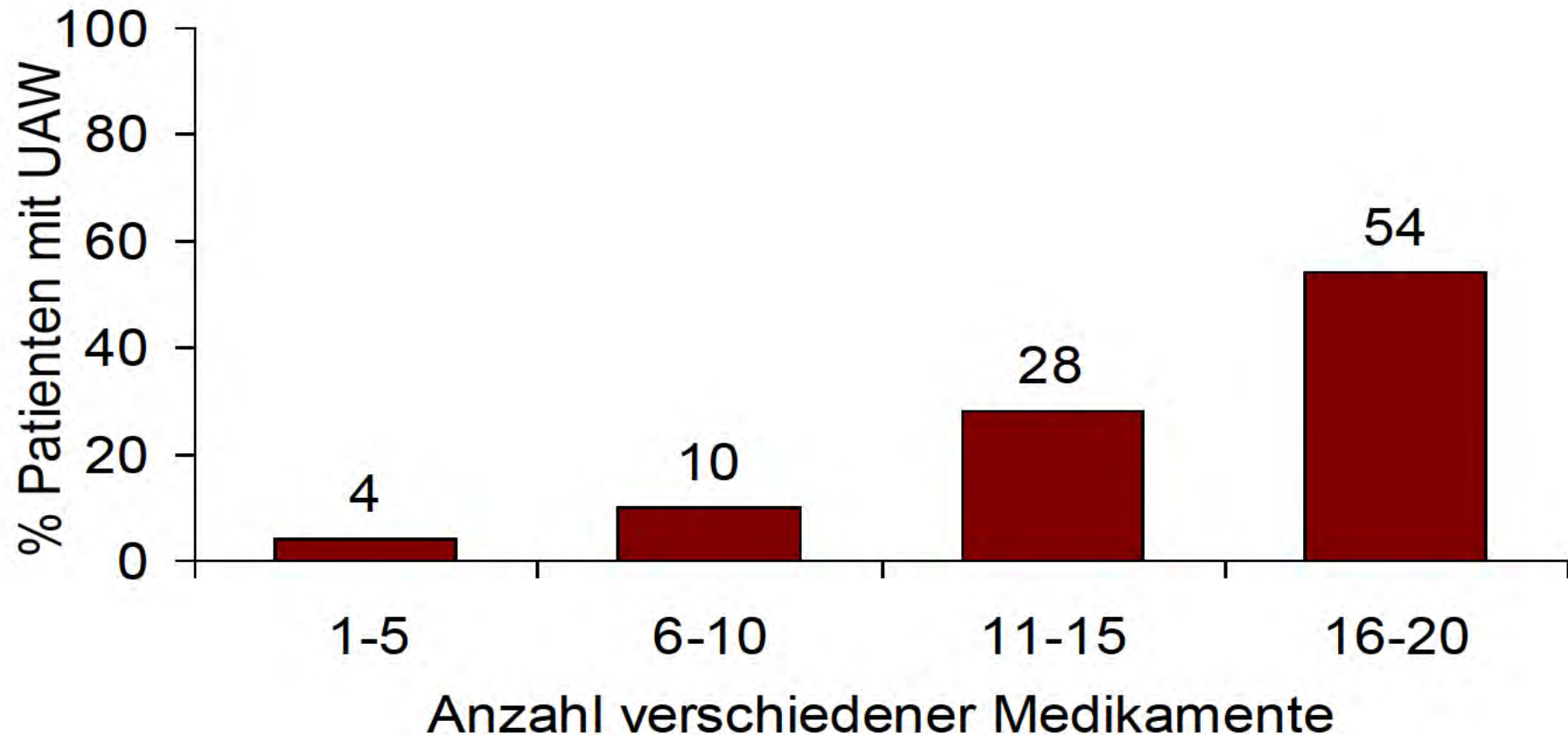
Prophylaxe und Therapie von UAW

- Berücksichtigung von Risikofaktoren, insbesondere Vermeidung einer zu langen Arzneimittelliste (Polypharmazie)

Therapie:

- Bei Überdosierungen (Typ-A-Reaktionen) kann versucht werden, die Elimination zu beschleunigen (z.B. alkalische Diurese bei Barbituraten, Salicylaten; Hämodialyse bei schweren Lithium-Vergiftungen)
- Bei Typ-B-Reaktionen gibt es keine spezifische Therapien: die Patienten müssen symptomatisch behandelt werden

Polypharmazie und UAW



Risikofaktoren für UAE

- Polypharmazie
- Nieren-, Leberinsuffizienz
- Weibliches Geschlecht
- Alter (?)
- Allergien
- Pharmakogenetik: CYP2D6 poor bzw. ultra rapid metabolizer
- Therapie-assoziiert, z. B. Dauer, Applikationsweg

Meldepflichtige UAE

- schwerwiegende UAE
- neue UAE, d. h. solche, die nicht / nur ungenügend in der Schweizer Arzneimittelinformation erwähnt sind

Die Vermutung eines Kausalzusammenhangs genügt, um zu melden!

Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte:

http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_21.html



Schweizerisches Heilmittelinstitut
Institut suisse des produits thérapeutiques
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici
Swiss Agency for Therapeutic Products


KontaktMedienStellenangeboteeGov-Portal (Fachanwendungen)EIVISDEFRITEN

News & UpdatesRecht | NormenKontakt | Support & Hilfe

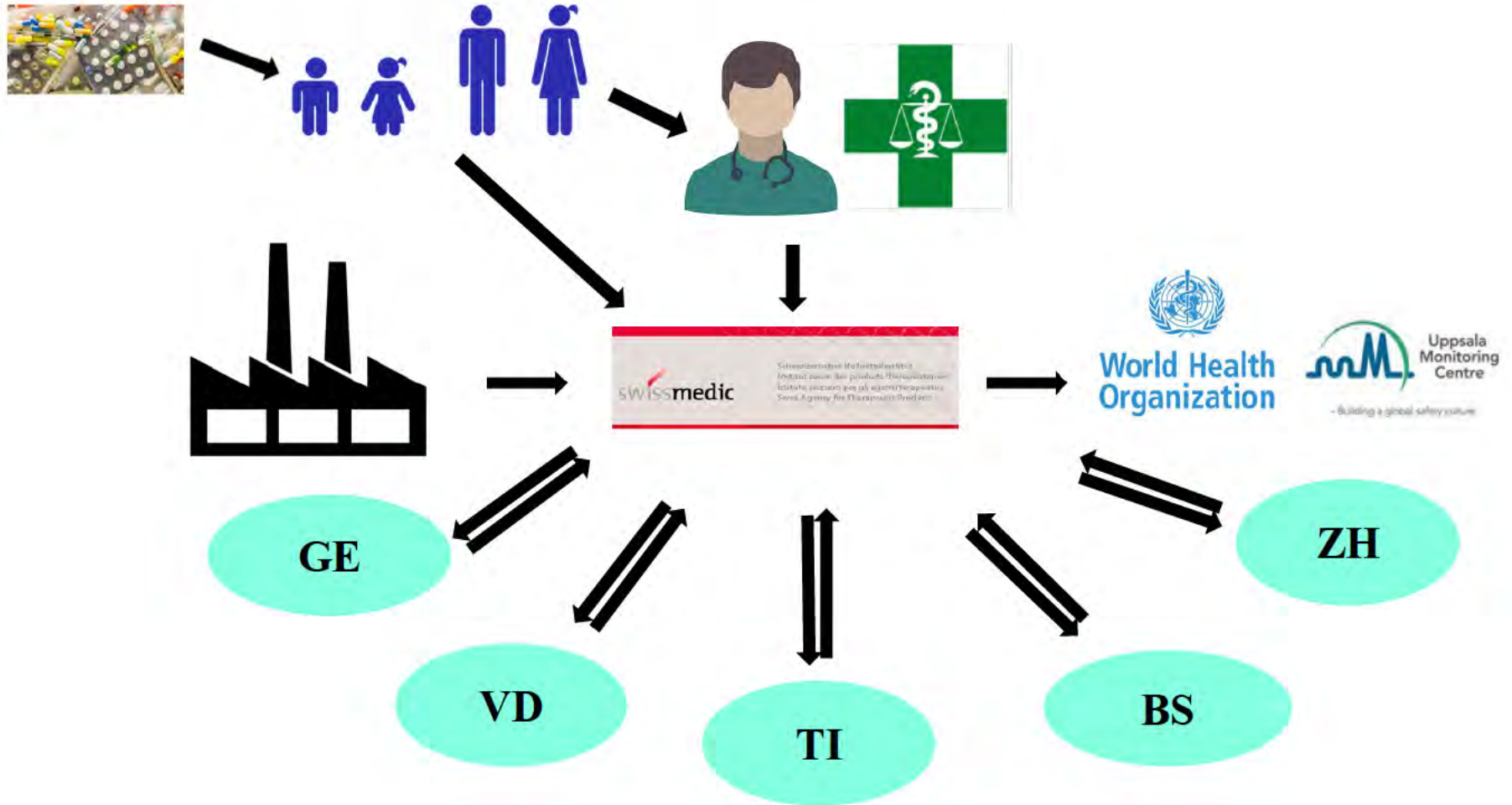
AktuellHumanarzneimittelTierarzneimittelKomplementär- und PhytoarzneimittelMedizinprodukteServices und ListenÜber unsVisible

Startseite > Services und Listen > eGov-Services > EIVIS

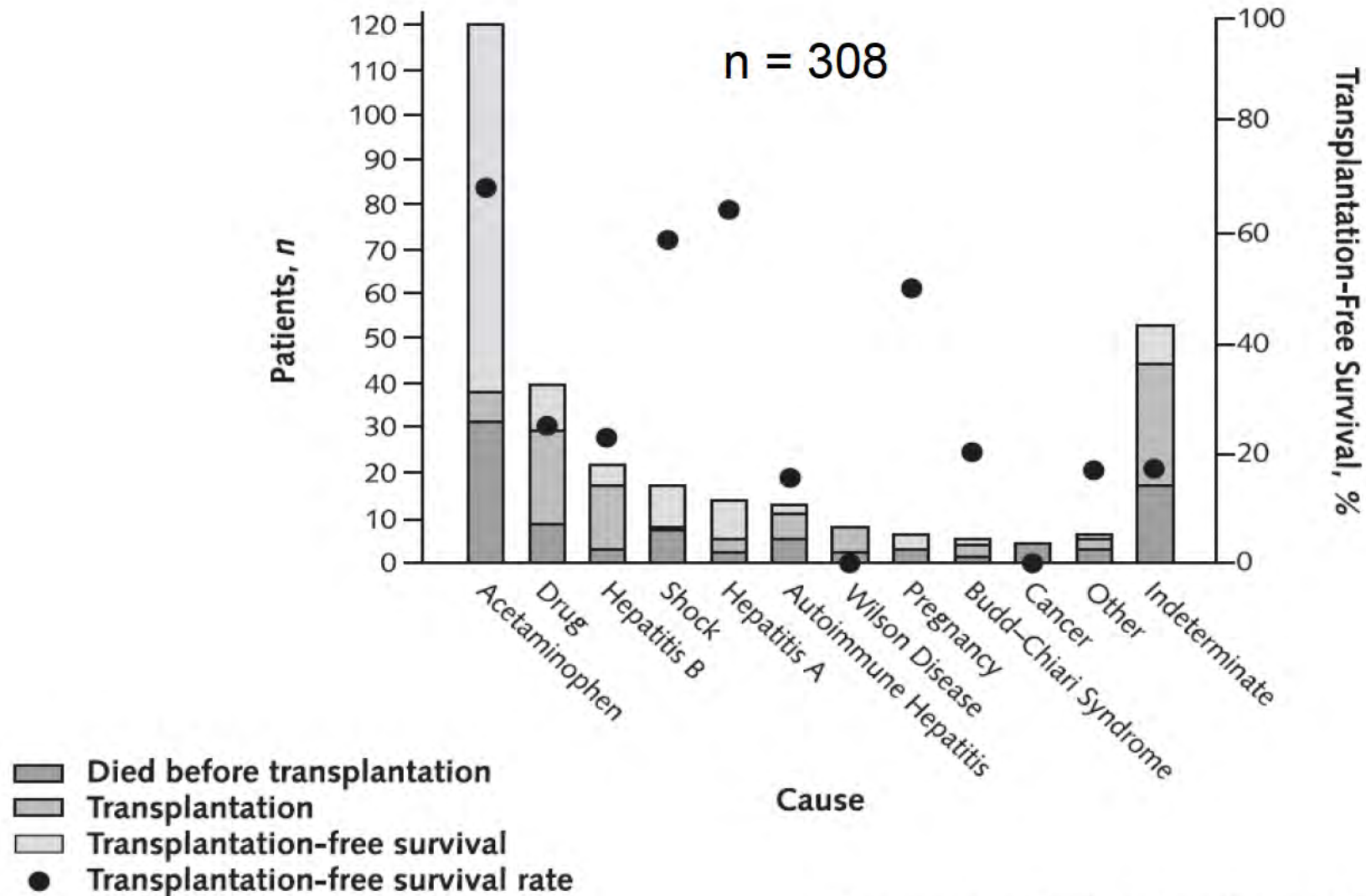
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/egov-services/elvis.html>

<div>Swissmedic Portal</div> <div>eSubmissions</div> <div>Safety communication</div> <div>eMessage</div> <div>CPP</div> <div>GMP/GDP</div> <div>EIVIS</div> <div>B2B Gateway</div> <div>Licences - major changes</div> <div>MESA</div>	<p>Pharmazeutische Firmen und medizinische Fachpersonen (HCP) können Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen direkt über das Internet melden.</p> <p>Kleine bis mittelgrosse pharmazeutische Firmen, die keinen eigenen Zugang (via Gateway) zur Pharmacovigilance-Datenbank von Swissmedic haben, sowie medizinische Fachpersonen, die bisher solche Verdachtsfälle per Meldeformular gemeldet haben, können so ihre Meldungen elektronisch an Swissmedic übermitteln.</p> <p>Mit EIVIS können zusätzlich auch fallbezogene Dokumente wie z.B. Labor- oder Austrittsberichte übermittelt werden. Nach erfolgreichem Versand kann der Anwender die Meldung und die Eingangsbestätigung für seine eigene Dokumentation lokal speichern. Datenschutz und Datensicherheit entsprechen den höchsten Anforderungen.</p> <p>Dieses moderne, anwenderfreundliche Portal macht es für die medizinischen Fachpersonen und die Industrie einfacher, ihrer gesetzlichen Meldepflicht nachzukommen. Swissmedic erhofft sich mit dieser Lösung schnellere, qualitativ höherwertige Meldungen und somit eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit für die Patienten in der Schweiz.</p>	<div> <div>EIVIS-Login</div> <div> EIVIS Hotline nur für technischen Support  +41 58 462 06 00 Mo-Fr von 07:30 - 17:30 </div> <div> Erleichterter Zugang zum elektronischen Vigilance-Meldeportal (EIVIS) für Apothekerinnen und Apotheker via hp-id Medizinische Fachpersonen können ab sofort EIVIS mit ihrer Healthcare Professional Identity (hp-id) nutzen </div> </div>
---	--	---

Meldesystem in der Schweiz



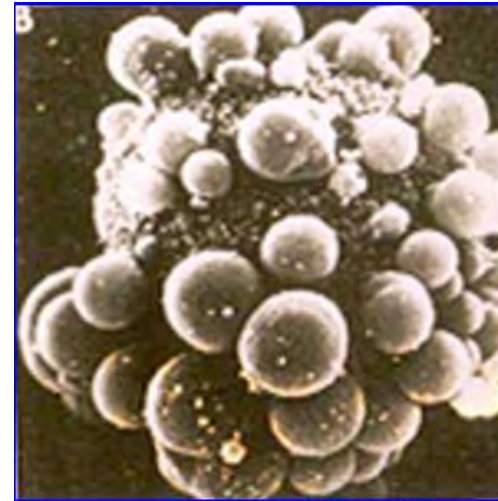
Ätiologie des akuten Leberversagens in USA



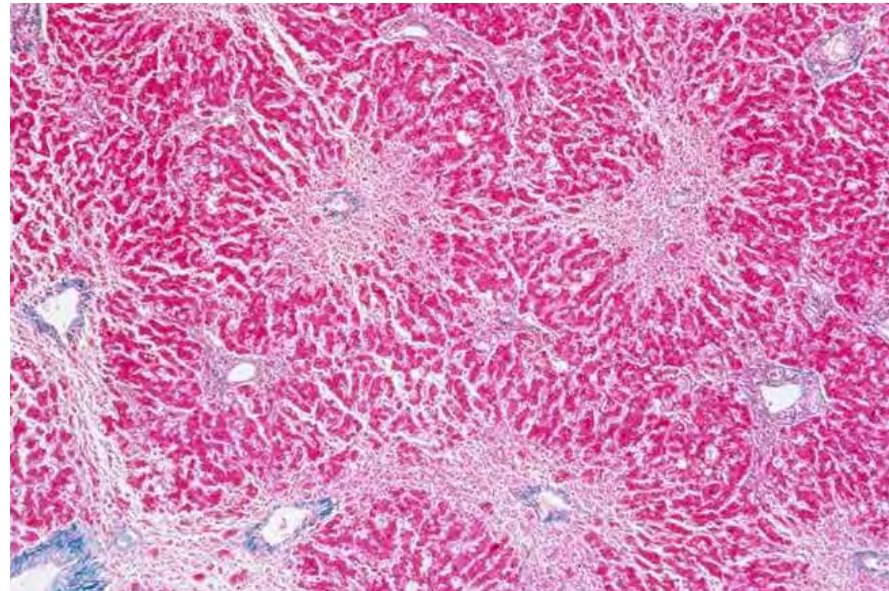
Normal hepatocyte



Paracetamol injury



Post mortem section of
Paracetamol toxicity



Metabolismus von Paracetamol

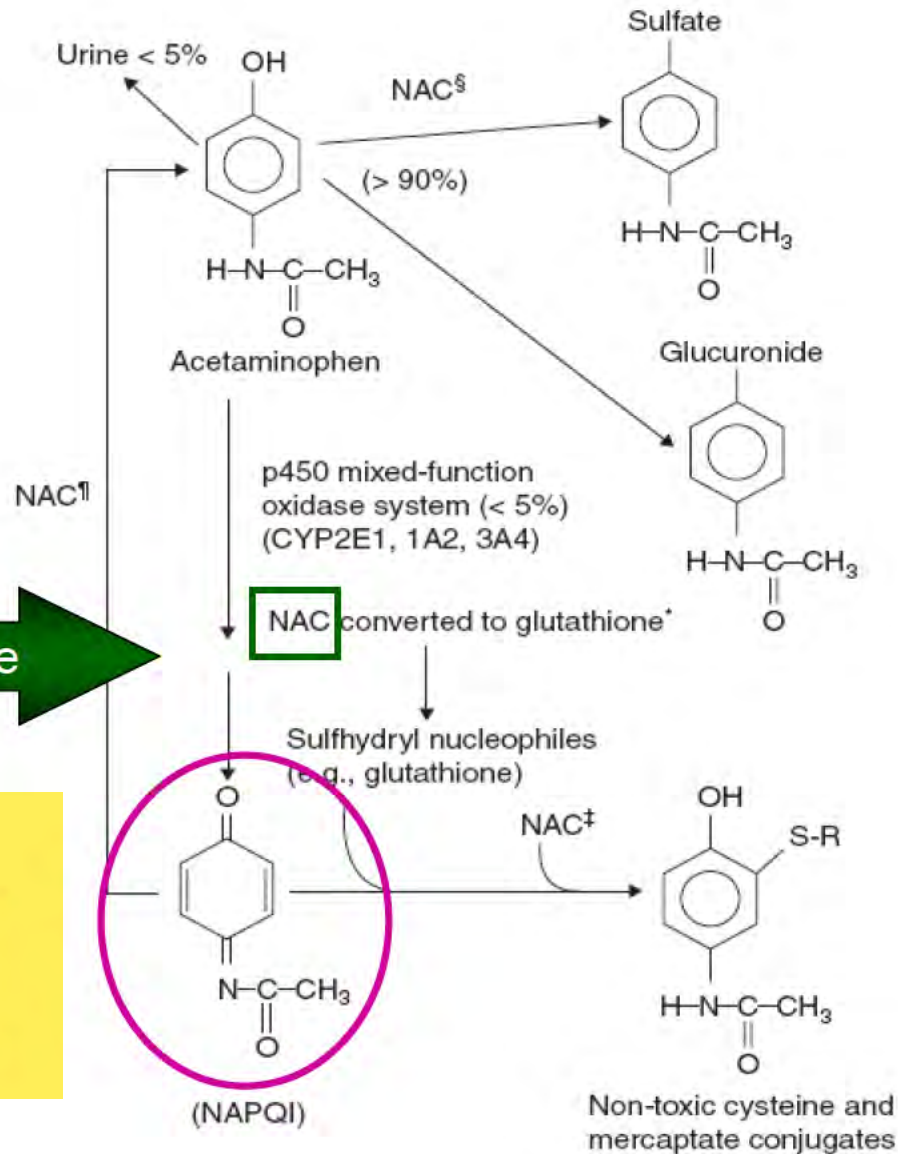
Amar PJ et al;
Expert Opin Drug Saf 2007;6:341-55

Alkohol!!!

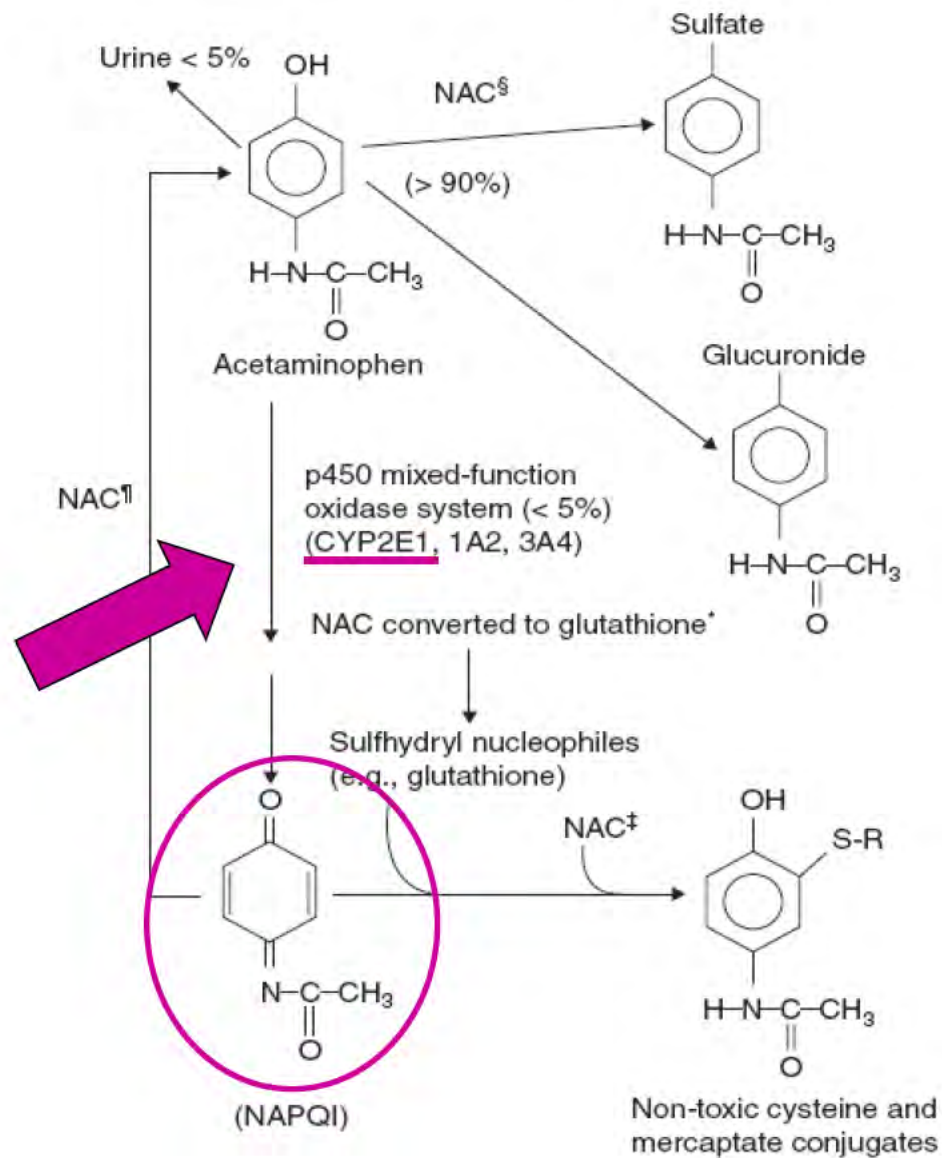
N-acetylcysteine

Protein adducts !

Toxicity due to covalent bonding to
nucleophilic tissue macromolecules:



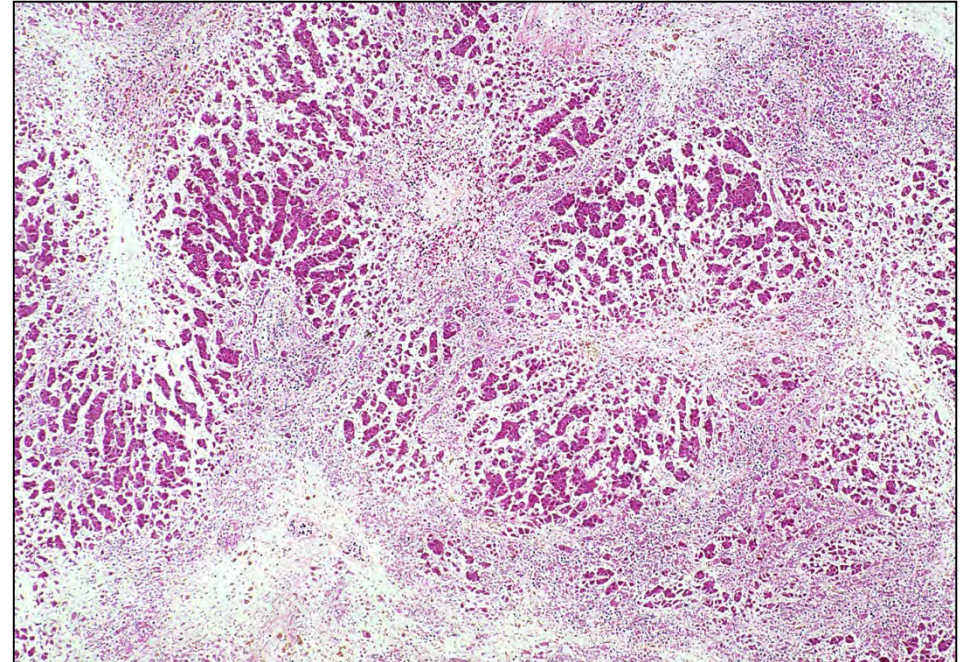
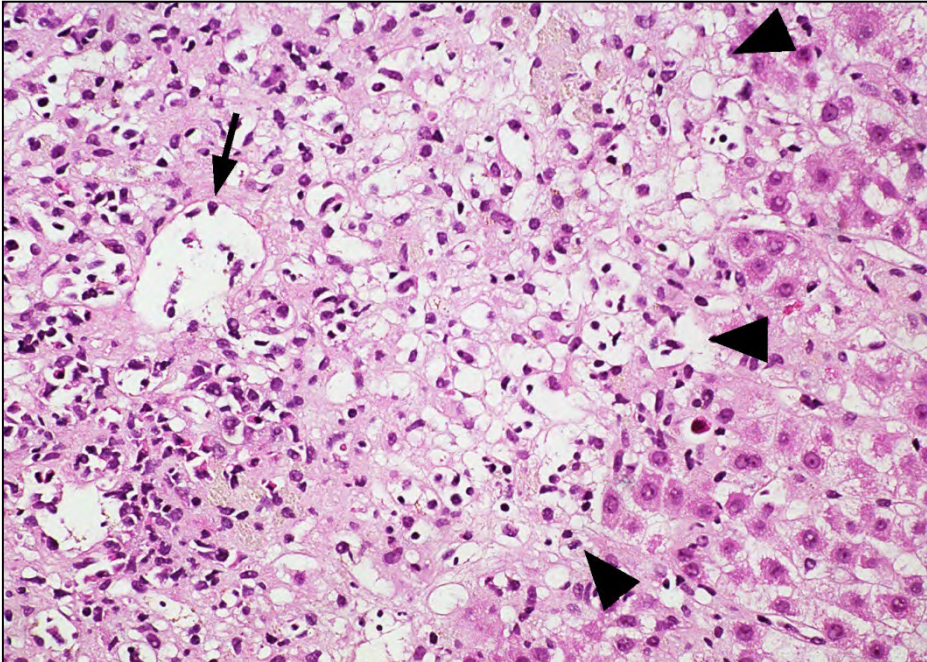
Paracetamol und chronischer Alkoholismus



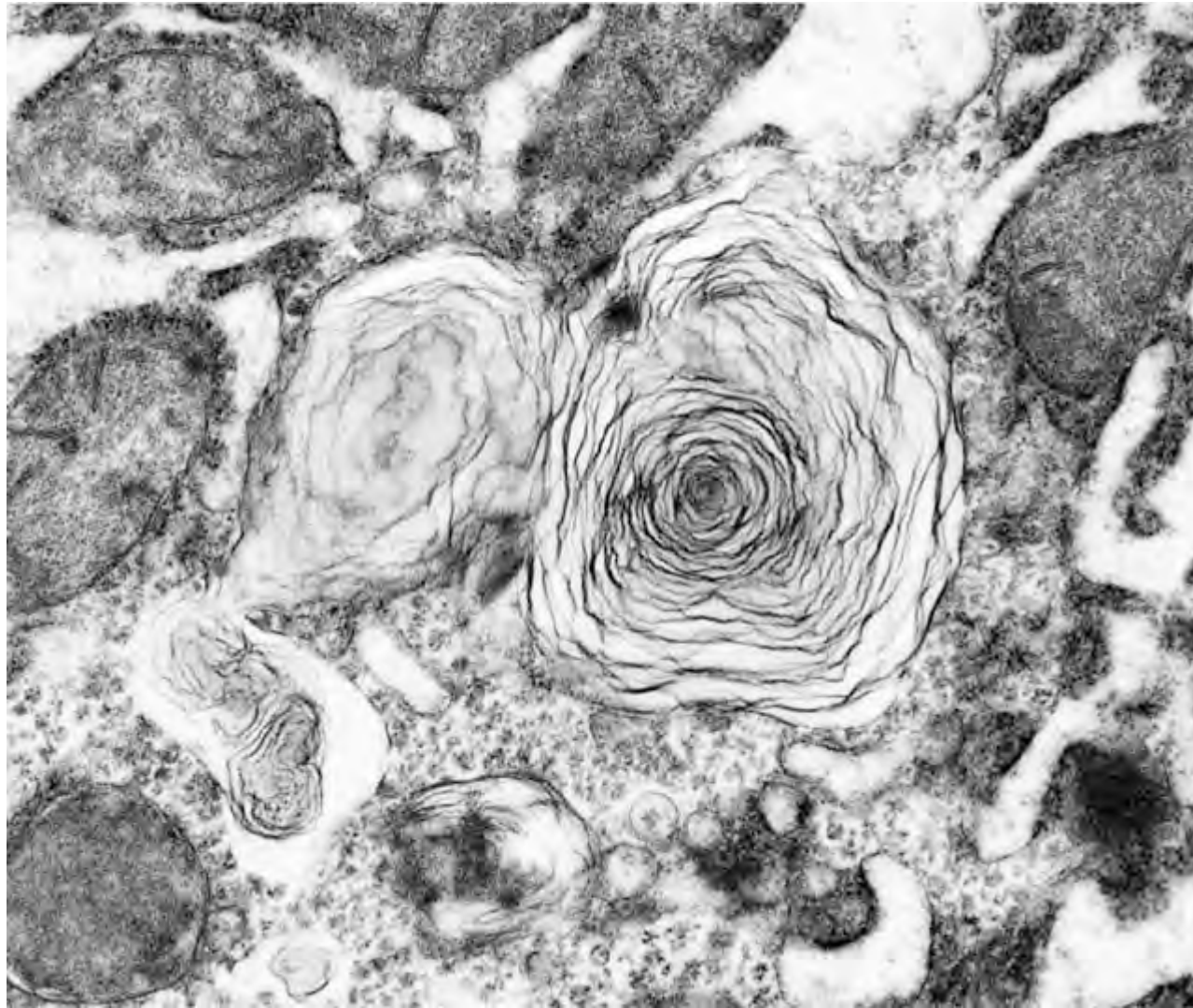
Amar PJ et al;

Expert Opin Drug Saf 2007;6:341-55

Nimesulide-induced liver failure



Amiodaron: Phospholipidose



x 4900

Wie kann man eine vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkung weiter untersuchen?

- Fallberichte und Fallserien
- mechanistische Daten (im Tier oder *in vitro*)
- epidemiologische Studien
- UAW Daten von randomisierten klinischen Studien



Arzneimittelinteraktionen

Lernziele

Die Vorlesung soll die notwendigen Inhalte vermitteln, um -

- ✓ eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) als Problem einschätzen zu können
- ✓ Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten aufzählen zu können, welche zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung führen können
- ✓ wiederzugeben, wie eine UAW gemeldet werden muss
- ✓ die Mechanismen zu erklären, welche zu Wechselwirkungen zwischen Medikamenten führen

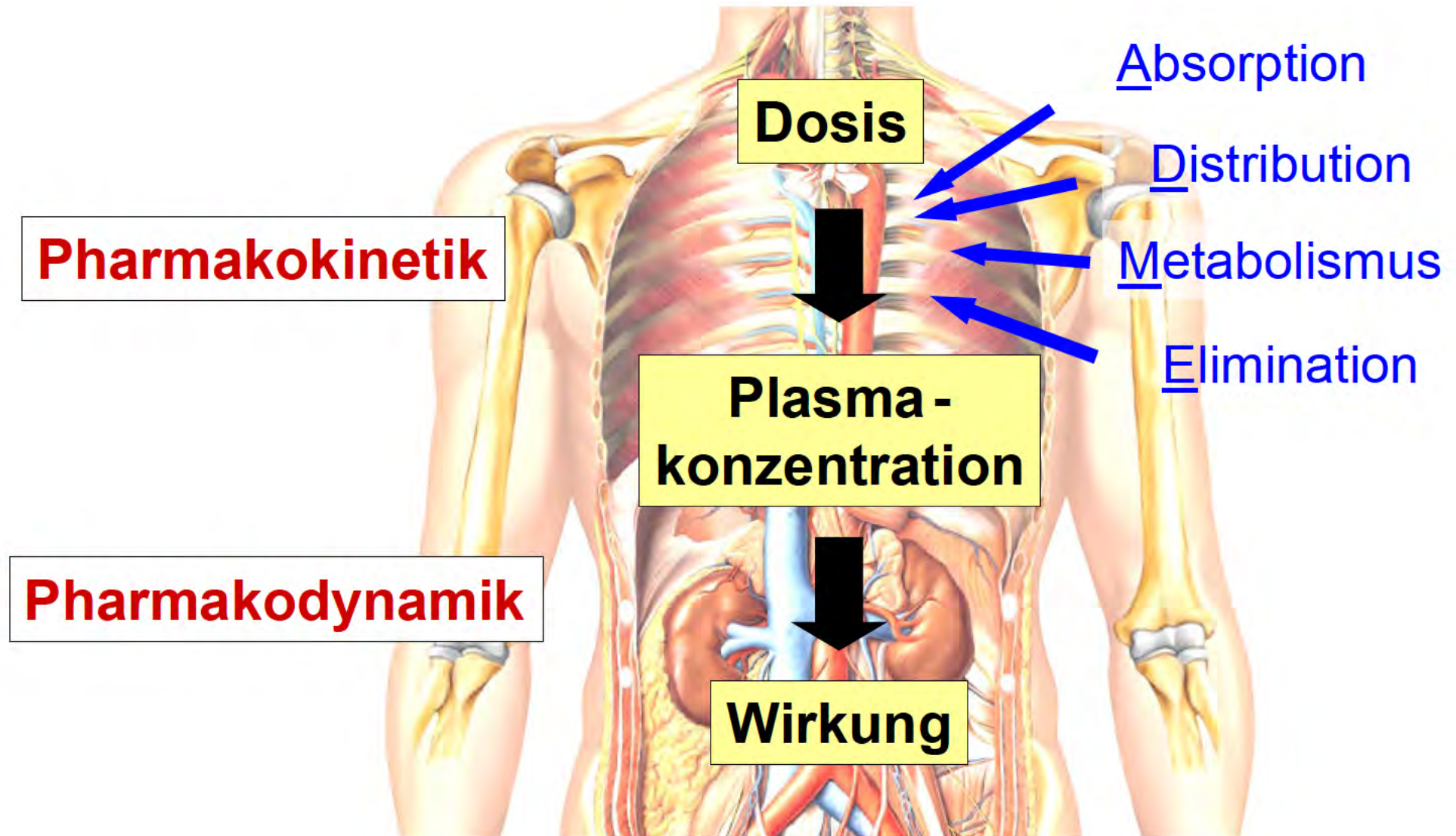
Fallbeispiel I

- 79-jährige Patientin mit essentieller Hypertonie erhält seit mehreren Jahren täglich Lisinopril 5 mg (Zestril[®]), Metoprolol 100 mg (Beloc ZOK[®]), Hydrochlorothiazid 25 mg (Esidrex[®])
- Aufgrund einer chronischen Gonarthrit wurde 1 Woche zuvor Diclofenac (Voltaren[®]) 2 x 75 mg angesetzt
- Einweisung ins Spital durch HA wegen zunehmender Ermüdbarkeit und Unwohlsein
- Serumkreatinin 492 $\mu\text{mol/l}$, Kreatinin-Clearance 22 ml/min, Kalium 3.8 mmol/l, Harnstoff 60 mmol/l (anamnestisch keine Nierenerkrankung bekannt)
- Körperliche Untersuchung: hypertensive Herzerkrankung (beginnende Linksherzinsuffizienz bei mässiger linksventrikulärer Hypertrophie)

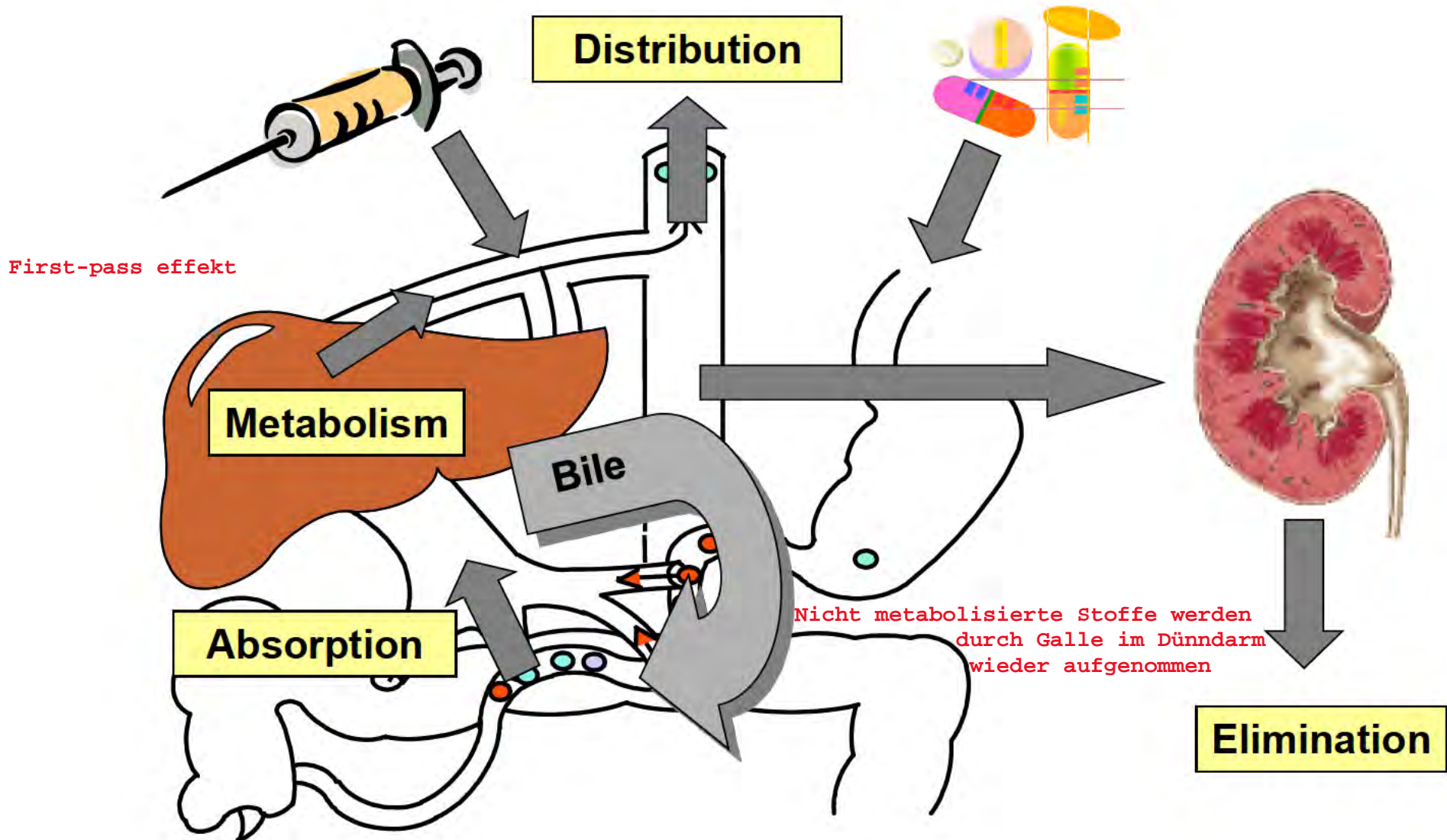
Ursache der Niereninsuffizienz?

- ➡ neu angesetzte Medikation mit einem NSAID
- ◆ Diclofenac hemmt die Prostaglandinbiosynthese in der Niere
- ◆ Prostaglandine wirken vasodilatatorisch → wichtig für die Nierendurchblutung
- ◆ ACE-Hemmer reduzieren die postglomeruläre Vasokonstriktion (dadurch Abnahme der glomerulären Filtration)

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik



Pharmacokinetic determinants of drug response



Arzneimittelmetabolismus

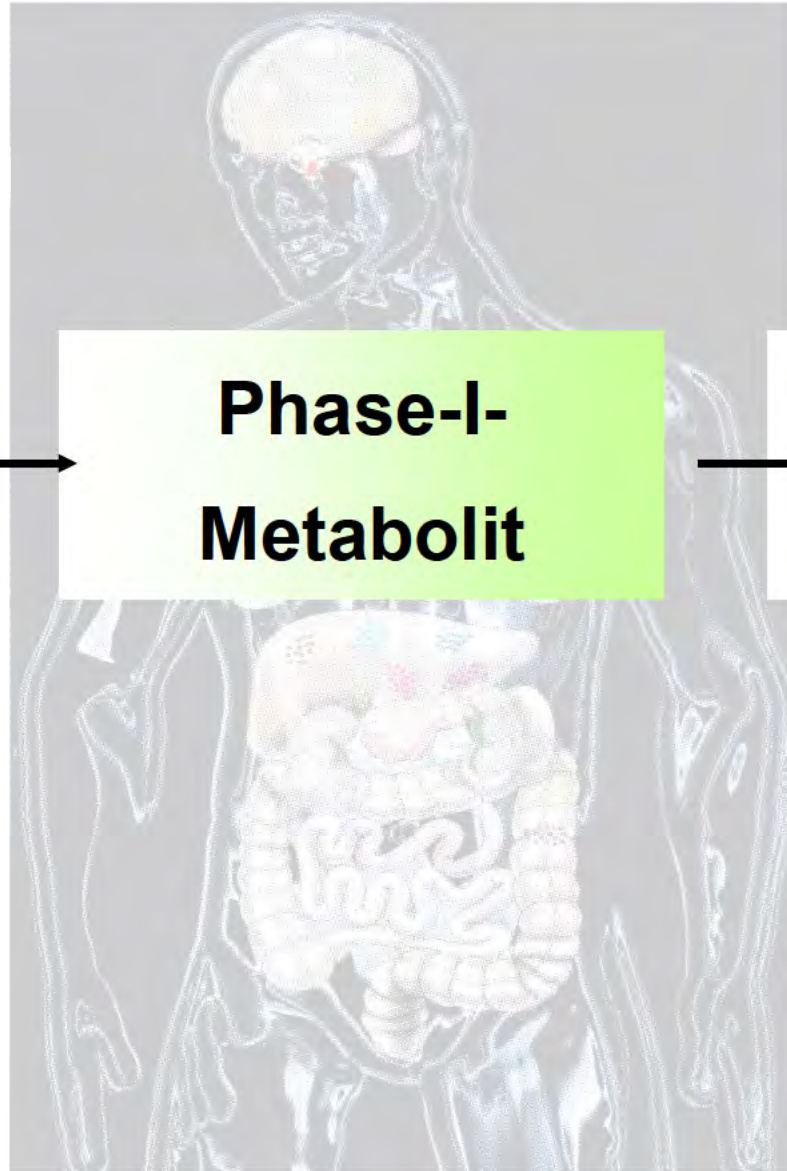
Arzneistoff



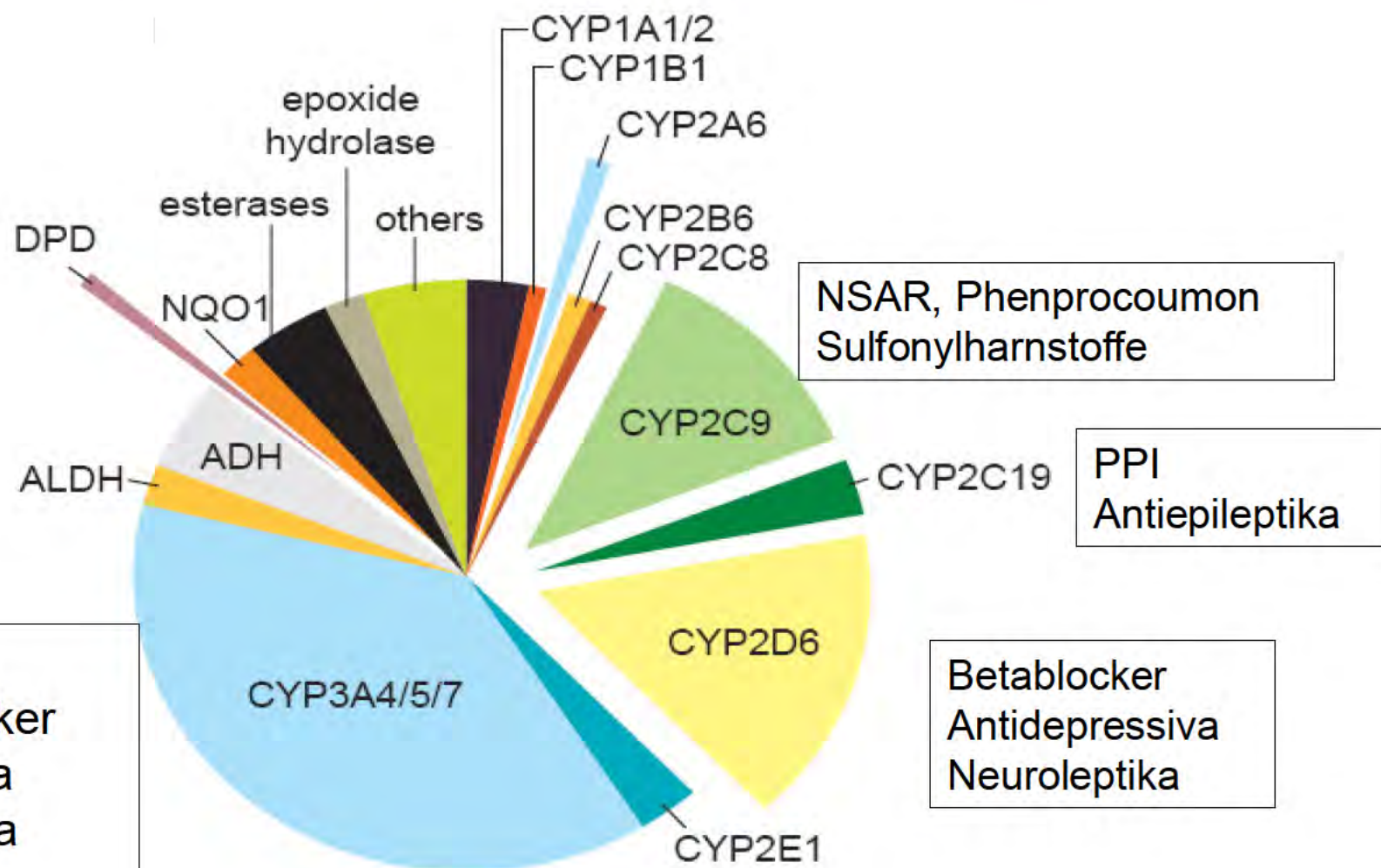
**Phase-I-
Metabolit**



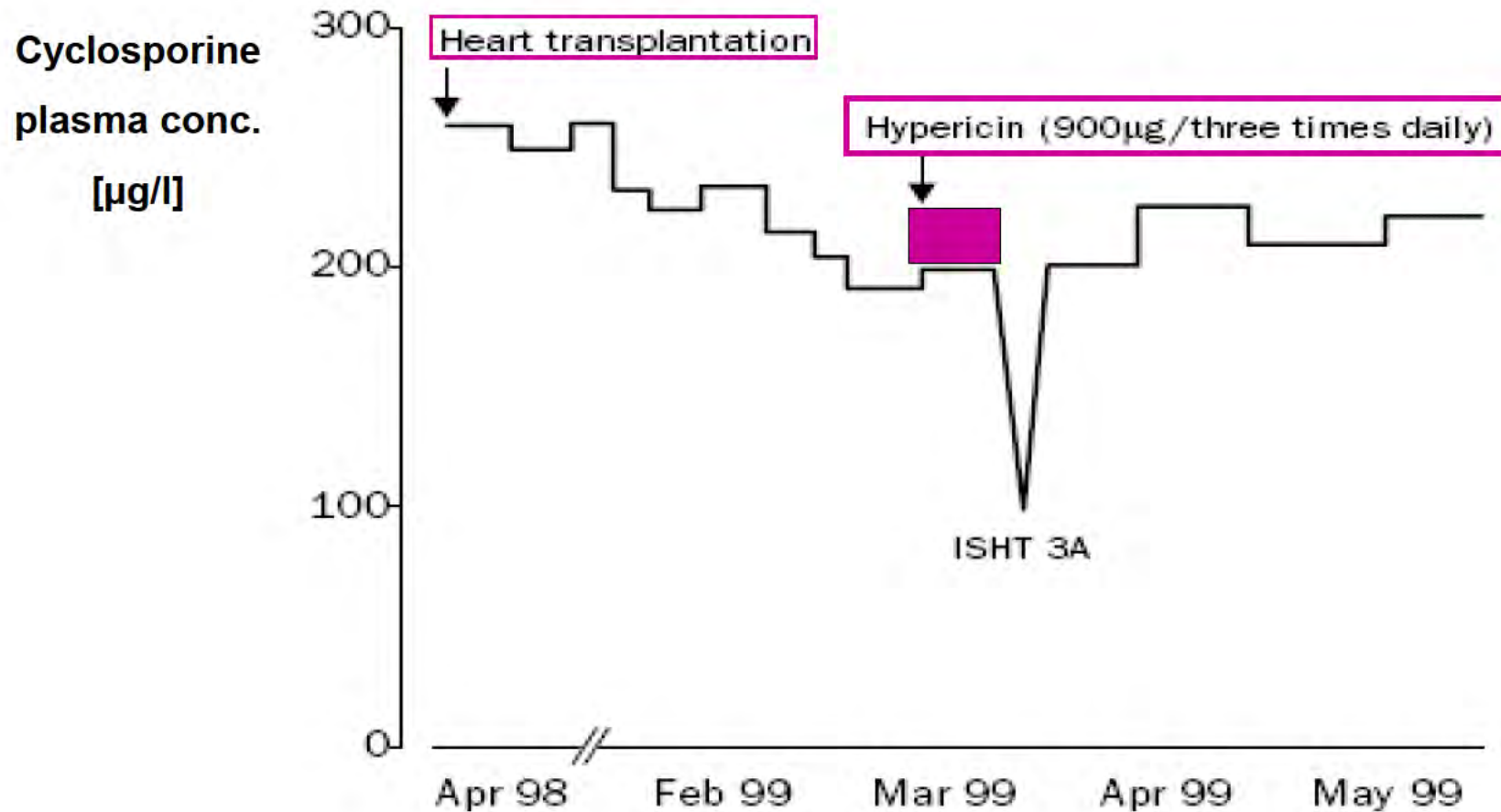
**Phase-II-
Metabolit**



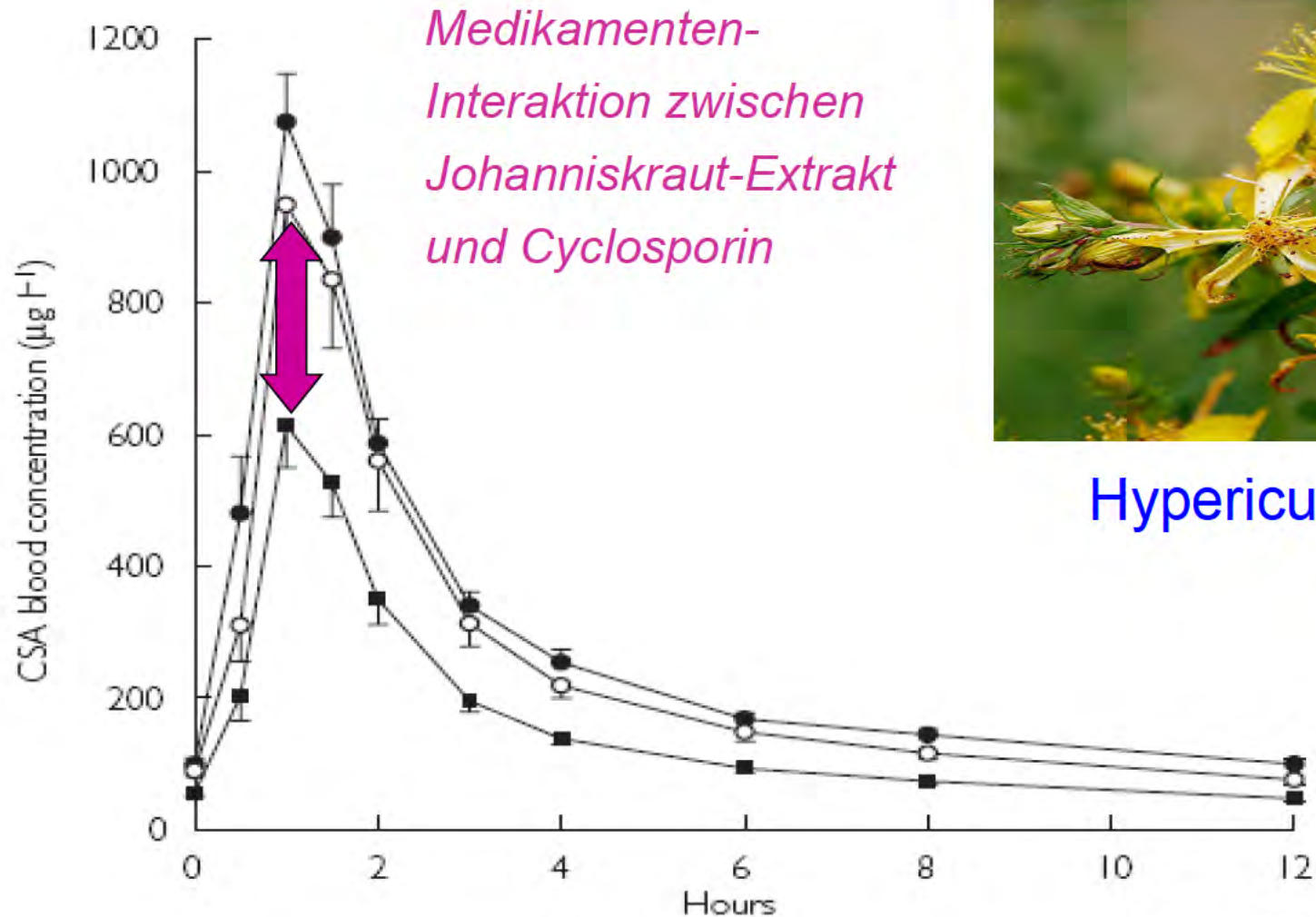
Phase-I-Reaktionen und CYP-Substratspezifität



- 61 year old patient, cardiac transplantation
- cyclosporine 2 x 125 mg, azathioprine 100 mg, prednisolone 7.5 mg

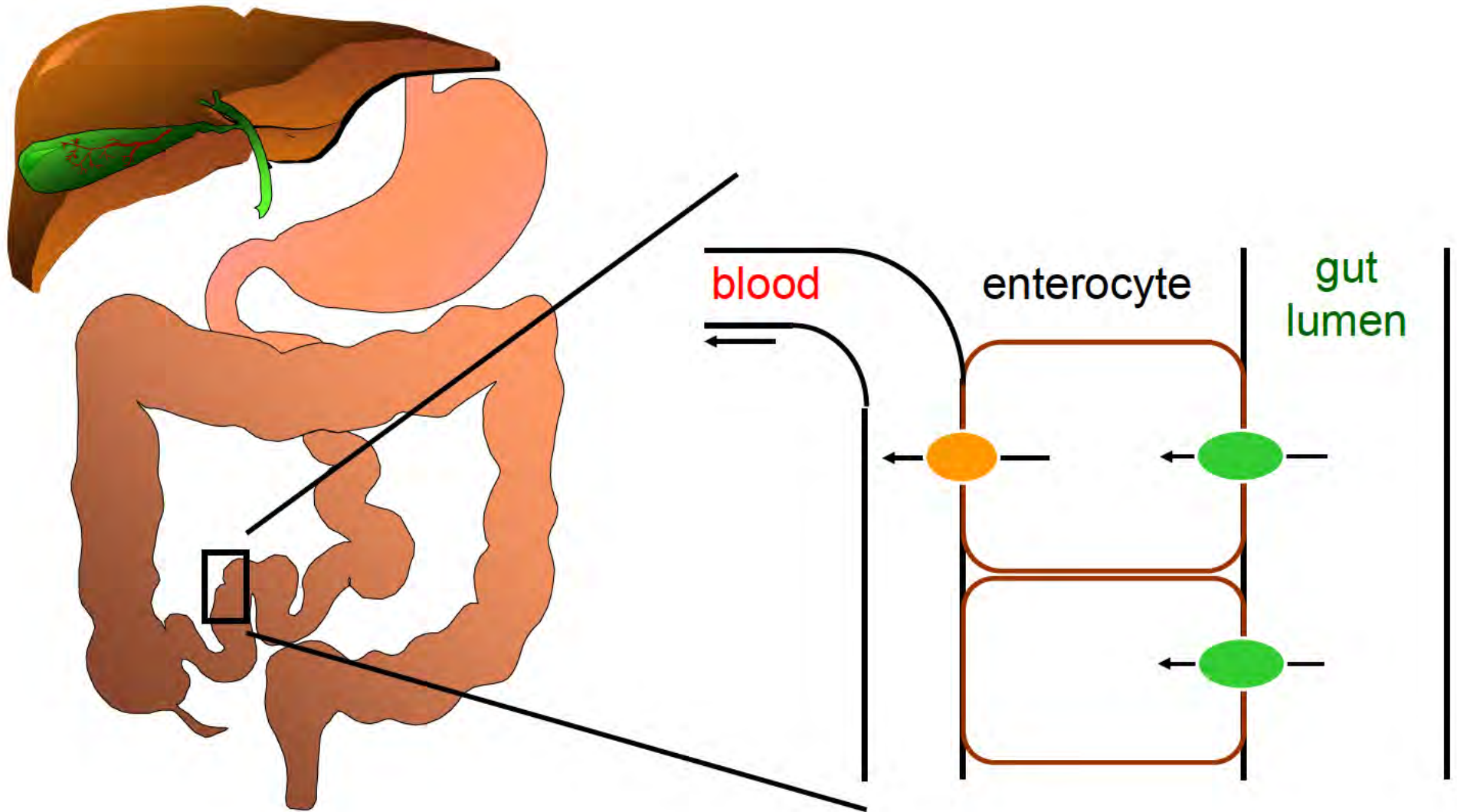


Ursache der Organabstossung:

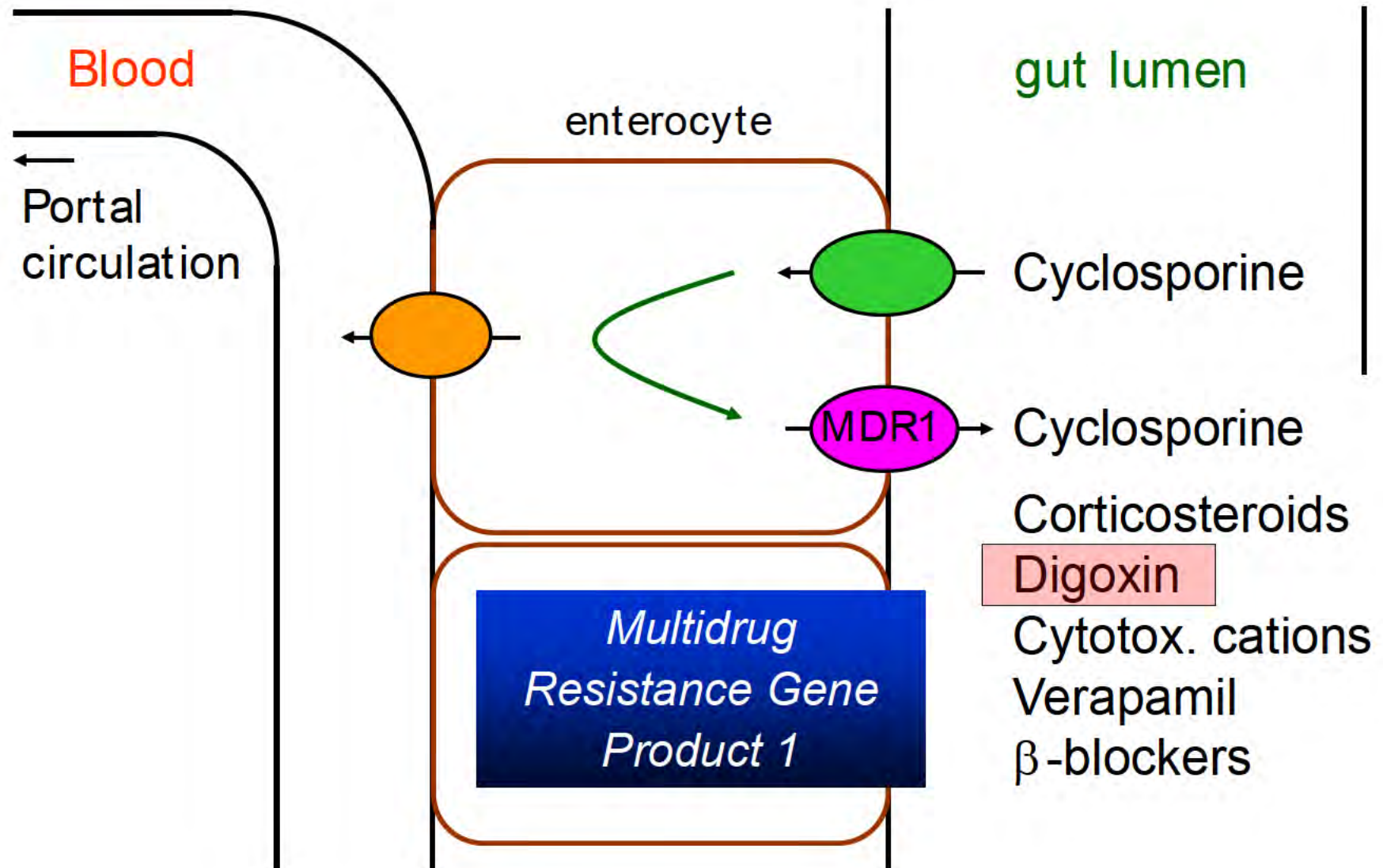


Hypericum perforatum

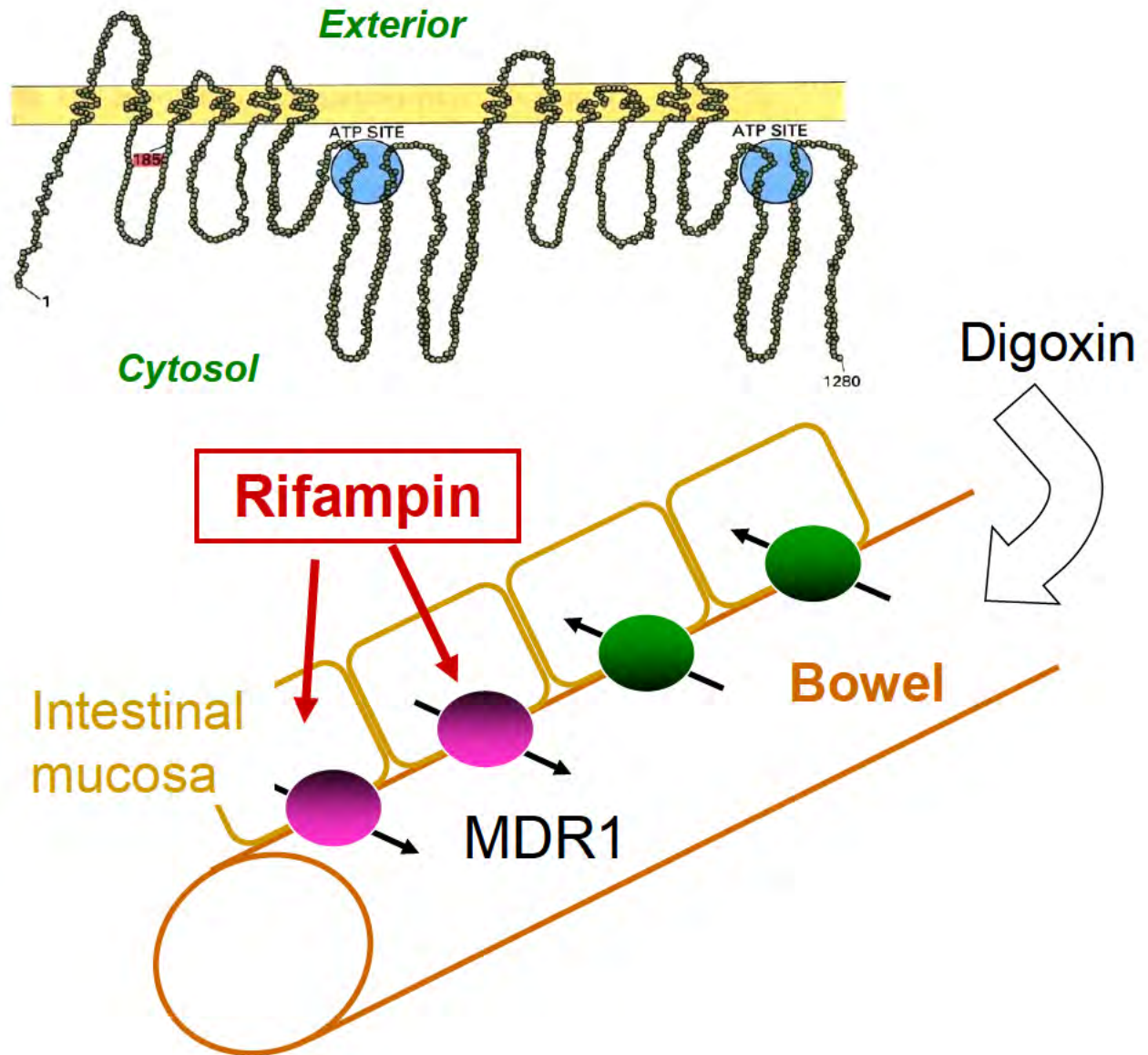
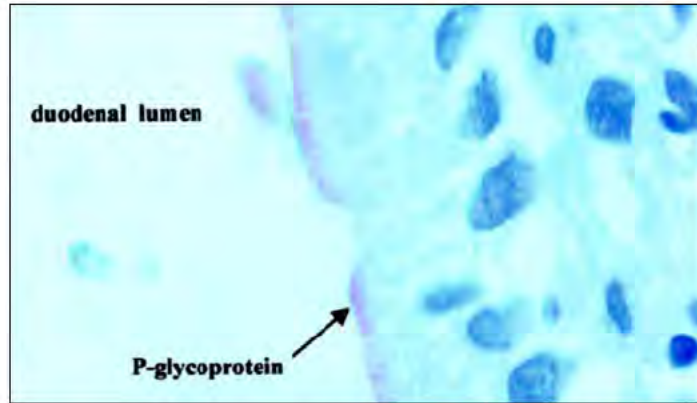
Medikamentenaufnahme im Darm



Medikamentenaufnahme im Darm

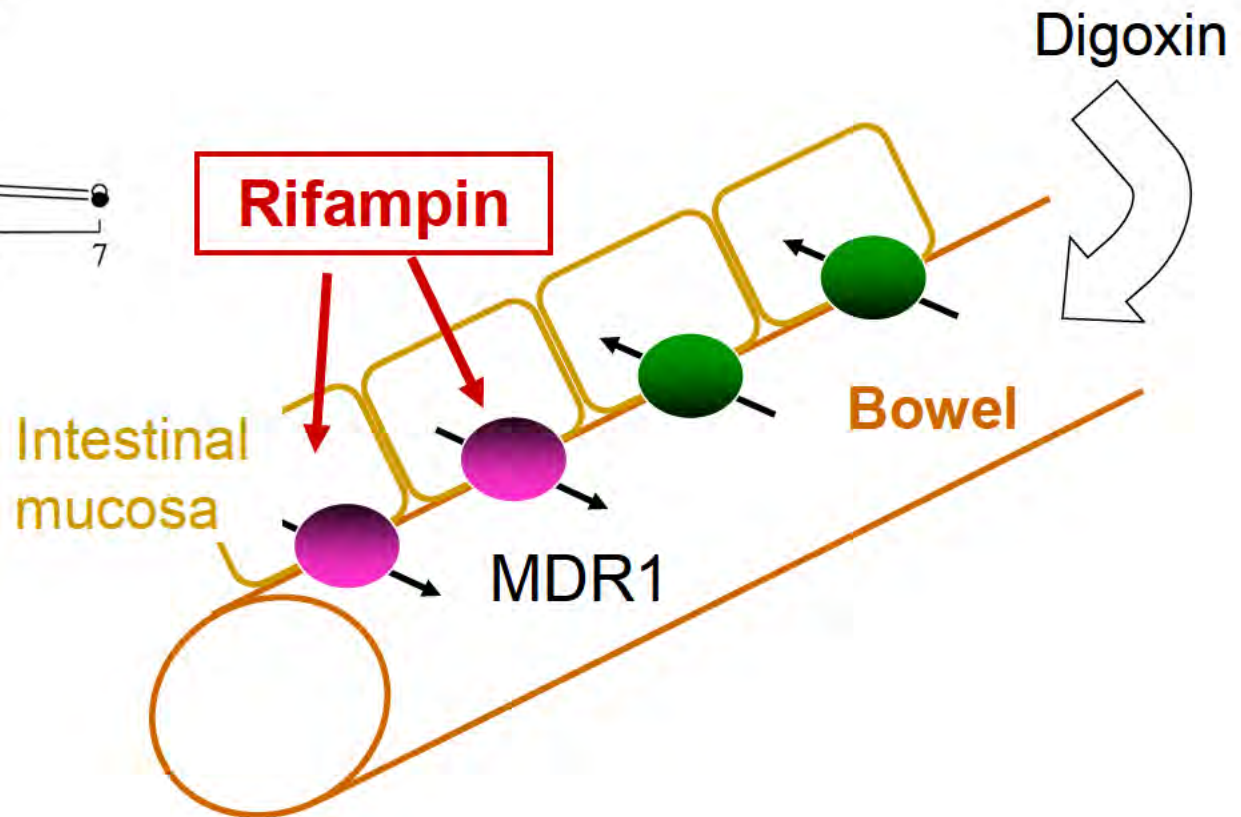
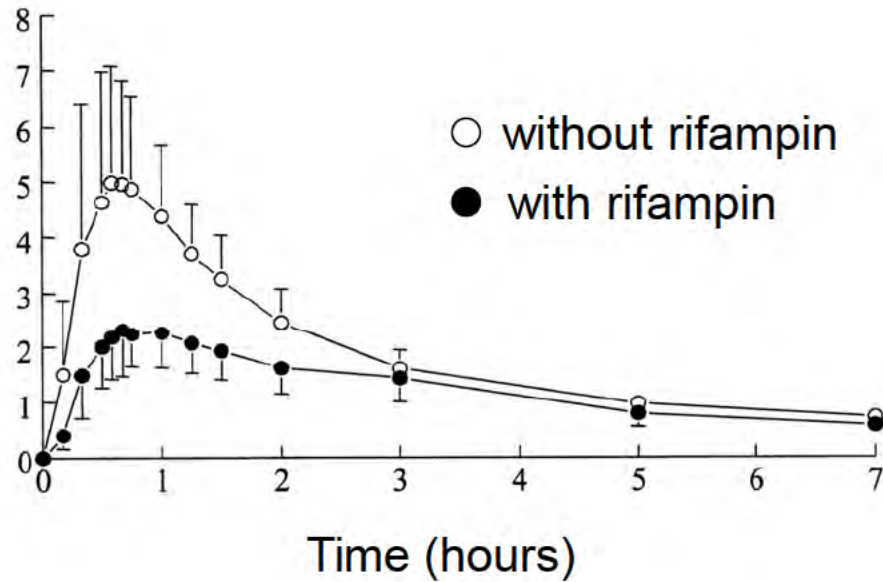


Digoxin: Induktion von MDR1 durch Rifampicin



Digoxin: Induktion von MDR1 durch Rifampicin

Digoxin plasma concentration (ng/ml)



Fallbeispiel III

50-jährige Frau (90 kg, 160 cm):

- seit 3 Monaten Simvastatin (Zocor®) 20 mg/d wegen einer Hypercholesterinämie
- Gemeinsam mit Freundin durchgeführte Saft- und Früchtekur, dabei 5 kg abgenommen
- aktuell: starke Muskelschmerzen, dunkler Urin
- schwere Rhabdomyolyse

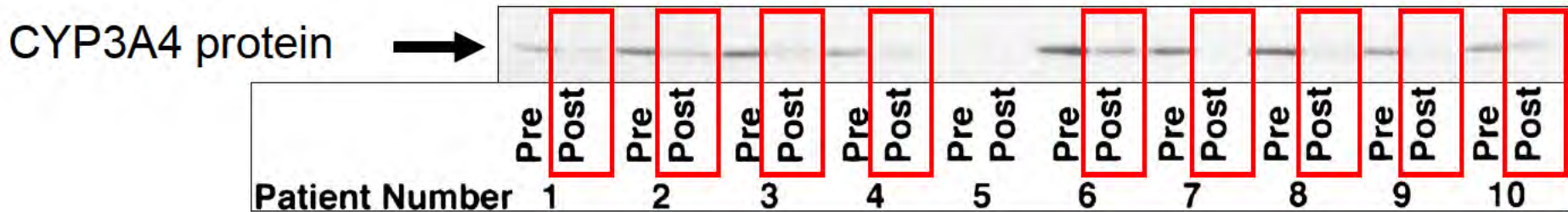


Grapefruit

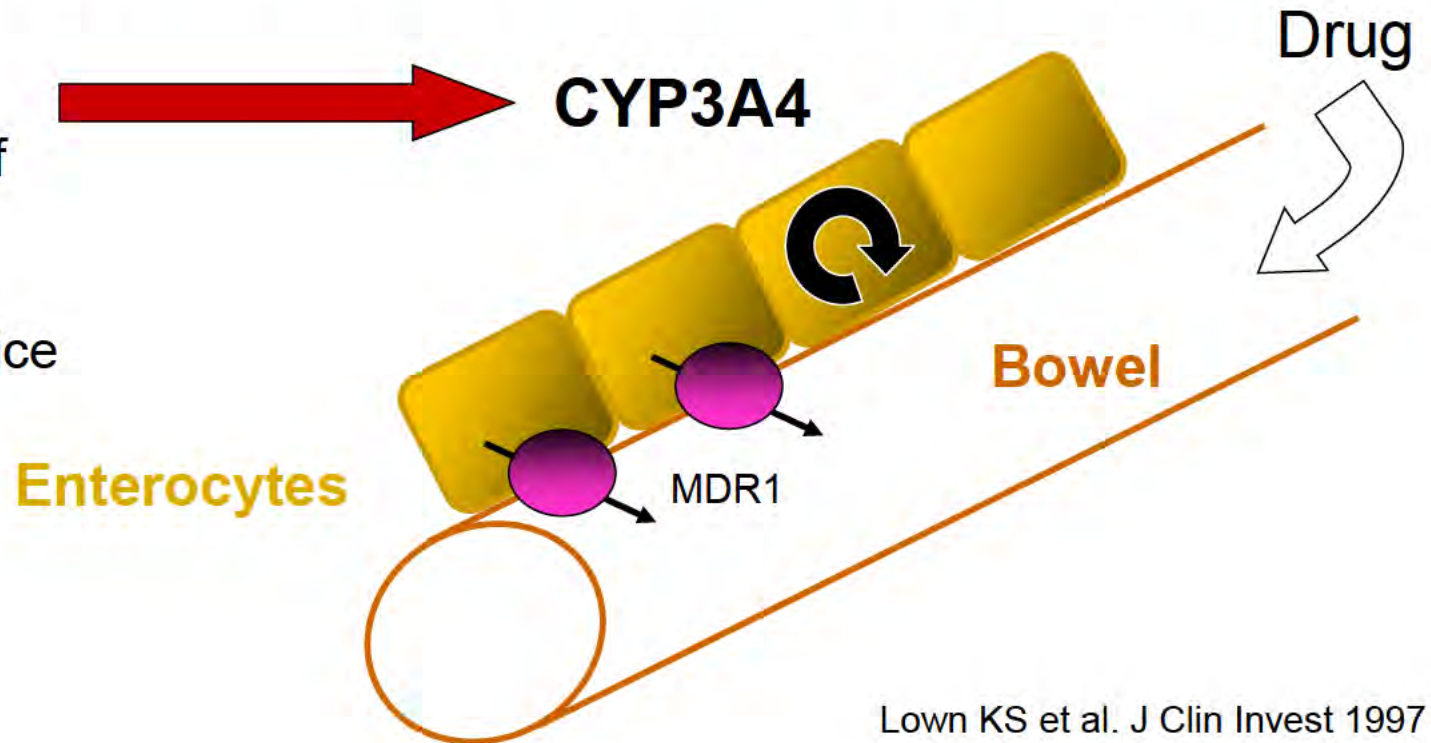


Furanocoumarine
Dihydroxybergamottin
und Bergamottin in
Grapefruit inhibieren
intestinales CYP3A4

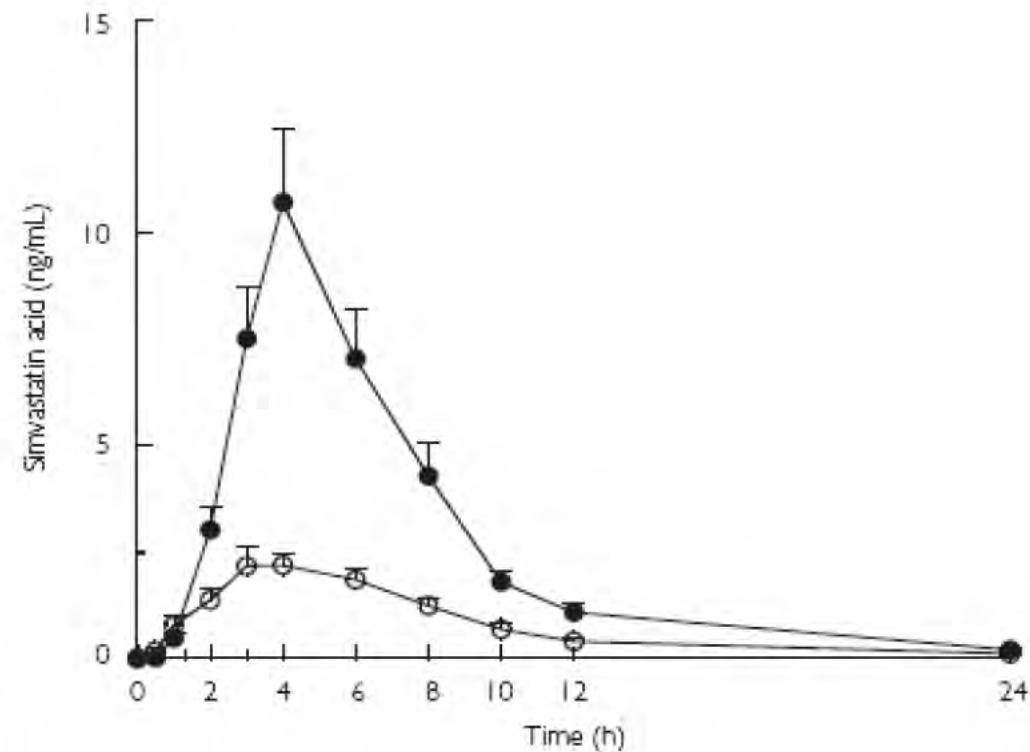
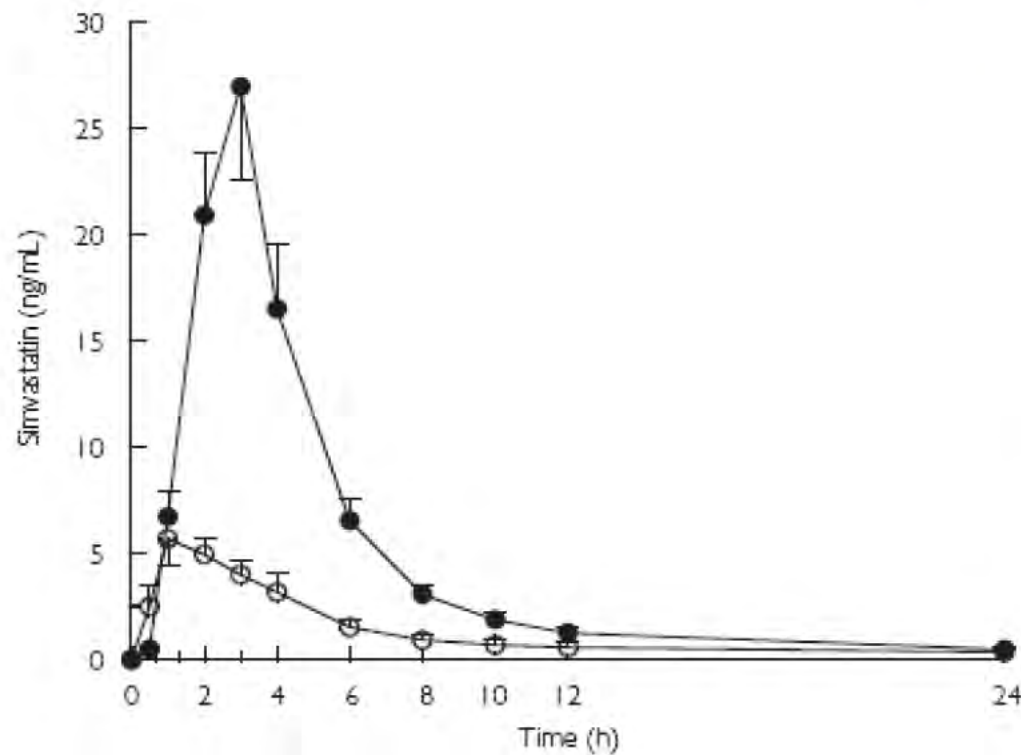
Effect of grapefruit juice on intestinal CYP3A4



Grapefruit juice reduces the amount of **CYP3A4** protein in intestinal enterocytes (3 x 8 oz. grapefruit juice per day for 6 days)



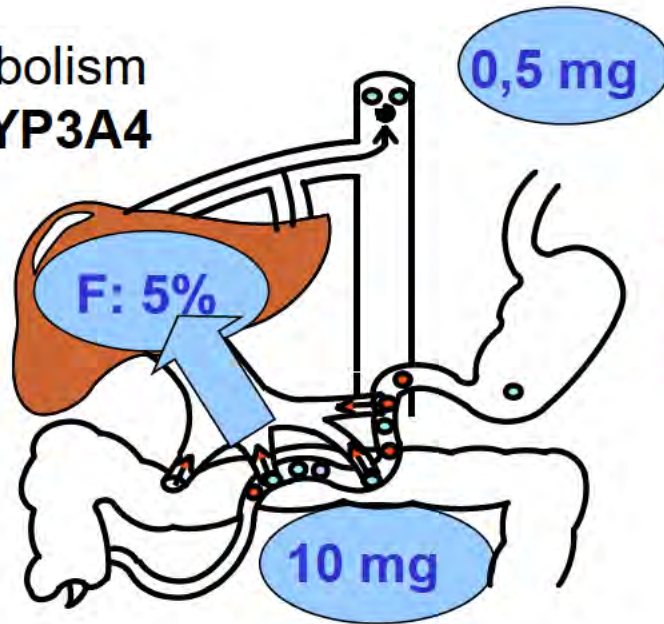
Interaktion Grapefruit - Simvastatin



- 200 ml Wasser für 3 Tage
- 200 ml Grapefruit für 3 Tage

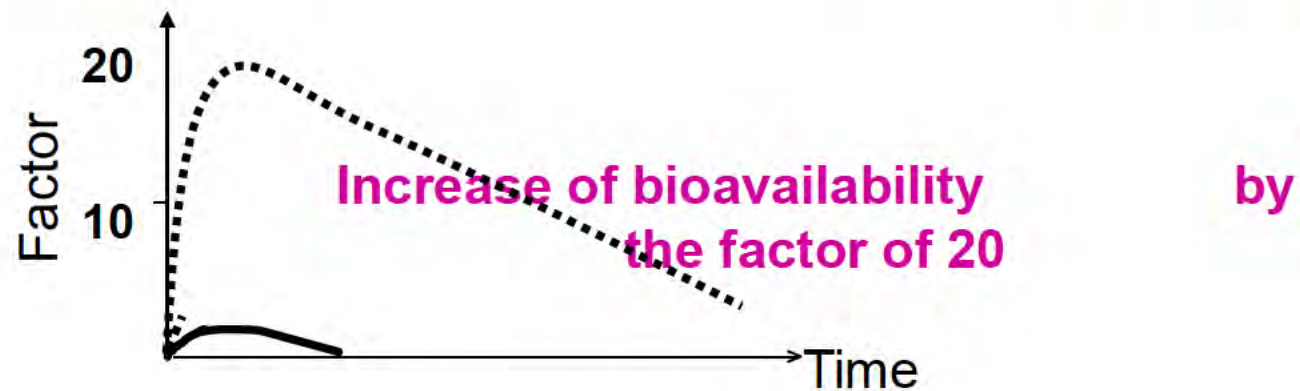
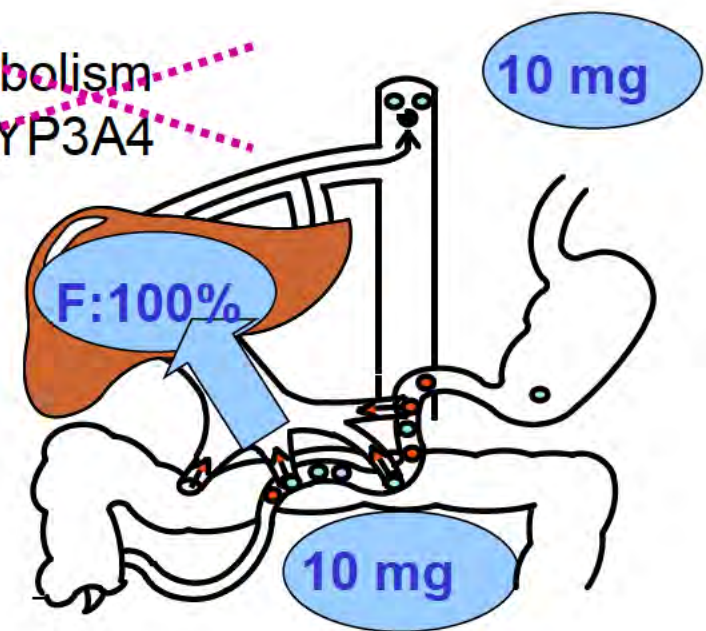
Simvastatin

Metabolism
by **CYP3A4**

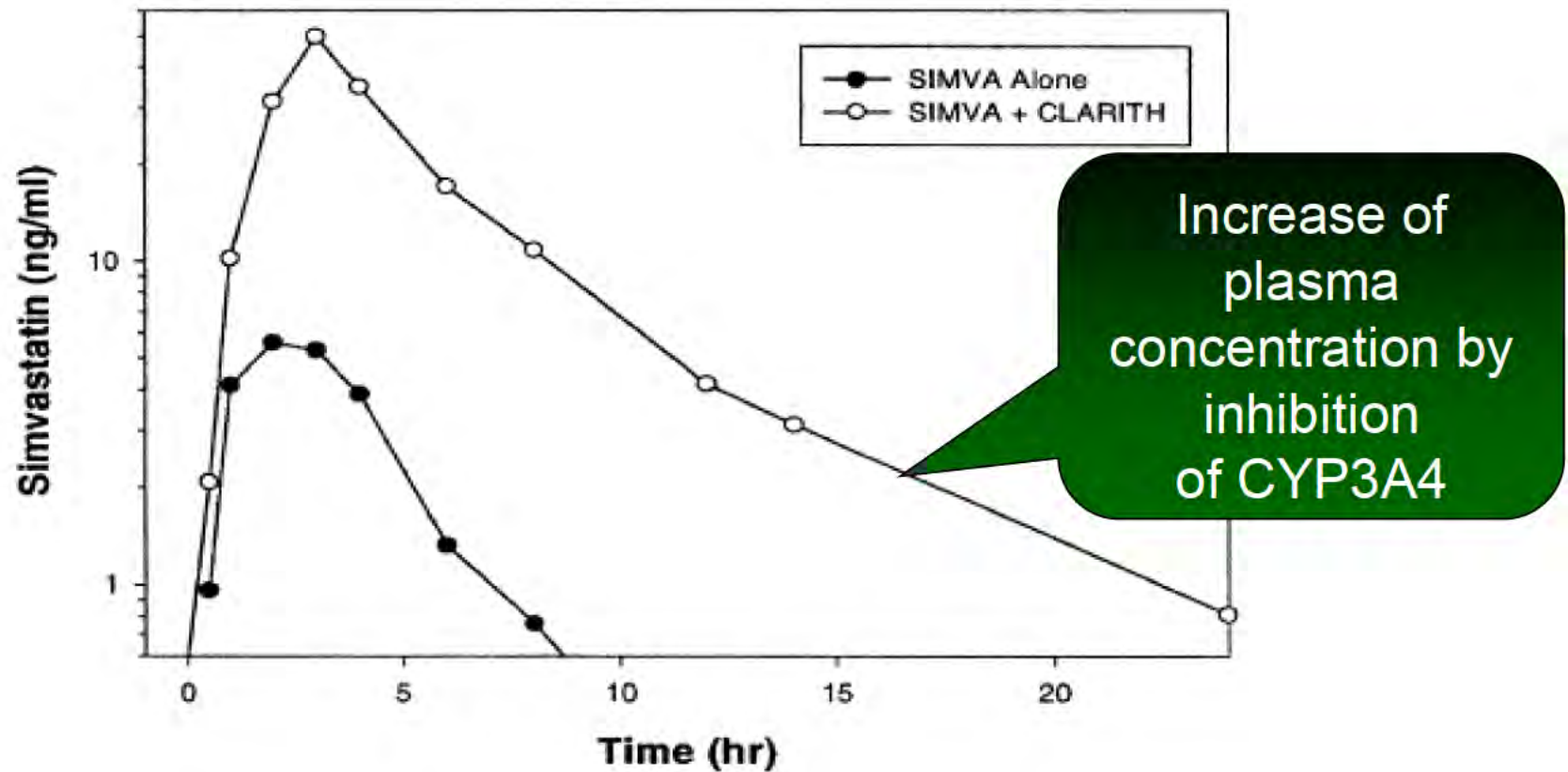


~~Metabolism
by CYP3A4~~

*clarithromycin
ketoconazole
grapefruit juice*

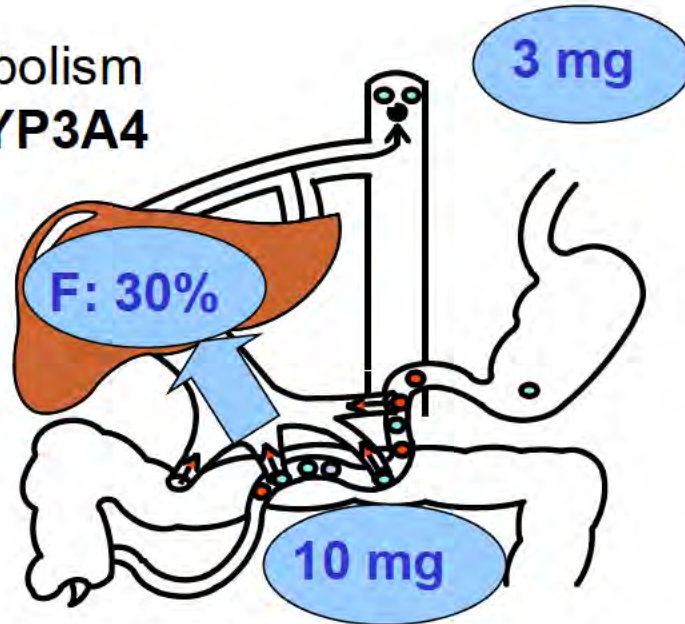


Clarithromycin and simvastatin

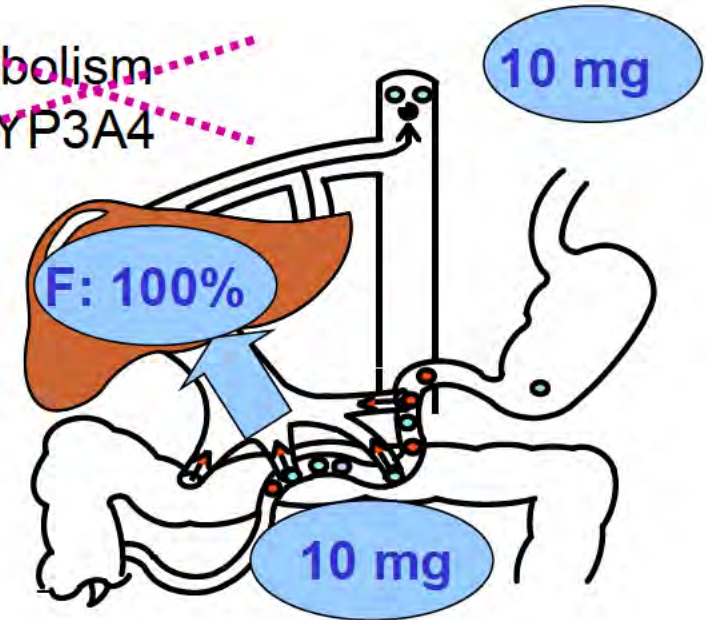


Atorvastatin

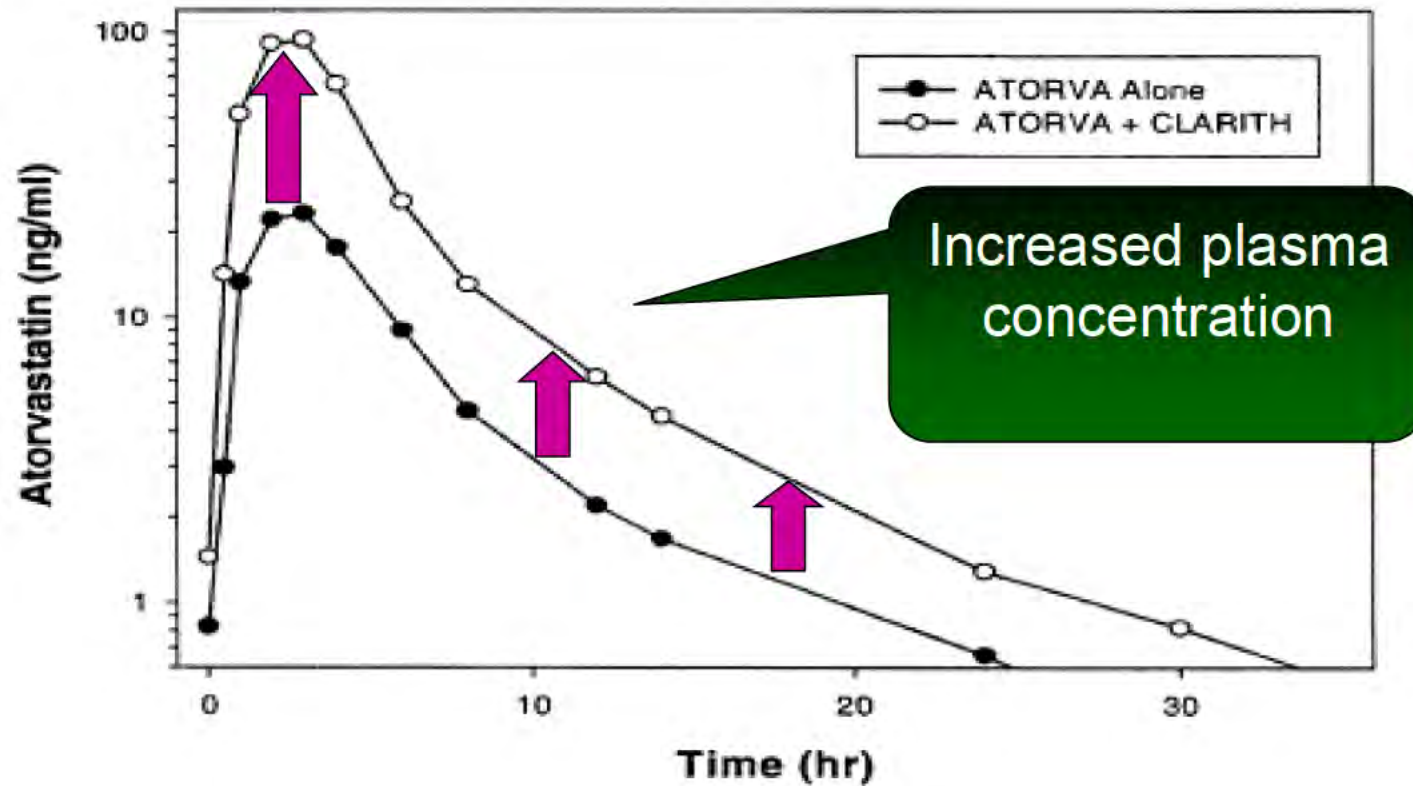
Metabolism
by **CYP3A4**



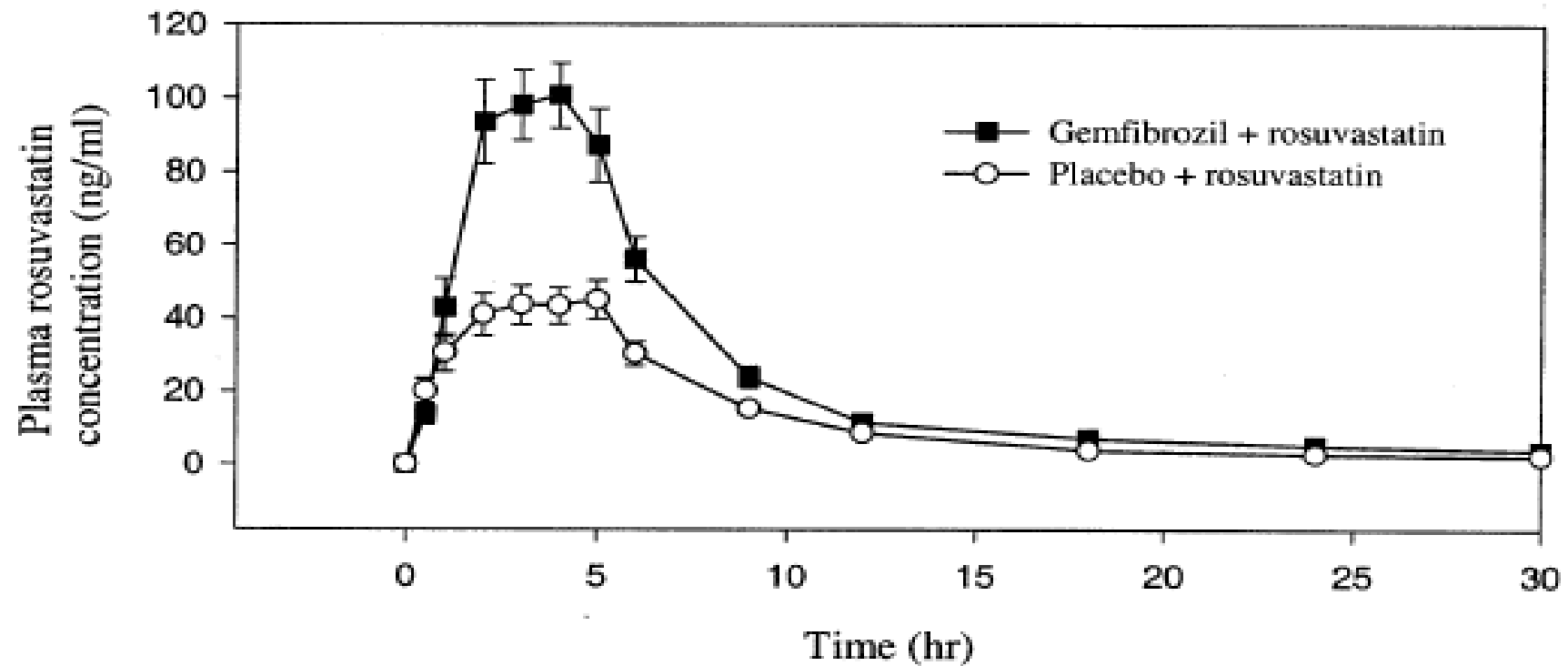
~~Metabolism
by CYP3A4~~



Clarithromycin and atorvastatin



Gemfibrozil und Rosuvastatin



CYP3A4-Substrate und Hemmer

- Statine
 - Simvastatin, Atorvastatin
- Calciumantagonisten
 - Verapamil, Diltiazem,
 - Nifedipin, Amlodipin
- Chinidin
- Lidocain
- Phenprocoumon (3A4, 2C9)
- Amiodaron (3A4, 2C8)
(ist auch Hemmer
von 3A4, 2C9, 2D6!)
- Makrolide
(Erythromycin, Clarithromycin)
 - Ausnahme: Azithromycin
- Azole (Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol)
- Cimetidin (nicht Ranitidin)
- Proteaseinhibitoren
- Diltiazem, Verapamil
- Amiodaron
- *Grapefruitsaft!* (Nur 3A4 im Darm)

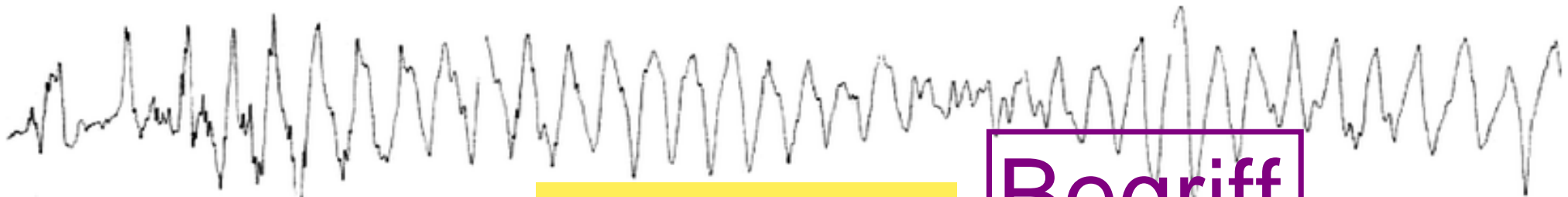
Fallbeispiel IV

55 jährige HIV-positive Polytoxikomanin und rezidivierenden Panikattacken mit

- langjährigem **Methadon**-Konsum 2x75mg/d Medikament
- **Antiretrovirale Therapie** mit
Didanosin (Videx[®]), Tenofovir (Viread[®]), Fosamprenavir (Telzir[®]) , Lopinavir/Ritonavir (Kaletra[®]) Medikament
- Oxazepam (Seresta[®]), Paroxetin (Deroxat[®]), Methylphenidat (Ritalin[®]) Medikament
- **Hyperlaktämie → Absetzen der HAART**

Hyperlaktatämie → Absetzen der HAART

- 10 Tage später:
 - Hospitalisation mit Schwindel, Palpitationen und Dyspnoe
 - **Methadonspiegel** stark erhöht 2640nmol/l (≤ 1300 nmol/l) mit verlängerter QT-Zeit!
- 2x mechanische Reanimation auf Notfallstation!
- EKG

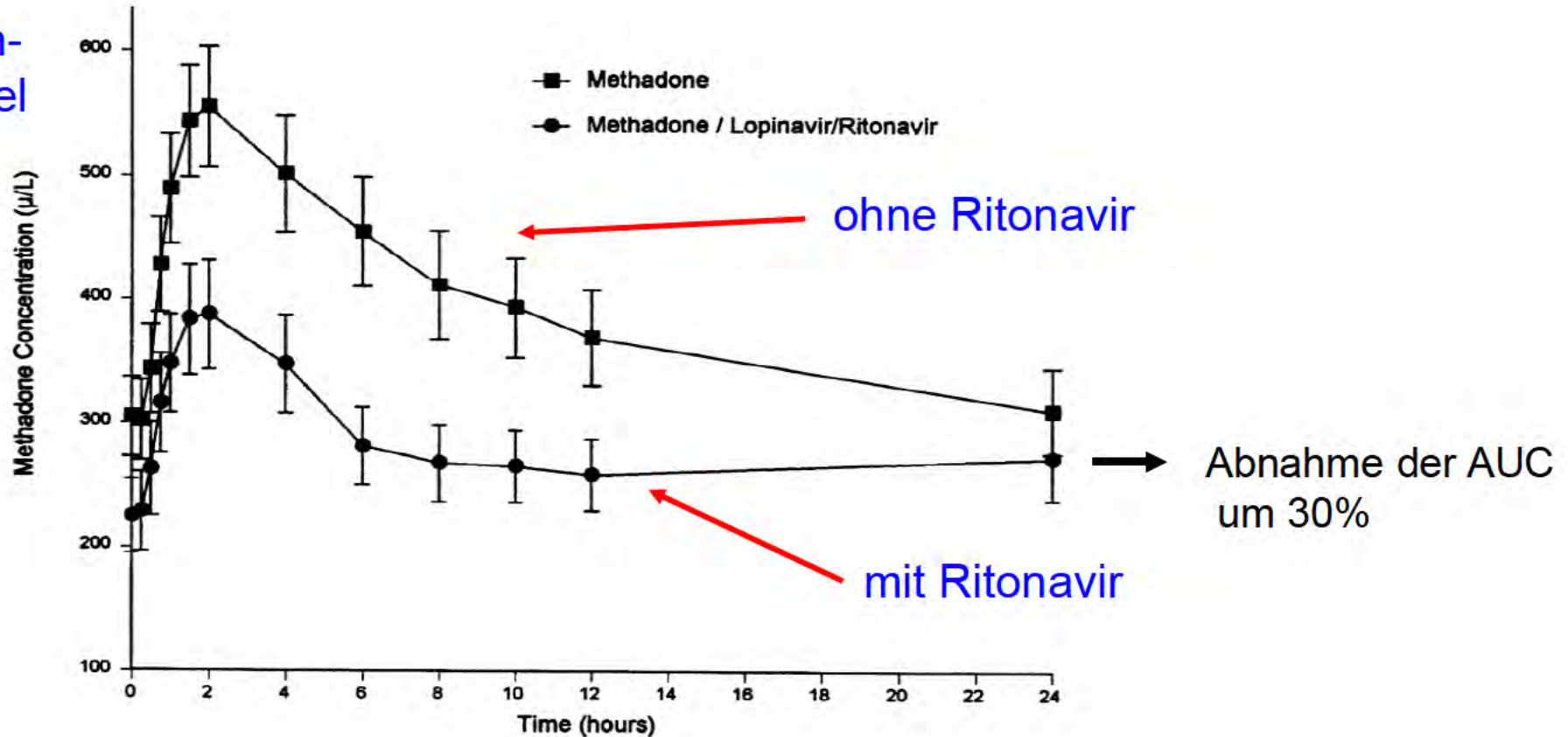


Torsades des pointes

Begriff

Ritonavir/Lopinavir induzieren den Metabolismus von Methadon

Methadon-
Blutspiegel



Welche Medikamente verlängern die QT-Zeit besonders?

Antiarrhythmika

- Amiodaron
- Flecainid
- Sotalol
- Chinidin
- Procainamid

Neuroleptika (v.a. 1.Gen)

- Haloperidol (i.v.!)
- Levomepromazin (Nozinan®)
- Clozapin

Antidepressiva

- Paroxetin (SSRI, oft erst bei Überdosierung)
- TCA
- Venlafaxin
- (günstig: Mianserin, Mirtazapin)

Antiinfektiva

- Makrolide (Clarithromycin etc)
- Chinolone (Ciprofloxacin, Sparfloxacin etc)
- Azole (Itraconazol, Fluconazol etc.
- Mefloquin, Pentamidin

G-I- Therapeutika

QT-Zeit Verlängerer

- Domperidon (Motilium)
- Odansetron (Zofran)

Sedativa/Schlafmittel

- Chloraldurat
- Diphenhydramin (1.Gen Antihist)

Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen:

<https://www.priscus2-0.de/index.html>

QT-Zeit verlängernde Medikamente:

<https://www.crediblemeds.org/index.php>

Praktische Schlussfolgerungen

- Ein genaues schriftliches Therapieschema vor allem bei komplexen Therapien
- Laufende Überprüfung, ob die eine oder andere Therapie nicht unterbrochen oder abgesetzt werden könnte
- Erfragen und Auflistung zusätzlicher Selbstmedikationen
- Bei älteren Patienten möglichst niedrige Initialdosierungen verwenden und besonderes Augenmerk auf Verträglichkeit richten
- Sorgfältige Information des Patienten bezüglich Nebenwirkungen und Interaktionen kann die Compliance verbessern

Quellen von Arzneimittelinformation

➤ Fachinformation



➤ Offizielle Quellen



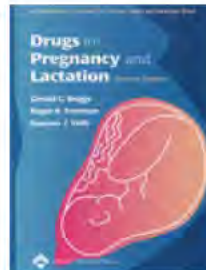
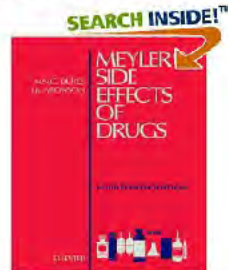
Bundesamt
für Gesundheit

Office fédéral
de la santé publique

Ufficio federale
della sanità pubblica

Swiss Federal Office
of Public Health

➤ Kommerzielle Quellen



➤ Informationen des Herstellers

- Flyer
- Broschüren



Elektronischer Interaktions-Check

Kostenpflichtig:

<http://www.pharmavista.ch> - 650 CHF/Jahr

<http://www.mediq.ch> - ab 260 CHF/Jahr

Gebührenfrei:

<http://www.epocrates.com>

<https://www.compendium.ch>