



Gefährliche Medikamenteninteraktionen in der Schmerztherapie

Mag.pharm.Martina Anditsch aHPH

Klinische Pharmazeutin

Leiterin der Anstaltsapotheke AKH Wien

m.anditsch@gmx.at

Demonstrationskasuistik:

Ein 64-jähriger Patient, Mycardinfarkt vor 2 Jahren, Hypertonie, Schlafstörungen

Akut: **blutige und fieberhafte (bis 39 °C) Durchfälle**

Therapie:

Ciprofloxacin 2 x 250 mg

Acetylsalicylsäure 1x100 mg

Metoprolol 2x50mg

Valsartan/Hydrochlorothiazid 1x 80mg/12,5mg

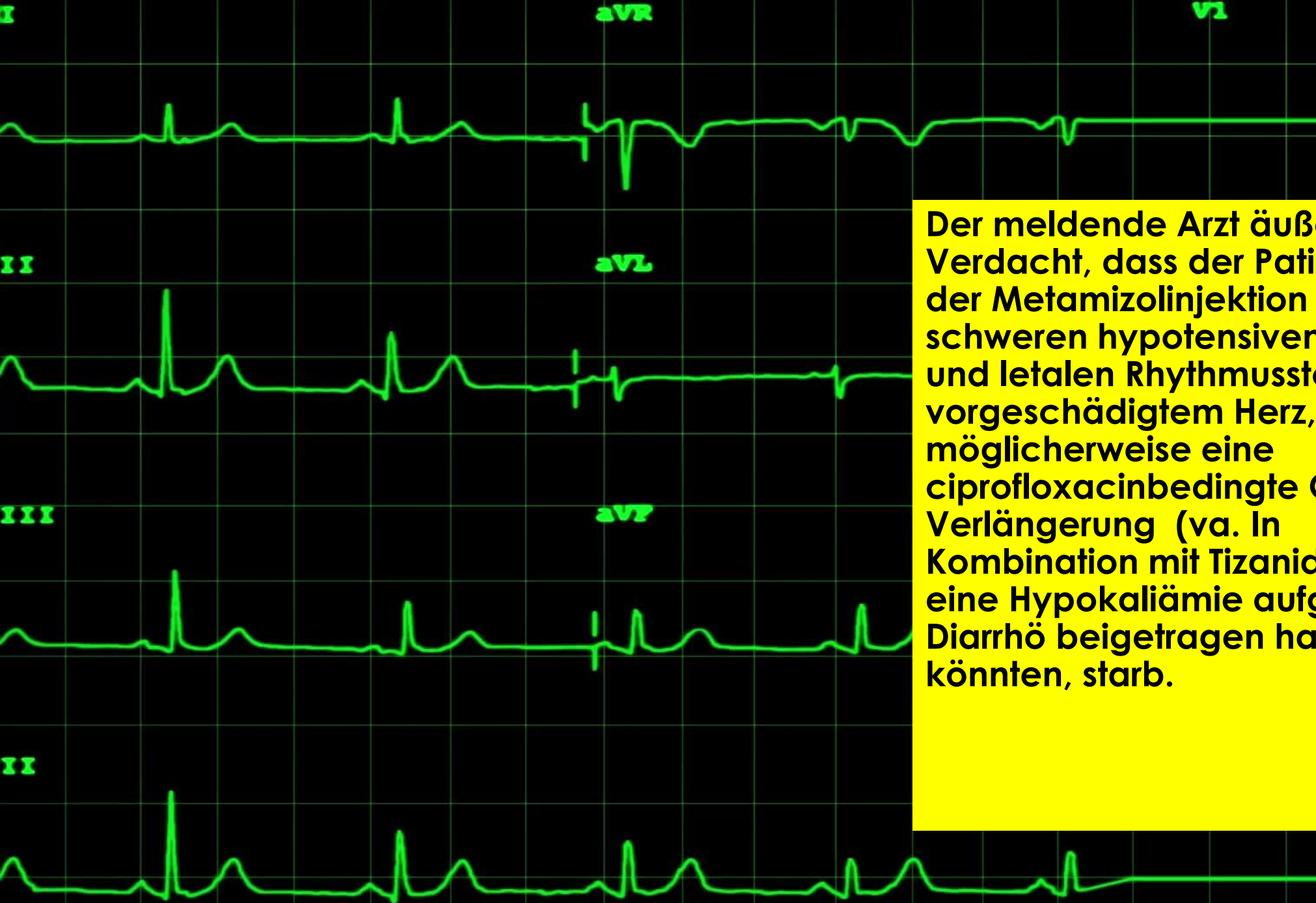
Nicorandil 2x10mg

Atorvastatin 1x40mg

Tizanidin 1x2mg



Bei einem nächtlichen Hausbesuch präsentierte sich der Patient verwirrt und mit Schüttelfrost. Der Blutdruck 120/80 mmHg und der Puls 120/min. Der behandelnde Arzt gab 2 500 mg Metamizol langsam über fünf Minuten i. v. Dies führte zu einer leichten Zustandsbesserung und Bewusstseinsaufklärung. Nach einer kurzen Beobachtungszeit verließ der Arzt den Patienten, wurde aber fünf Minuten später notfallmäßig wegen Bewusstseinsverlust erneut gerufen. Klinisch bestand jetzt ein **Herz- und Atemstillstand**. Eine Reanimation wurde nach 50 min erfolglos abgebrochen. Die Obduktion ergab als wesentliche Befunde eine erosive Enteritis und einen ausgedehnten alten Hinterwandinfarkt mit frischen randständigen Einblutungen bei langstreckigem Verschluss der A. coronaria dextra. Bei der Stuhluntersuchung fand sich *Salmonella enteritidis*. **Als Todesursache galt ein Herzversagen bei Salmonellenenteritis und schwerer Vorschädigung des Herzens.**



Der meldende Arzt äußert den Verdacht, dass der Patient infolge der Metamizolinjektion an einer schweren hypotensiven Reaktion und letalen Rhythmusstörung bei vorgeschädigtem Herz, zu der möglicherweise eine ciprofloxacinbedingte QT-Verlängerung (va. In Kombination mit Tizanidin) und eine Hypokaliämie aufgrund der Diarrhö beigetragen haben könnten, starb.

Cytochrom P450 1A2

Inhibitoren von CYP 1A2

Ciprofloxacin, Norfloxacin



Induktoren von CYP 1A2

Tabak



Substrate von CYP 1A2

Amitriptylin

Clozapin

Tizanidin

Estradiol

Fluvoxamin

Haloperidol

Duloxetin

Olanzapin

Ondansetron

Valdoxan

Ropivacain

Theophyllin

Verapamil

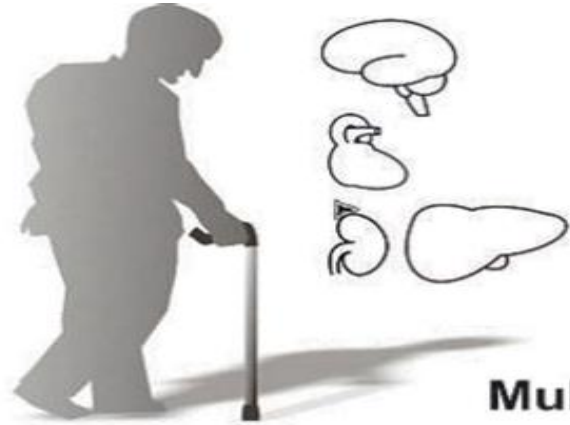
Zolmitriptan

+ Tizanidin
+ Duloxetin

KI!



Polypharmazie



Multimorbidität

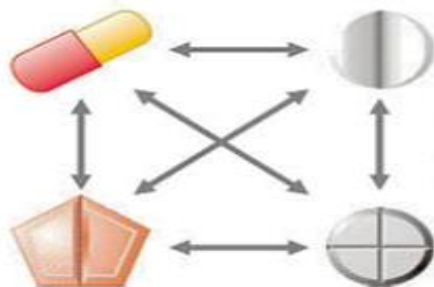
Drug-Disease-Interaktionen
Kontraindikationen (PIM)
UAW
Über-/ Unterdosierung

**Präferenzen,
Möglichkeiten**

**Therapie-
erfolg**

- Applikationsschwierigkeiten
- Compliance
- Informationsdefizite

Polypharmazie



- Interaktionen
- Inkompatibilitäten
- Über-/Unterdosierung
- Handhabungs- und Zeitmanagementprobleme

Veränderungen im Alter

Pharmakodynamik

Erhöhte Sensitivität

- Sedativa
- Anticholinergika
- Antihypertensiva

Risiko für

- Exsikkose
- Kognition ↓, Delir
- Sturz, Fraktur

Physiologie

ZNS:
dopaminerge & cholinerge
Neuronen ↓

Herz:
Insuffizienz infolge
Atherosklerose

Magen:
HCl & Pepsin ↓

Niere:
Nephrene ↓
Perfusion ↓

β-Rezeptoren: Responsivität ↓
für Blocker & Mimetika

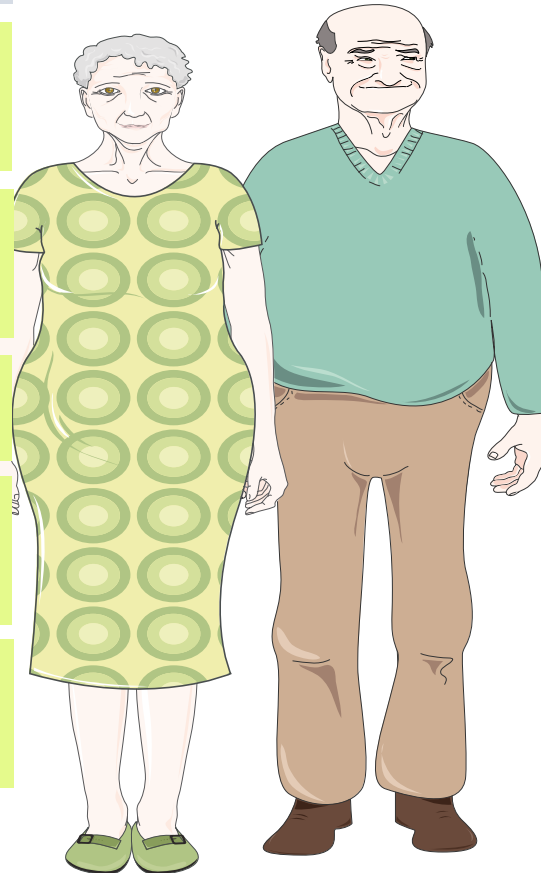
Pharmakokinetik

GIT:
etliche Änderungen;
verminderte Bioverfügbarkeit
von Fe, Ca, einigen Vitaminen

Leber:
falls Zirrhose, Steatose o.ä. ev.
hepatische Clearance ↓

Niere:
GFR oft ↓, dann verminderte
renale Filtration

Körper:
relativer Fettanteil ↑, relativer
Wasseranteil ↓, VD verändert,
verminderte Muskelreserve



© Servier Medical Art

Modifiziert nach Dr. Dorothee Dartsch. Campus Pharmazie.

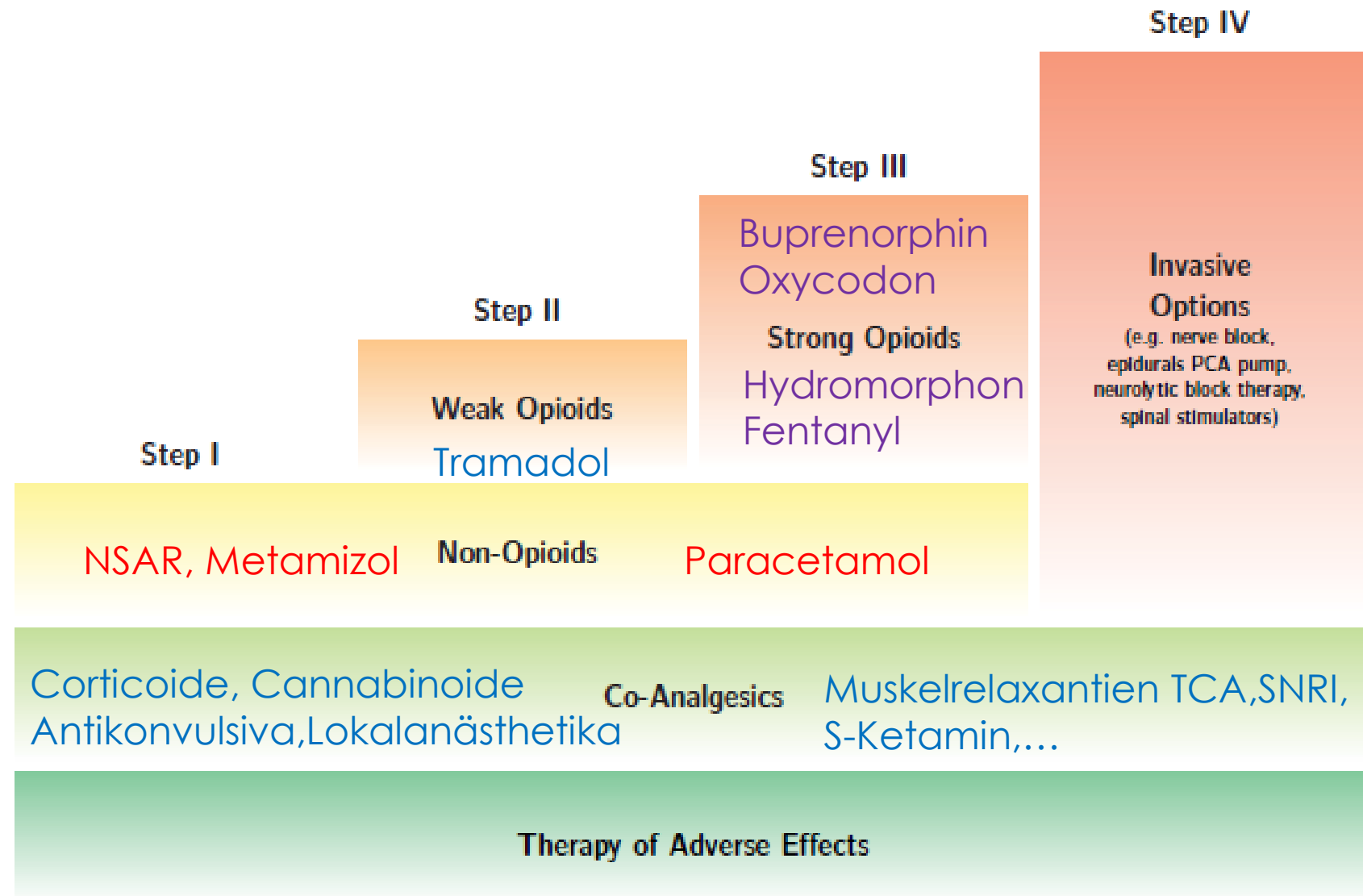


Figure 1: Modified WHO Pain Ladder [2].
 G Vargas-Schaffer. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*, 56(6):514–7, Jun 2010.

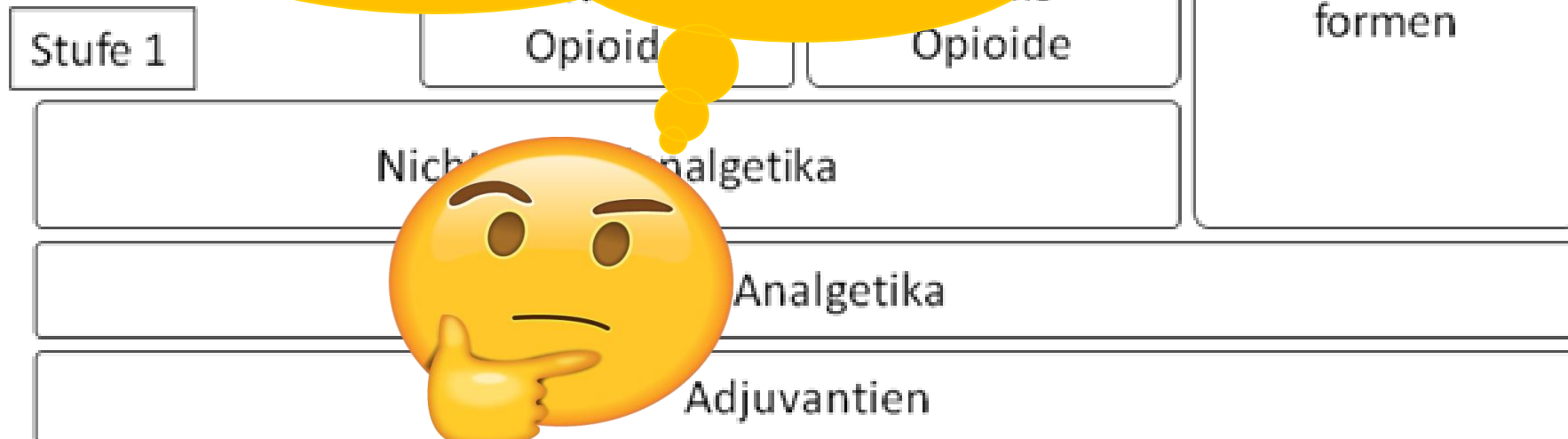
WHO Schema 1986/1996

Medikamentöse Therapie

Multimorbidität - Frailty

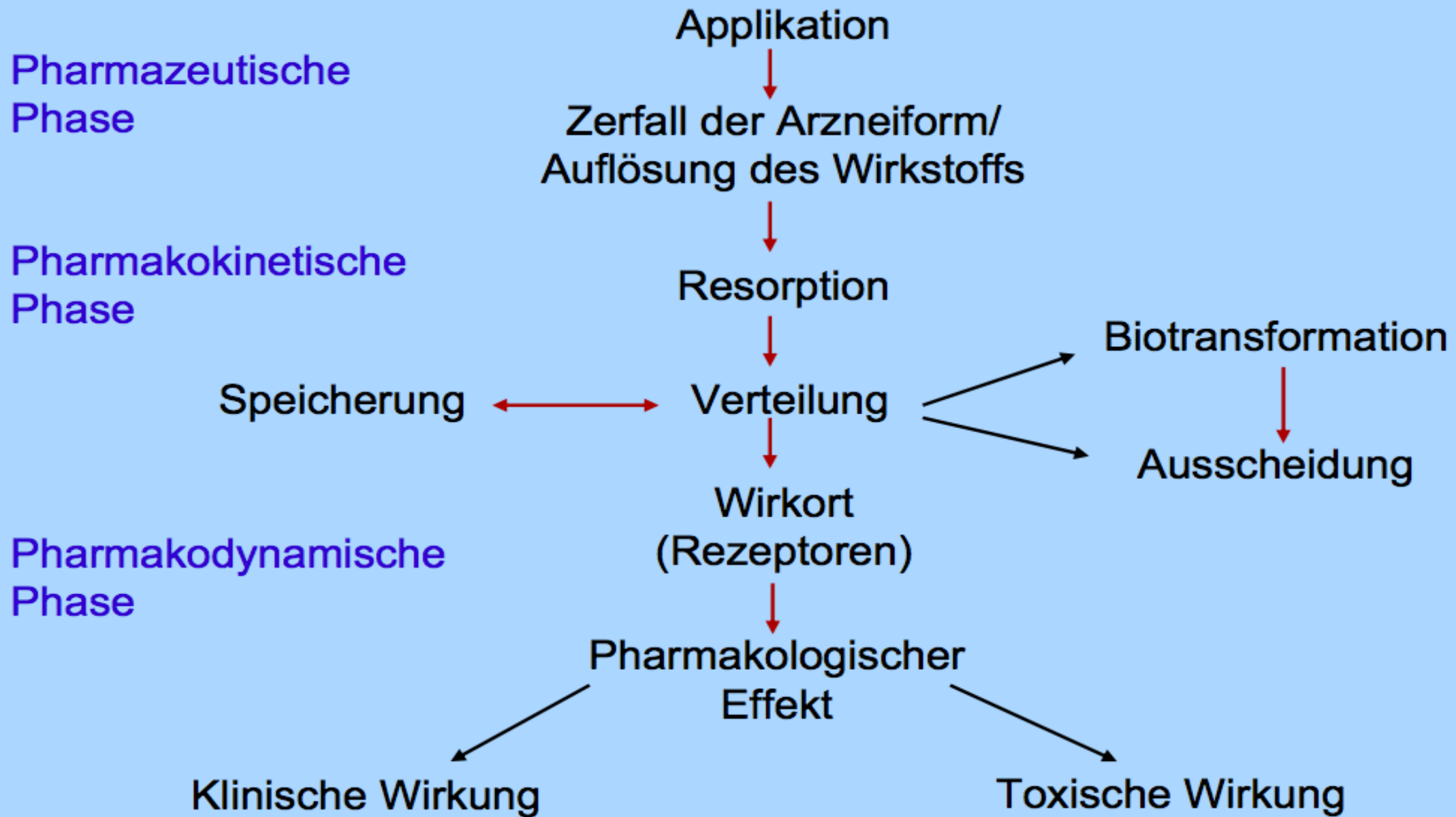
Polypharmazie - Interaktionen

Organfunktionen - Pharmakokinetik



Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen





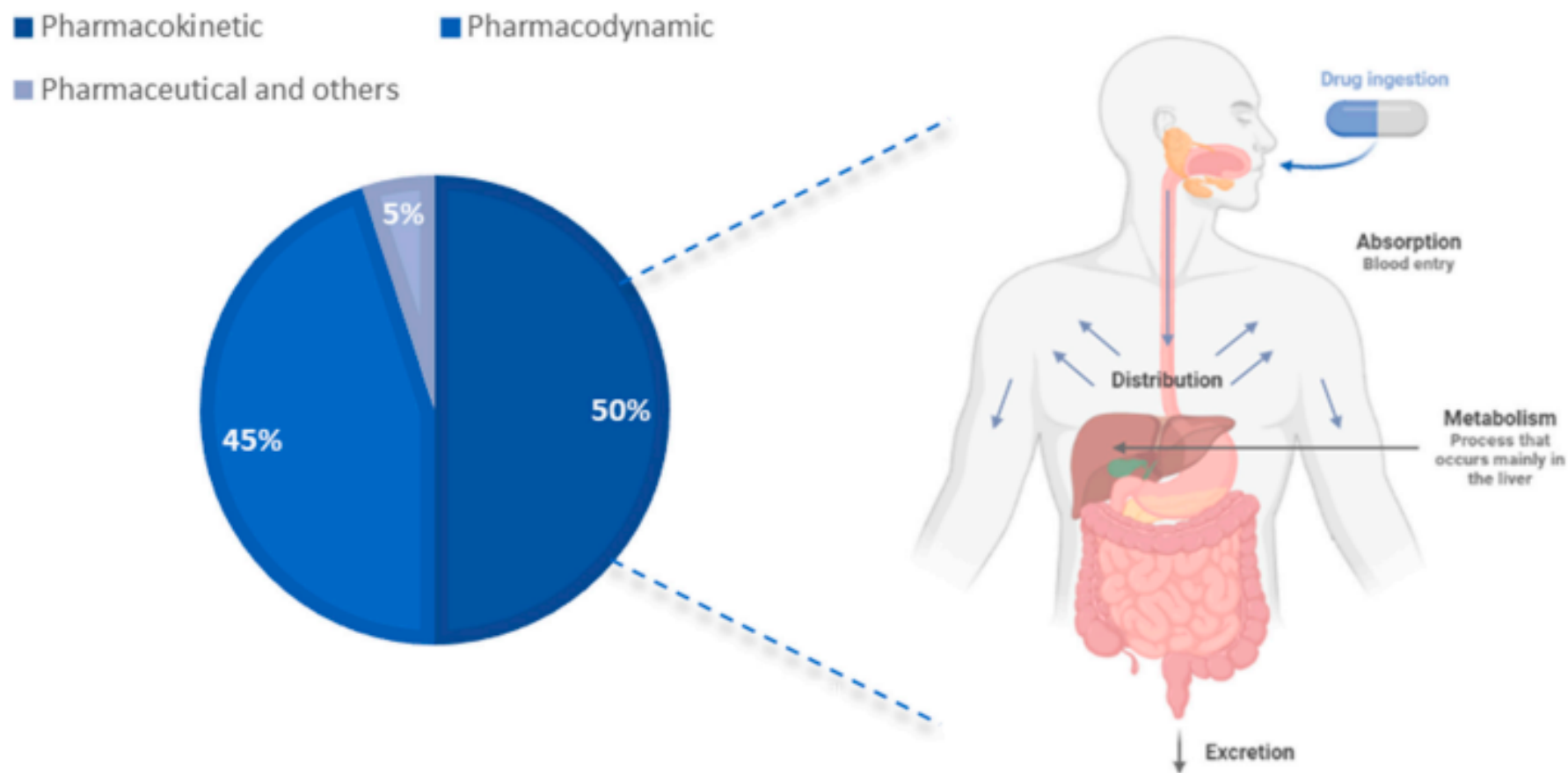


Figure 2. Graph illustrating the different interactions that can occur in the body between medicines. Five percent of interactions are pharmaceutical and unknown; forty five percent are pharmacodynamics; and fifty percent are pharmacokinetic. These pharmacokinetic interactions are divided into four phases, absorption, distribution, metabolism, and excretion, respectively, in the order they occur in the body, made in BioRender on 20 May 2023.



Online-Zugriff auf Verdachtsfallmeldungen über Nebenwirkungen



Auf dieser Website werden Daten zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen angezeigt, auch als Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen bezeichnet, für Arzneimittel, die im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) zugelassen sind.

Bei zentral zugelassenen Arzneimitteln wird Zugriff sowohl über den Namen des Arzneimittels als auch über den Namen des Wirkstoffs gewährt. Bei nicht zentral zugelassenen Arzneimitteln wird Zugriff nur über den Namen des Wirkstoffs gewährt.



Eine Meldung suchen

Hier können Sie nach Verdachtsfallmeldungen über Arzneimittelnebenwirkungen suchen

Wichtige Informationen zu COVID-19 Impfungen

Um Meldungen zu Covid-19 Impfstoffen anzuzeigen, folgen Sie bitte diesem [link](#), dann klicken Sie auf den Buchstaben C und bewegen den Bildschirminhalt nach unten bis "COVID-19".

Key information



Die Angaben auf dieser Website betreffen **Verdachtsfälle von Nebenwirkungen**, also medizinische Ereignisse, die im Rahmen der Anwendung eines Arzneimittels beobachtet wurden, die aber **nicht notwendigerweise mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehen oder von ihm verursacht wurden**.



Eine Nebenwirkung melden



Suche

Bei zentral zugelassenen Arzneimitteln wird Zugriff sowohl über den Namen des Arzneimittels als auch über den Namen des Wirkstoffs gewährt.

Bei nicht zentral zugelassenen Arzneimitteln wird Zugriff nur über den Namen des Wirkstoffs gewährt.

**Meldungen über Verdachtsfälle von
Nebenwirkungen bei Produkten**

**Meldungen über Verdachtsfälle von
Nebenwirkungen bei Substanzen**

Suche A-Z

[A](#) [B](#) [C](#) [D](#) [E](#) [F](#) [G](#) [H](#) [I](#) [J](#) [K](#) [L](#) [M](#) [N](#) [O](#) [P](#) [Q](#) [R](#) [S](#) [T](#) [U](#) [V](#) [W](#) [X](#) [Y](#) [Z](#) [0-9](#)

[F\(AB'\)₂ FRAGMENTS OF EQUINE ANTIRABIES IMMUNOGLOBULIN*](#)

[FACTOR VIII INHIBITOR BYPASSING FRACTION*](#)

[FACTOR VIII INHIBITOR BYPASSING FRACTION, HUMAN PLASMA PROTEIN*](#)

[FACTOR XIII*](#)

[FAMCICLOVIR*](#)

[FAMOTIDINE*](#)

[FAMOTIDINE, CALCIUM CARBONATE, MAGNESIUM HYDROXIDE*](#)

[FAMOTIDINE, IBUPROFEN*](#)

[FAMPRIDINE](#)

[FARICIMAB](#)

[FAVIPRAVIR*](#)

[FEBUXOSTAT](#)

[FEDRATINIB](#)

Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **IBUPROFEN** (up to 25/09/2023)

Reaction Groups



Nichtsteroidale Antirheumatika

Potentielle Nebenwirkungen:



Ulcus/Blutung
Akutes Nierenversagen
Leberfunktionsstörung
Schlaganfall
Myocardinfarkt
Dekompensation der
Herzinsuffizienz
Kognitive Verschlechterung
Wundheilungsstörungen

CAVE:

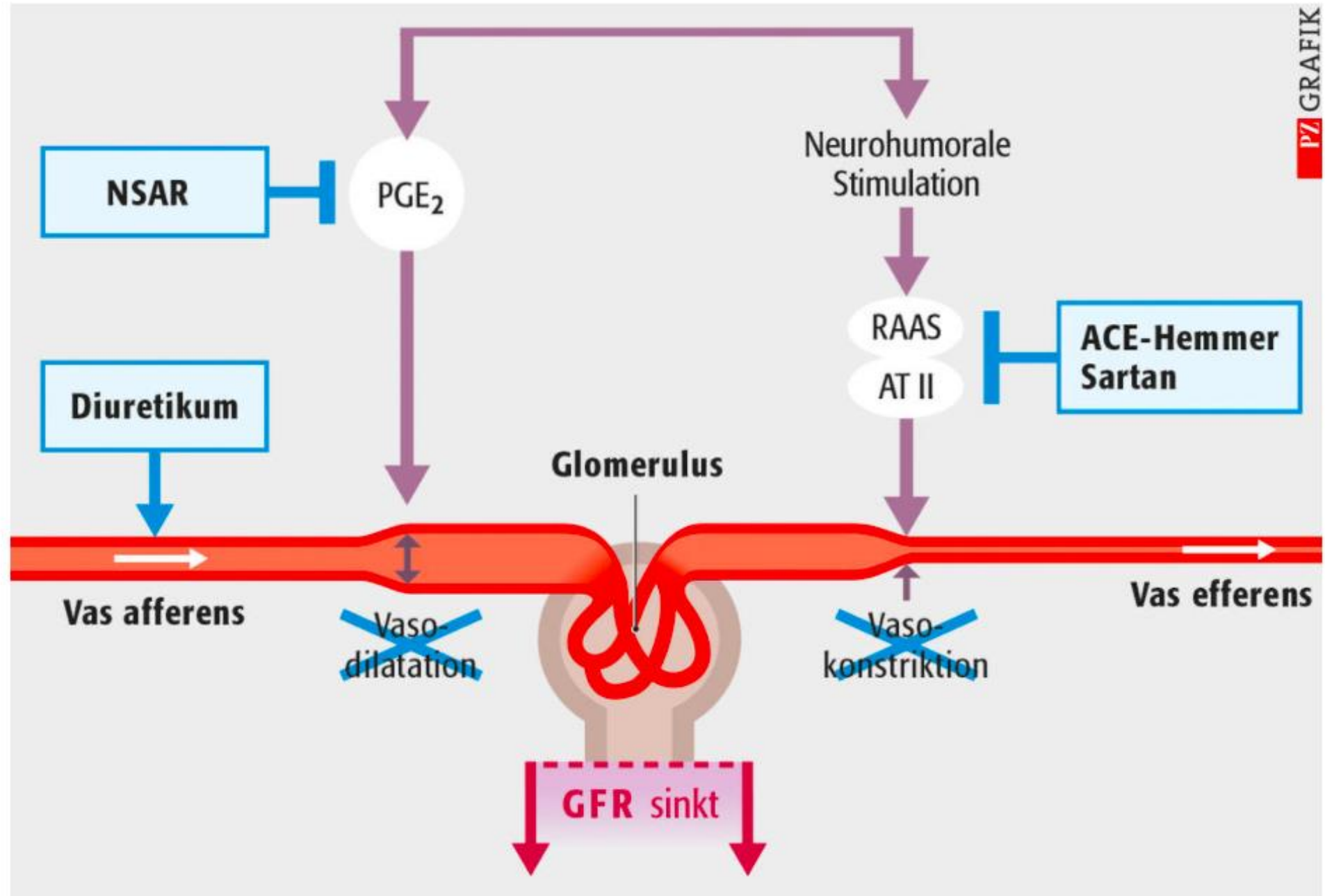
- Alte Patienten
- Nierenschäden
- Leberfunktionsstörung
- Herzinsuffizienz
- Kardiovaskuläre
Erkrankungen
- Zerebrovaskuläre
Erkrankungen



Pharmakodynamische WW von NSAR

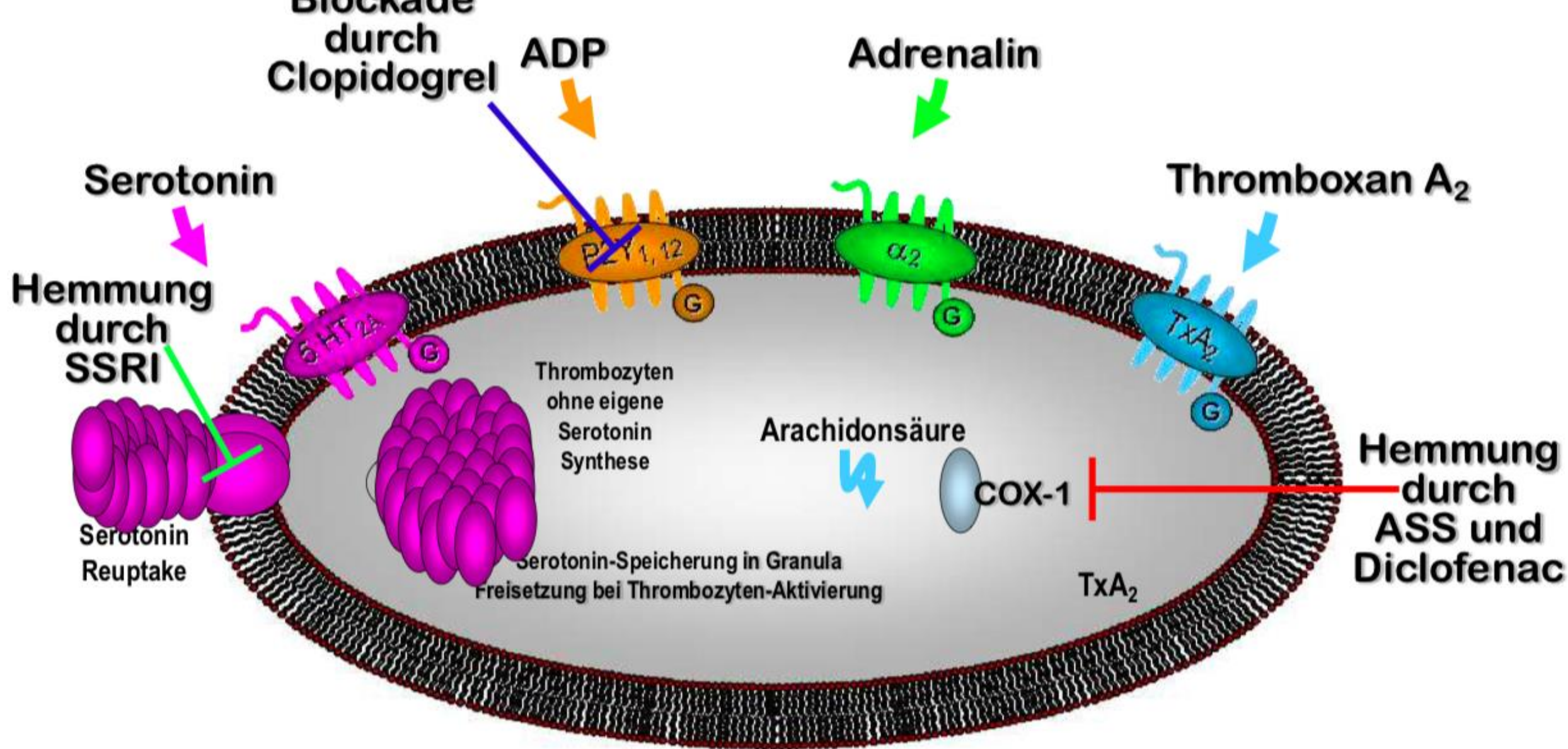
- +ACE-I : **Gefahr des akuten Nierenversagens** 
- + β -Blocker, Diuretika, ACE-I, Sartane : **Blutdrucksenkung** 
- +ACE-I, Sartanen, Aliskrein, β -Blockern, Spironolacton, ... : **Hyperkaliämie**
- +Antidepressiva, Diuretika, Antikonvulsiva, ... : **Hyponatriämie** (über SIADH)
- +SSRI ,oralen Antikoagulantien, ASS, Corticoide, : **Blutungsrisiko im GI- Bereich**
- +Chinolone +Anticholinergika : **Neurotoxizität** 
- +Diuretika: Ödembildung durch Wirkverlust.

Perfusion der Nieren.



Pharmakodynamische WW von NSAR

- +ACE-I : **Gefahr des akuten Nierenversagens** 
- + β -Blocker, Diuretika, ACE-I, Sartane : **Blutdrucksenkung antagonisiert**
- +ACE-I, Sartanen, Aliskrein, β -Blockern, Spironolacton, ... : **Hyperkaliämie**
- +Antidepressiva, Diuretika, Antikonvulsiva, ... : **Hyponatriämie** (über SIADH)
- +SSRI ,oralen Antikoagulantien, ASS, Corticoide, : **Blutungsrisiko im GI- Bereich**
- +Chinolone +Anticholinergika : **Neurotoxizität** 
- +Diuretika: Ödembildung durch Wirkverlust.



Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Platelet Function

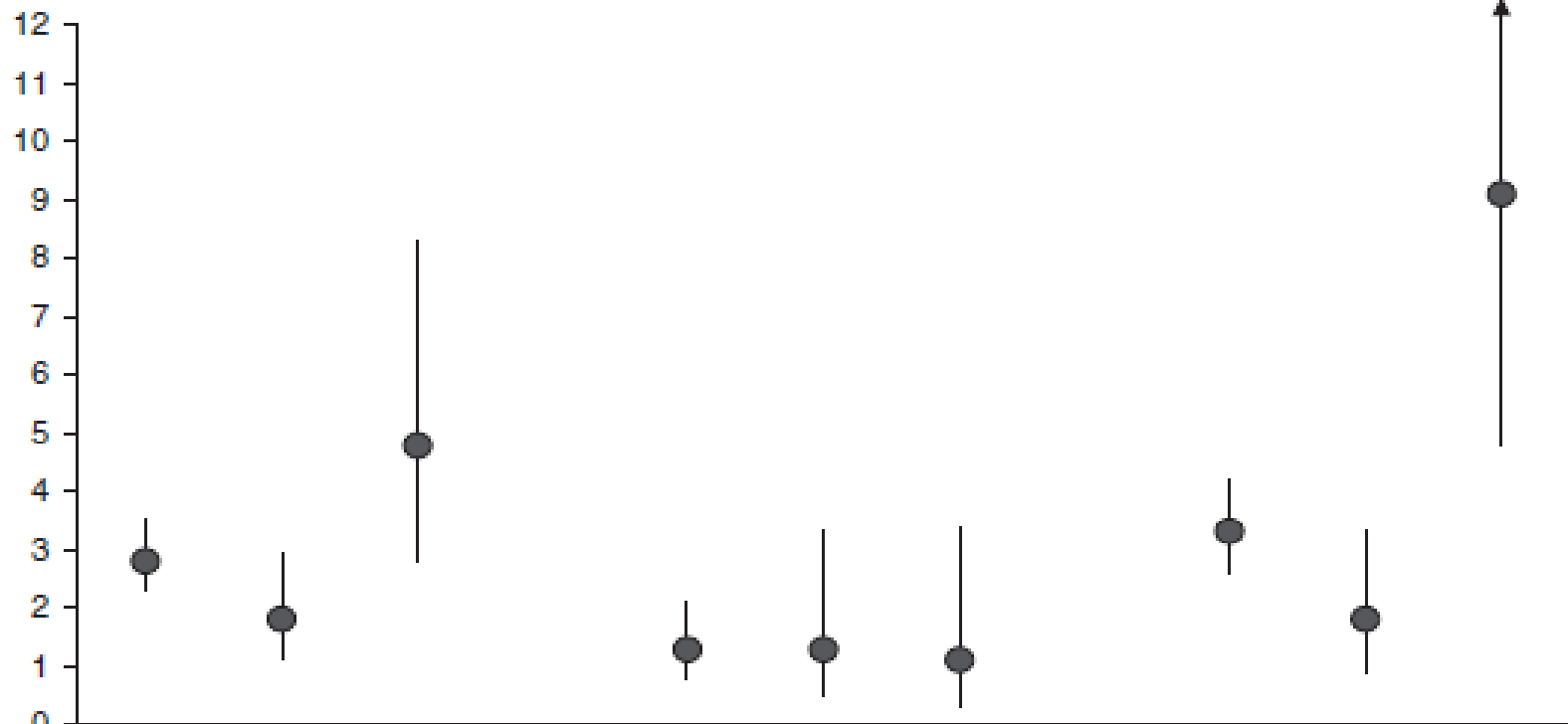
Mechanisms, Clinical Outcomes and Implications for Use in Elderly Patients

Francisco J. de Abajo^{1,2}

1 Clinical Pharmacology Unit, Hospital Universitario "Príncipe de Asturias", Madrid, Spain

2 Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Alcalá, Madrid, Spain

Adjusted OR (95% CI) for upper GI bleeding



	NSAIDs only	SSRIs only	SSRIs + NSAIDs	NSAIDs only	SSRIs only	SSRIs + NSAIDs	NSAIDs only	SSRIs only	SSRIs + NSAIDs
● OR	2.8	1.8	4.8	1.3	1.3	1.1	3.3	1.8	9.1
LL 95% CI	2.3	1.1	2.8	0.8	0.5	0.3	2.6	0.9	4.8
UL 95% CI	3.5	2.9	8.3	2.1	3.3	3.4	4.2	3.3	17.3

All patients

Users of acid-suppressing agents

Non-users of acid-suppressing agents¹

Metaanalyse von vier Beobachtungsstudien, in die insgesamt 153000 Patienten eingeschlossen waren:

- Verdoppelung des relativen Risikos gastrointestinaler Blutungen unter SSRI (Odds-Ratio [OR] 2,36),
- eine Verdreifachung unter NSAR (OR 3,16)
- und ein **Erhöhung um den Faktor 6 (OR 6,33) unter der Kombination aus SSRI und NSAR**

Das absolute Risiko für den einzelnen Patienten war von den individuellen Risikofaktoren abhängig:

Die Number needed to harm (NNH) betrug für Patienten über 50 Jahre unter SSRI 318/Jahr und unter SSRI plus NSAR 82/Jahr.

Bei Patienten mit einer Ulkuserkrankung in der Vorgeschichte war das Risiko deutlich erhöht: Patienten, die Säurehemmer einnahmen und in der Vorgeschichte bereits wegen gastrointestinaler Blutungen stationär aufgenommen werden mussten, wiesen eine NNH von 70/Jahr unter SSRI und **19/Jahr unter SSRI plus NSAR auf**

Einteilung der SSRI nach Affinität zum Serotonin-Transporter (Auswahl)

niedrige Affinität	u.a. Doxepin, Maprotilin, Mirtazapin	Hazard Ratio 1,0 (Referenz)
mittlere Affinität	u.a Venlafaxin, Duloxetin, Imipramin, Amitriptylin	Hazard Ratio 1,1 (0,88-1,4)
hohe Affinität	Paroxetin, Sertralin, Fluoxetin, Escitalopram, Citalopram	Hazard Ratio 1,38 (1,11-1,71) P < 0,01

Lee et al. (2012) Antidepressant use and the risk of upper gastrointestinal bleeding in psychiatric patients: a nationwide cohort study in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol.* 32:518-24

ALIMENTARY TRACT

Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug–Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial



Ema Washio,^{*} Motohiro Esaki,^{*} Yuji Maehata,^{*} Masashi Miyazaki,[‡] Hiroyuki Kobayashi,[‡] Hideki Ishikawa,[§] Takanari Kitazono,^{*} and Takayuki Matsumoto^{||}

Fifty-seven healthy subjects were randomly assigned groups given the cyclooxygenase (COX) 2 inhibitor celecoxib (200 mg, twice daily) plus placebo for 2 weeks (COX-2 + placebo group, n = 30), or celecoxib plus the PPI rabeprazole (20 mg, once daily) for 2 weeks (COX-2 + PPI group, n = 27). The study was performed from October 2012 through September 2013 at a tertiary medical center in Japan. All subjects were evaluated by capsule endoscopy at the start of the study and then after 2 weeks administration of celecoxib with rabeprazole or placebo. The incidence rates and the numbers of small bowel injuries (ulcers and erosions) that were observed under capsule endoscopy were compared between groups. The primary endpoint was the incidence of mucosal injuries at the second capsule endoscopy examination.

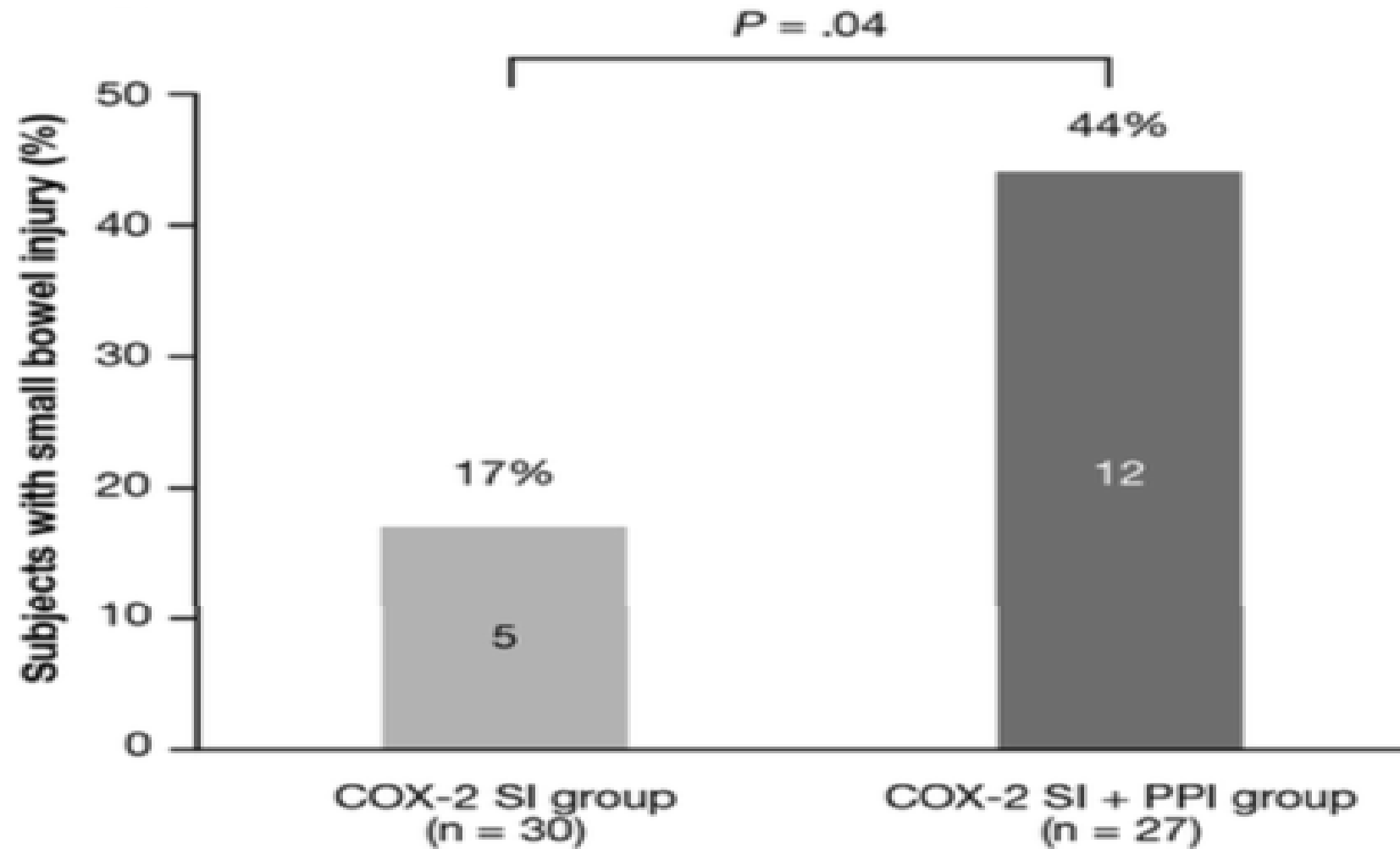


Figure 3. The incidence of small bowel injury in the COX-2 SI and COX-2 SI + PPI groups.

Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits

Kok Ann Gwee¹, Vernadine Goh², Graca Li²⁰¹⁸

80%–100% of the patients have active mucosal lesions in the small bowel **after 2 weeks of low-dose NSAID and PPI therapy.**

Maiden et al reported that slow-release diclofenac use for 2 weeks resulted in macroscopic injury to the small intestine in up to 75% of subjects.

Tabelle 3: Wechselwirkungen von NSARs und anderen Medikamenten

Substanz	Wechselwirkung mit	Effekt	Empfehlung
Ibuprofen	ASS	Abschwächung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von ASS (siehe Text)	Ibuprofen -Applikation 2 Stunden nach ASS
Diclofenac, Ibuprofen	Glucocorticoide, Antikoagulanzen, thrombozytenaggregationshemmende Wirkstoffe, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, andere NSAR (einschließlich Salicylate)	erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulcera und Blutungen	zusätzliche ulkusprotektive Medikation (z.B. Protonenpumpenhemmer) und/oder Wechsel auf selektiven COX2-Hemmer
Diclofenac, Ibuprofen	Digoxin, Phenytoin, Lithium, Methotrexat	Erhöhung der Konzentration dieser Pharmaka durch Verminderung der renalen Ausscheidung	Kontrolle der Serum-Spiegel
Diclofenac, Ibuprofen	Ciclosporin, Tacrolimus	Erhöhung der Nierentoxizität	Überwachung der Nierenfunktion
Diclofenac, Ibuprofen	Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten	Abschwächung der diuretischen und antihypertensiven Wirkung; Verschlechterung der Nierenfunktion; Hyperkaliämie bei kaliumsparenden Diuretika	Überwachung der Nierenfunktion und des Blutdrucks; ggfs. Kontrolle der Kaliumwerte
Diclofenac, Ibuprofen	Sulfonylharnstoffe	Beeinflussung des Blutzuckerspiegels	Kontrolle der Blutzuckerwerte
Diclofenac, Ibuprofen	Chinolon-Antibiotika	Krämpfe	
Diclofenac, Ibuprofen	Probenecid, Sulfinpyrazon	Verzögerung der Ausscheidung von NSAR	
Diclofenac, Ibuprofen	CYP2C9-Inhibitoren, z.B. Fluconazol	Erhöhung der NSAR-Konzentration (CYP2C9-Substrate)	Reduktion der NSAR-Dosis
Etoricoxib, Parecoxib	Vitamin K-Antagonisten	Verstärkung der antikoagulatorischen Wirkung	Überwachung des INR, ggfs. Anpassung der Dosis
Etoricoxib, Parecoxib	Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-	Abschwächung der diuretischen und antihypertensiven	Überwachung der Nierenfunktion und des Blutdrucks

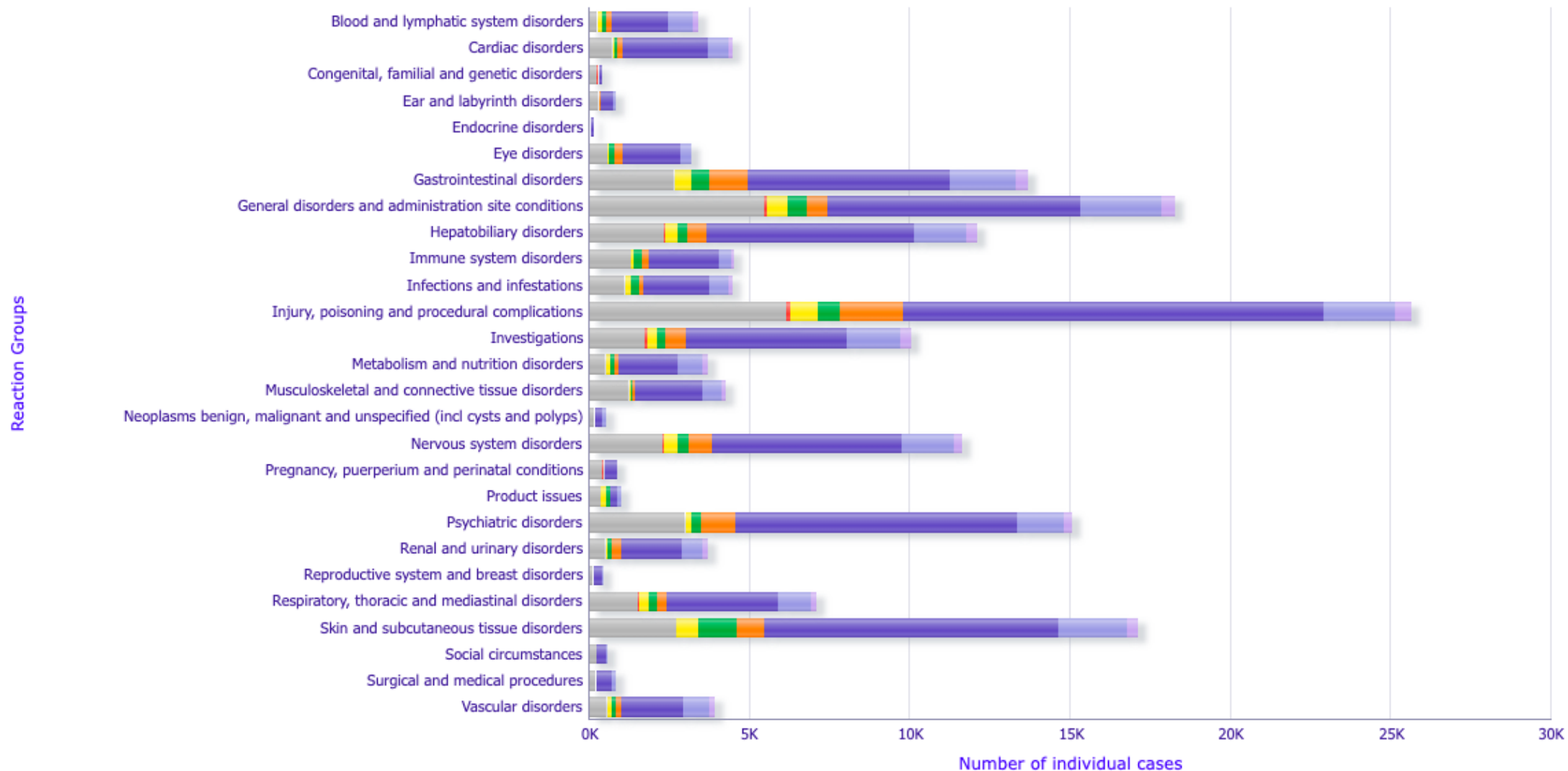
- S3-Guideline Akutschmerztherapie (2023)

Paracetamol

Wirkmechanismus:

- Hemmung der Cyclooxygenase-2 (COX-2) im Rückenmark (Kardiotoxizität und RR Erhöhung?)
- Stimulierung der Serotonin-Rezeptoren (Typ 5-HT₃) im Rückenmark (über diesen Rezeptortyp kann das Nervensystem die Weiterleitung von Schmerz hemmen)
- Stimulierung der Glutamat-NMDA-Rezeptoren im Gehirn (viele schmerzverarbeitende Gehirnzellen besitzen diesen Rezeptortyp)
- Indirektes Cannabinoid-Mimetikum schmerzlindernd und fiebersenkend.

Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **PARACETAMOL** (up to 25/09/2023)



REVIEW

Long-term adverse effects of paracetamol – a review

Correspondence Dr Jame C McCrae, BHF Centre of Research Excellence (CoRE), Queen's Medical Research Institute, Pharmacology, Toxicology & Therapeutics, Edinburgh, UK. E-mail: jcmccrae@gmail.com

Received 14 January 2018; **Revised** 16 May 2018; **Accepted** 24 May 2018

J. C. McCrae , E. E. Morrison , I. M. MacIntyre , J. W. Dear  and D. J. Webb 

BHF Centre of Research Excellence (CoRE), Queen's Medical Research Institute, Pharmacology, Toxicology & Therapeutics, Edinburgh, UK

trials in children and pregnant women.

The two areas in which the evidence is most convincing are hypertension and GI bleeding. A small BP rise of 4 mmHg would be clinically important at the population level, and the outcome of ongoing RCTs should clarify the reliability of this estimate. This may be particularly important in patients with angina or pre-existing hypertension. The fairly consistent evidence for GI bleeding associated with paracetamol use, along with its additive effect when combined with NSAIDs, may be less well known but similarly important. When considering prescribing paracetamol in the chronic setting it would seem wise to consider these adverse effects, based on current data, and discuss them with the patient.

Paracetamol

- Bioverfügbarkeit: 70-90%
- PPB: 10%, TMD: 4-6g, Wirkdauer:4-6h
- 90-95% in Leber über **CYP 3A4** metabolisiert:



toxischer Metabolit



Durch Glutathion neutralisiert



CAVE: Carbamazepin, Phenytoin, Alokohol

Gefahr von Leberzellnekrosen



Interaktionen Paracetamol

Stoff 1	Stoff 2	Mögliche Folge
Paracetamol	Alkohol Carbamazepin Phenytoin	Erhöhung der Lebertoxizität
Paracetamol	Granisetron Tropisetron Ondansetron	Hemmung der analgetischen Wirkung (schwache Datenlage)
Paracetamol	Cumarin	Erhöhte Blutungsneigung (>3g/Tag)
Paracetamol	NSAR	Erhöhte Blutungsneigung (v.a.Langzeitgabe)
Paracetamol	Opioide	Wirkungsverstärkung der Opioide

Metamizol (Derivat des Aminophenazons)

- Kinetik: 85% Bioverfügbarkeit,
Pro-drug, im Magen Aktivierung in 4-Methylaminoantipyrin (MAA), geringe PPB,
renale Elimination der Metaboliten,
t_{1/2}: 1,8 –4,6h Wirkdauer: 4-6h
- Wirkmechanismus: Cannabisrezeptorligand (CB1), zentraler COX 3-Hemmer (Sensitivität von
Nozizeptoren gegenüber Schmerzmediatoren nimmt ab)
Steigerung der Wirkung von Morphin*
- Dosis: 0,5 – 4g/Tag TMD: 5-7,5g/Tag Kinder: 10-15mg/kg KG
- NW: **Agranulocytose**, (Leuko < 2000/m³; Granulozyten < 500-0/m³)
Symptome: Angina tonsillaris, Schüttelfrost, Fieber, Schleimhautnekrosen
(v.a. Typ I: zeit-dosisunabhängig, allergisch bedingt)

IAAAS: 1981-1984 22,3 Mill. Menschen / 221 Agranulozytosefälle bei Indometacin, Phenylbutazon,
Metamizol (1,1/1 Millionen) Barcelona bis 2001: 0,56/1 Million; Schweden:
1:1439 bei 10.892 Patienten (1995-1999)

Analgetika / NSAID	Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen, Metamizol , Naproxen, Paracetamol, Phenylbutazon, Piroxicam,
Antidepressiva	Clomipramin, Doxepin, Fluoxetin, Imipramin, Maprotilin, Mianserin
Antiepileptika	Carbamazepin , Phenytoin, Lamotrigin
Antibiotika	Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Atovaquon, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cephalexin, Clarithromycin, Gentamicin, Imipenem/Cilastin, Isoniazid, Minocyclin, Nitrofurantoin, Norfloxacin, Oxacillin, Penicillin G, Piperacillin, Rifampicin, Roxithromycin, Terbinafin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol , Vancomycin
Antineoplastische Arzneimittel	Flutamid, Imatinib, Rituximab
Antipsychotika	Chlorpromazin , Clozapin, Levomepromazin, Olanzapine, Perazin, Quetiapin, Thioridazin, Ziprasidon
Antirheumatika	Gold, Infliximab, Penicillamin, Sulfasalazin
Thyreostatika	Carbimazol , Thiamazol, Propylthiouracil
Kardiovaskuläre Arzneimittel	(Acetyl-)Digoxin, Amiodaron, Bezafibrat, Captopril, Doxazosin, Methyldopa, Procainamid, Propranolol, Ramipril, Spironolacton
Gastrointestinale Arzneimittel	Cimetidin, Famotidin, Mesalazin, Metoclopramid, Omeprazol, Pirenzepin, Ranitidin
Thrombozytenaggregationshemmer	Clopidogrel, Dipyridamol, Ticlopidin
Sonstige	Acitretin, Allopurinol, Deferipron , pegyliertes IFN- α 2a, Prednison , Promethazin, Riluzol

Wirkstoffe mit Agranulozytoserisiko

Huber M, Andersohn F, Bröndler E, Klimpel A, et al.; Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. Eur J Clin Pharmacol 2014

Empfehlung zur perioperativen Anwendung von Metamizol

M. Stamer, T. Stammschulte, J. Erlenwein, et al;2019

Aufgrund des vermutlich zugrundeliegenden immunologischen Mechanismus ist die klinische Manifestation einer Agranulozytose nach einer Behandlungsdauer von 7 bis 14 Tagen zu erwarten.

Bei Patienten mit einer Sensibilisierung durch eine zurückliegende Exposition mit Metamizol kann bereits unmittelbar nach Reexposition ein Abfall der neutrophilen Granulozyten auftreten.

Daher sollte bei der Anamnese gezielt nach der Einnahme von Metamizol in der Vergangenheit und der Verträglichkeit gefragt werden.

Kombination mit MTX meiden!

Medizinisches Personal soll sensibilisiert werden hinsichtlich klinischer Symptome, die auf eine Agranulozytose hinweisen können.

Bei Verdacht auf eine Agranulozytose soll die Therapie mit Metamizol und anderen potenziell auslösenden Medikamenten sofort unterbrochen werden.

Nebenwirkung Hypotension und Kreislaufversagen

- Vor allem bei rascher i.v. Applikation kann es zu isolierten, möglicherweise dosisabhängigen, kritischen Hypotensionen kommen.

Risiken:

- Volumenmangel
- +Arzneimittel die Hypotension bewirken
- instabilem Kreislauf / beginnendem Kreislaufversagen
- hohes Fieber



Für die i.v. Gabe ist eine Kurz- infusion über mind. 30 min mit Kreislaufüberwachung empfehlenswert.



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

AkdÄ Drug Safety Mail | 2020–72

15.12.2020

Rote-Hand-Brief zu Metamizol: Risiko für arzneimittelbedingten Leberschaden

Im Zusammenhang mit Metamizol liegen Berichte eines arzneimittelbedingten Leberschadens vor (drug-induced liver injury, DILI). Ein DILI kann potenziell schwerwiegende Folgen wie akutes Leberversagen haben.

- Patienten sollten über Frühsymptome, die auf ein DILI hinweisen, informiert werden.
- Wenn solche Symptome auftreten, sollte die Anwendung von Metamizol beendet und die Leberfunktion kontrolliert werden.
- Wenn unter der Behandlung mit Metamizol ein Leberschaden aufgetreten ist, für den keine andere Ursache gefunden wurde, sollte Metamizol bei diesem Patienten nicht wieder angewendet werden.

Metamizol wird angewendet bei akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, bei Koliken, Tumorschmerzen, sonstigen starken Schmerzen, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind, sowie bei hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht. Die Leberschäden traten wenige Tage bis Monate nach Behandlungsbeginn auf und zeigten vorwiegend ein hepatozelluläres Muster. Neben erhöhten Leberenzymwerten (mit oder ohne Ikterus) traten häufig Symptome anderer Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Blutbildveränderungen, Fieber, Eosinophilie sowie Merkmale einer Autoimmunhepatitis auf.

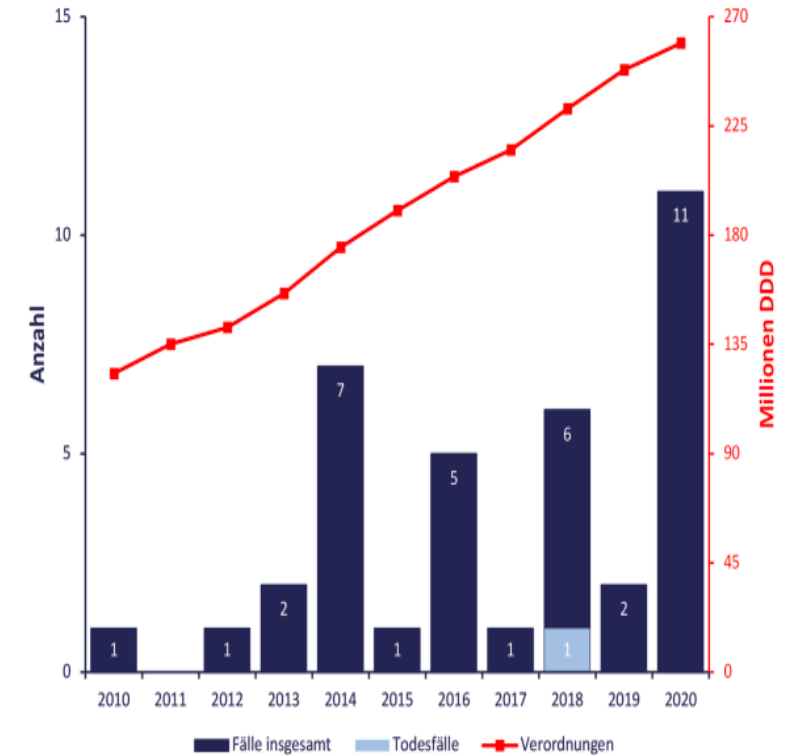
Die Produktinformation wird aktualisiert.

// Metamizol: schwerwiegende Nebenwirkungen – Update //

C. LÜBOW
 J. ROTTHAUWE
 C. BEHLES
 (BfArM)

Bekannte schwerwiegende Nebenwirkungen von Metamizol sind das Auftreten einer Agranulozytose sowie einer hypotensiven Reaktion, insbesondere nach parenteraler Anwendung. Schon 2009 wies das BfArM daher bei steigenden Verordnungszahlen auf die Risiken von Metamizol hin. Seit 2019 ist außerdem bekannt, dass Metamizol selten zu einem lebensbedrohlichen arzneimittelbedingten Leberschaden führen kann. Die Verordnungszahlen von Metamizol sind trotz der bekannten Risiken hoch und steigen weiterhin kontinuierlich an. Dies nimmt das BfArM zum Anlass, erneut darauf hinzuweisen, dass es wichtig ist, die zugelassenen Indikationen, Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise zu beachten.

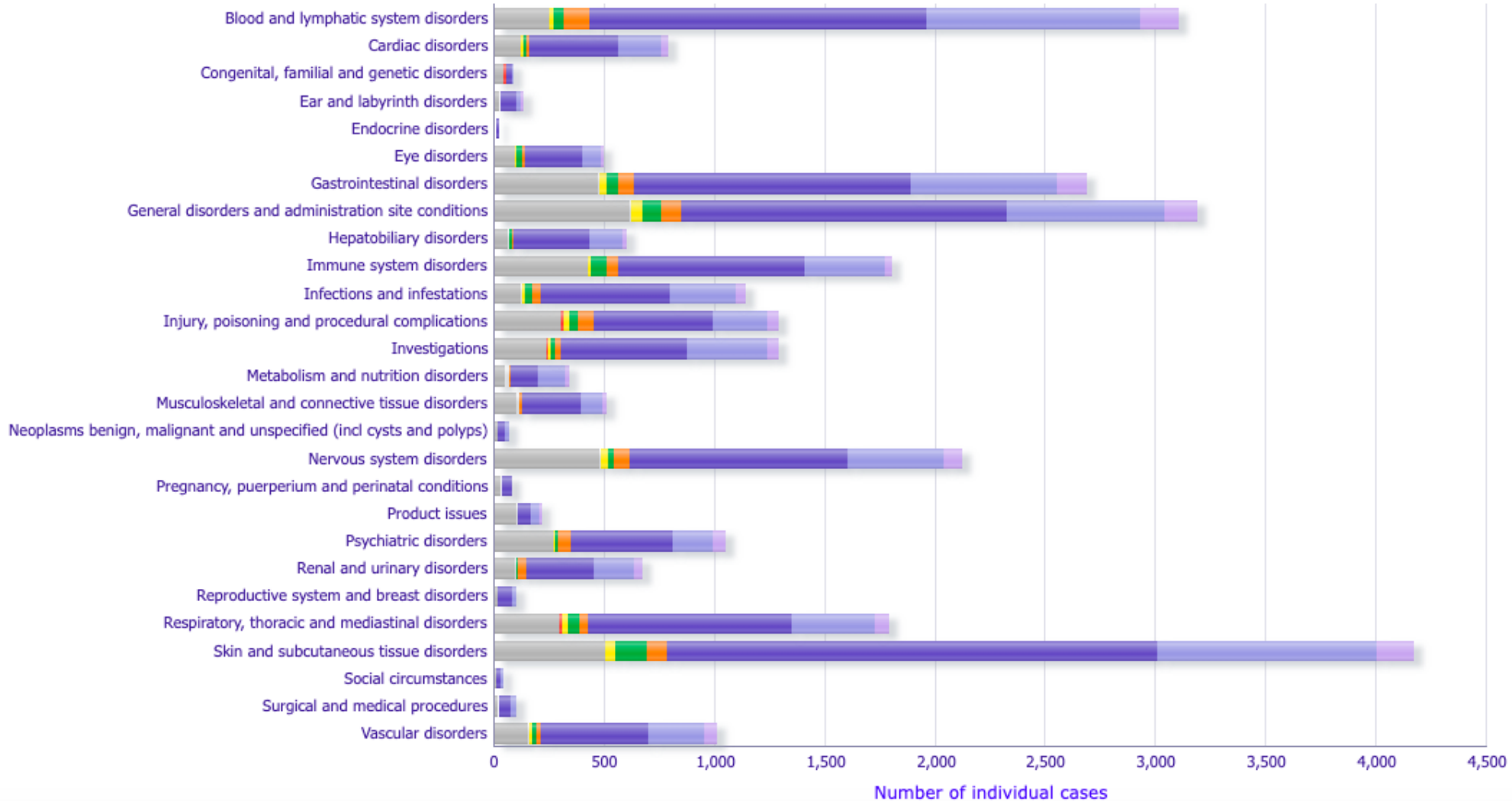
Abbildung 2:
 Metamizol in Deutschland –
 Fallberichte über arzneimittelbedingte Leberschäden,
 einschließlich Todesfälle;
 ambulant verordnete Tages-
 dosen (DDD) auf Basis
 von Daten aus dem
 Arzneiverordnungs-Report
 (Ausgaben 2011 bis 2021)



2020 wurden dem BfArM insgesamt 37 Fälle aus Deutschland berichtet, bei denen der Verdacht auf ein DILI in Zusammenhang mit der Anwendung von Metamizol bestand (siehe Abbildung 2).

Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **METAMIZOLE** (up to 25/09/2023)

Reaction Groups



Interaktionen Metamizol

- Medis 2022

Stoff 1	Stoff 2	Mögliche Folge
Metamizol	Knochenmarksuppressive AM	Erhöhung der Agranulozytosegefahr
Metamizol	Bupropion	Verminderte Wirkung von B. bzw.verstärkte UAW durch CYP 2B6 Induktion (Mundtrockenheit,Krampf,)
Metamizol	Sertralin	Spiegelsenkung von S. durch Induktion von CYB2B6
Metamizol	Valproinsäure	Spiegelsenkung von V. durch Induktion von CYB2B6
Metamizol	ASS 100mg	Ev.Wirkverlust von ASS
Metamizol	Cyclosporin	Spiegelkontrolle von C. (Spiegelsenkung von C.)

Kombinationen NOPA_(NichtOpioidanalgetika) sinnvoll?

Kontroversielle Daten (ev.synergistische Wirkung, Opiateinsparung >30% möglich/ versus verstärkte NW)

NSAR + Paracetamol: wirksamer als Paracetamol Mono

NSAR + Metamizol: geringe Datenlage, Metamizol eher als Alternative bei NSAR KI

Paracetamol + Metamizol: Daten zu postoperativen Analgesie

NSAR + NSAR: kein Vorteil, Verstärkung der Nebenwirkungen!!

Rahme E et al., Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. Am J Gastroenterol 2008;

Doherty M.et al; A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. Ann Rheum Dis 2011

Camu F, Borgeat A, Heylen RJ, Viel EJ, Boye ME, Cheung RY: Parecoxib, propacetamol, and their combination for analgesia after total hip arthroplasty: a randomized non-inferiority trial. Acta Anaesthesiol Scand 2017;

Gupta A, Abubaker H, Demas E, Ahrendtsen L: A randomized trial comparing the safety and efficacy of intra- venous ibuprofen versus ibuprofen and acetaminophen in knee or hip arthroplasty.PainPhysician 2016;

Sittl R, Baumler P, Stumvoll AM, Irnich D, Zwissler B: Überlegungen zum perioperativen Einsatz von Metamizol. Anaesthesist 2019;

Nicht Opiode Analgetika, Ist die Kombination sinnvoll; pharm.Zeitung

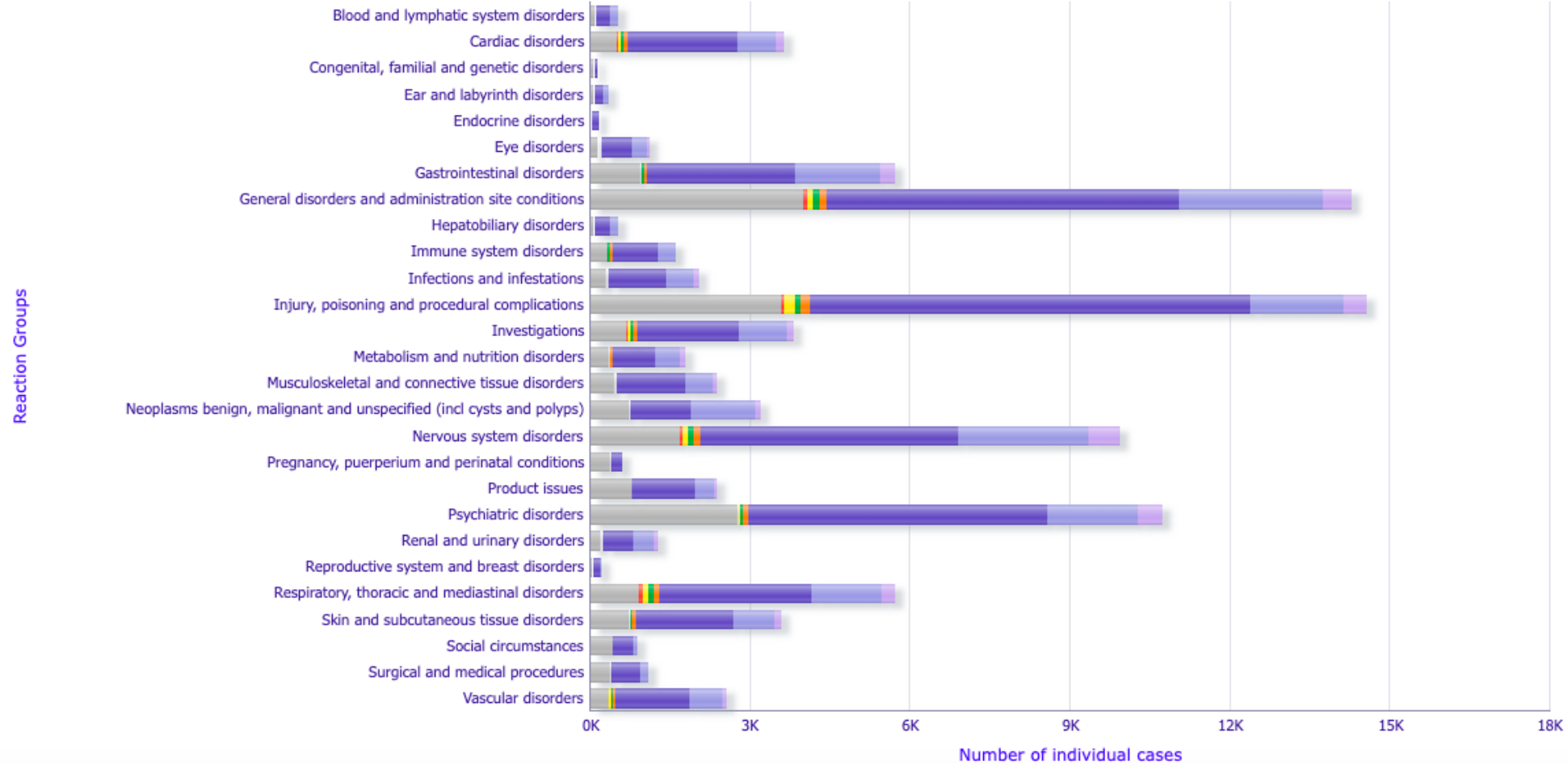
Stessel B, Boon M, Pelckmans C et al: Metamizole vs. ibuprofen at home after day case surgery A double-blind randomised controlled noninferiority trial. European Journal of Anaesthesiology (EJA): May 2019

Opiate

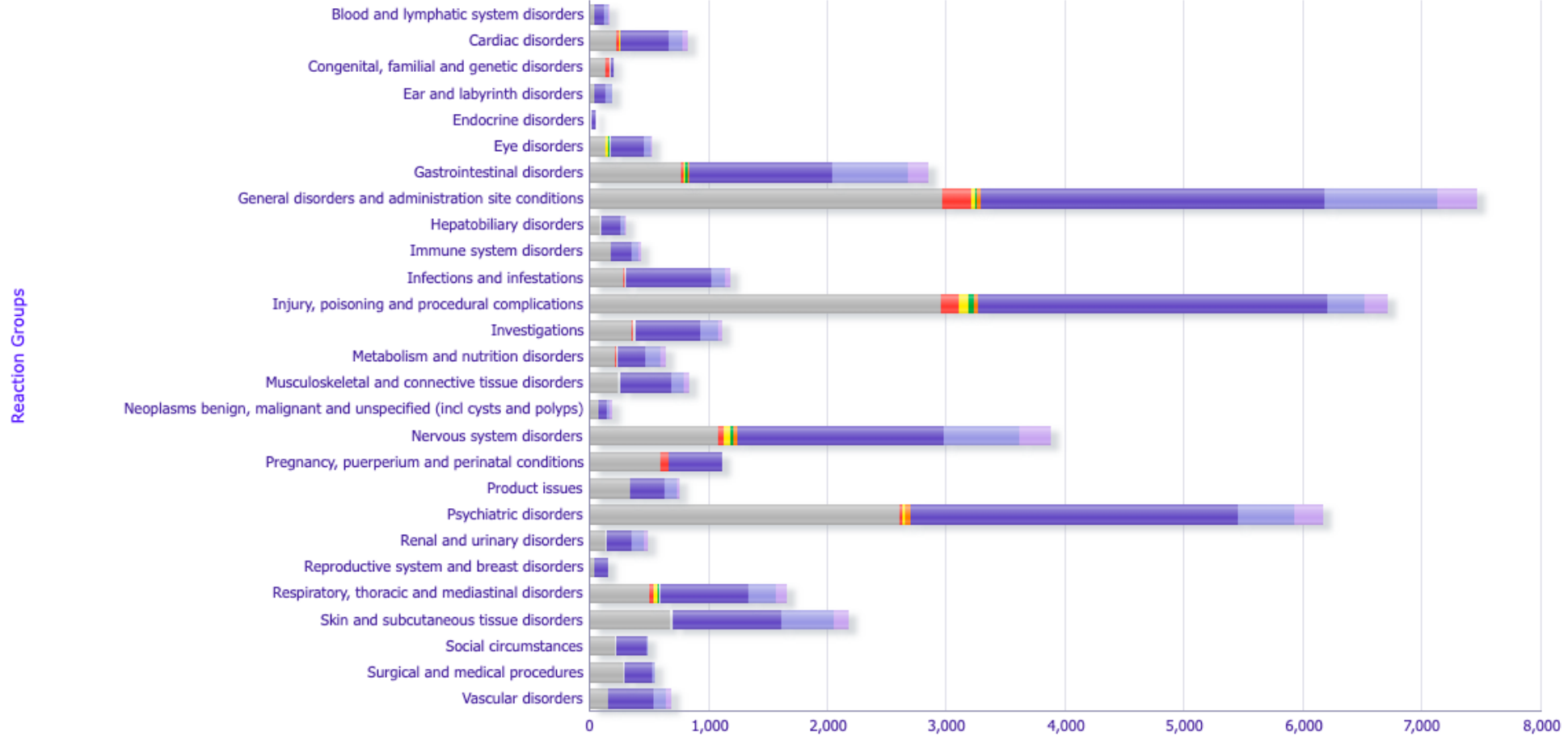
Nebenwirkungen

- Atemdepression
- Sedierung
- Übelkeit/Erbrechen
- Obstipation
- Juckreiz
- Harnverhalt
- Absenkung der Krampfschwelle
- **CAVE:** Niereninsuffizienz –
Kumulation => vorsichtig dosieren

Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **FENTANYL** (up to 25/09/2023)



Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **BUPRENORPHINE** (up to 25/09/2023)





Pharmakodynamische WW von Opioiden

- **Atemdepression:** (Opioide+Benzodiazepine,
Antipsychotika
Sedativa, Antiepileptika,
Alkohol)
- **Serotoninsyndrom:** (v.a. **Tramadol**, Fentanyl,
Oxycodon,**Methadon**)
+SSRI, SNRI, Trazodon,

+MAO Hemmer(*Safinamid*
Rasagilin, *Moclobemid*, *Linezolid*)
2 Wochen Auswaschphase



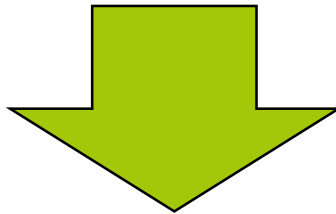
U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Drug Safety Communications

FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR)
When used with CNS depressants or in patients with lung problems

12-19-2019

**Gabapentin, Pregabalin + Benzodiazepine
+ Opioides**



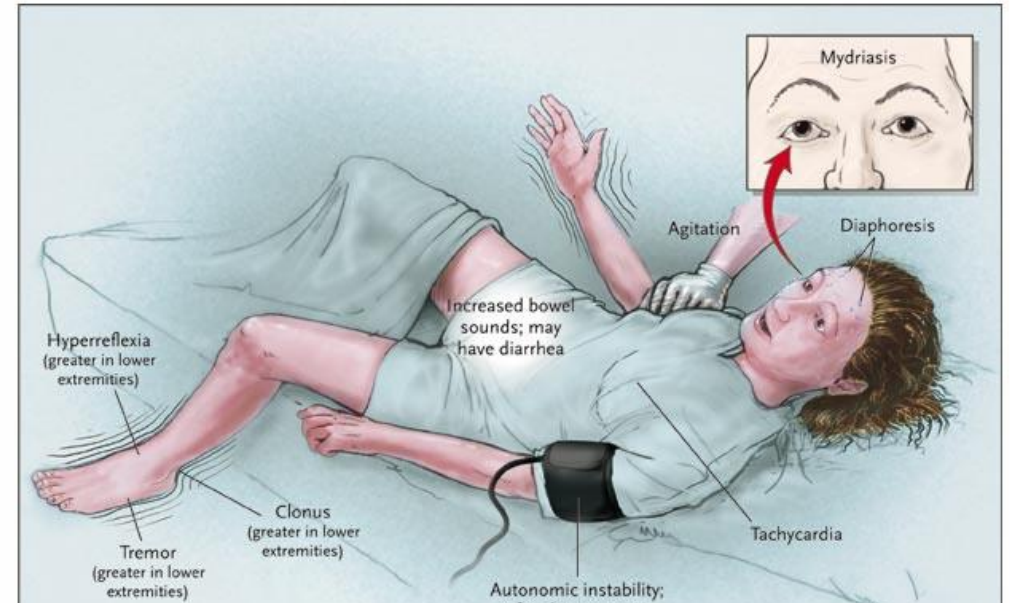
Atemdepression, Krämpfe, starke Sedierung

- FDA is warning that serious, life-threatening, and fatal respiratory depression has been reported with the gabapentinoids, gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). Most cases occurred in association with co-administered central nervous system (CNS) depressants, especially opioids, in the setting of underlying respiratory impairment, or in the elderly.
- Our evaluation of respiratory depression with the gabapentinoids provides some evidence contrary to the widely held belief that gabapentinoids lack drug interactions and have wide therapeutic indices. Published studies demonstrate these drugs can behave in an additive way to potentiate central nervous system (CNS) and respiratory depression.
- When co-prescribing gabapentinoids with another CNS depressant, particularly an opioid, or in patients with underlying respiratory impairment, initiate the gabapentinoid at the lowest dose.
- Adjust the dose of both gabapentin and pregabalin in patients with renal impairment and patients undergoing hemodialysis, because both drugs are excreted by the kidneys.
- Monitor for symptoms of respiratory depression and sedation, especially when co-prescribing gabapentinoids with an opioid or other CNS depressant such as a benzodiazepine or when prescribing to patients with underlying respiratory impairment, or elderly patients.
- The management of respiratory depression may include close observation, supportive measures, and reduction or withdrawal of CNS depressants, including the gabapentinoid. Gabapentinoids used for analgesia or seizure control should be tapered prior to discontinuation. See the prescribing information for specific tapering guidance.
- Encourage patients to read the [Medication Guide](#) they receive with each gabapentinoid prescription, which explains the safety risks and provides other important information.

Pharmakodynamische WW von Opioiden

Serotoninsyndrom: (v.a. Tramadol, Fentanyl, Oxycodon, **Methadon**)

+SSRI, SNRI, Trazodon,
MAO Hemmer (Selegilin,
Rasagilin, Moclobemid,
Linezolid)



Symptomkomplex	Beispiele
Kognitive Veränderungen	Z. B. Agitiertheit, Verwirrtheit, Angstzustände, Delirium
Autonome Störungen	Z. B. Hyperthermie, Tachykardie, Hypertonie, Diarrhö
Neuromuskuläre Störungen	Z. B. Tremor, Hyperreflexie, Myoklonus, Rhabdomyolyse



CASE REPORT

Linezolid and fentanyl: An underrecognized drug-to-drug interaction

Cristina Corsini Campioli MD, Dylan Barth PharmD, Zerelda Esquer Garrigos MD, Omar Abu Saleh MD, Rizwan M. Sohail MD, Irene G. Sia MD 

First published: 18 April 2020 | <https://doi.org/10.1111/jcpt.13143> | Citations: 2

Case summary: We report a case of serotonin syndrome developed shortly after the initiation of linezolid in a 63-year-old patient in whom selective serotonin reuptake inhibitor therapy was discontinued for the duration of antibiotic therapy. However, fentanyl transdermal patch treatment was inadvertently continued. Noteworthy, 24 hours following discontinuation of linezolid, the patient experienced complete resolution of symptoms.

What is new and conclusion: Fentanyl can increase the intrasynaptic release of serotonin through their effects on γ -amino butyric acid and its phenylpiperidine chemical structure. We illustrate the importance of thorough medication reconciliation and review of all potential drug-to-drug interactions

Tab. 3. Arzneistoffe, die ein Serotoninsyndrom auslösen können, und zugrunde liegende Mechanismen
[nach 22, 23, 41]

Mechanismus	Arzneistoffe (Auswahl)
Verstärkte Serotoninbildung	Tryptophan
Verstärkte Serotoninfreisetzung	Amphetamine, Cocain, Ecstasy, Levodopa, Mirtazapin, Methadon, Valproinsäure
Hemmung der Serotoninwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt	Cocain, Ecstasy, Meperidin, Methadon, Tramadol, Pethidin, Fentanyl, SSRI, SSNRI, TCA, Johanniskraut, Ondansetron, Granisetron, Dextromethorphan
Hemmung des Serotoninabbaus	MAOI
Direkte Serotoninagonisten	Buspiron, Triptane*, Mutterkornalkaloide, Fentanyl, LSD
Steigerung der Empfindlichkeit postsynaptischer Serotoninrezeptoren	Lithium

**Triptane: Agonisten an 5-HT_{1B/1D/1F}-Rezeptoren; für Serotoninsyndrom vor allem 5-HT_{2A}, eventuell 5-HT_{1A} von Bedeutung [71]; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin); SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Venlafaxin, Duloxetin); TCA: trizyklische Antidepressiva (z. B. Clomipramin); MAOI: Monoaminoxidase-Inhibitoren (z. B. Tranylcypromin, Moclobemid, Linezolid)*

Sumatriptan subkutan 3 mg oder 6 mg ist die wirksamste und am schnellsten wirksame Therapie akuter Migräneattacken.

Eletriptan 40 mg und Rizatriptan 10 mg sind nach den Ergebnissen von Metaanalysen die am schnellsten wirksamen oralen Triptane.

Almotriptan 12,5 mg und Eletriptan 40 mg haben das beste Nebenwirkungsprofil.

Naratriptan und Frovatriptan haben die längste Halbwertszeit und die längste Wirkdauer.

Tabelle 1: Therapie der akuten Migräneattacke mit Triptanen

Triptane			
Wirkstoff	Dosierung und Applikationsweg	Nebenwirkungen (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
Sumatriptan	50 oder 100 mg p. o. 10 oder 20 mg nasal 6 mg, 3 mg s. c.	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl	unzureichend behandelte Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, pAVK, TIA oder Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren, gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers
Zolmitriptan	2,5 oder 5 mg Tablette oder Schmelztbl. p. o. 5 mg nasal		
Naratriptan*	2,5 mg p. o.	bei Sumatriptan s. c. zudem: Lokalreaktion an der Injektionsstelle	
Rizatriptan	5 oder 10 mg (Schmelz-)Tablette p. o. 5 mg bei Komedikation mit Propranolol oder bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion	NW bei Naratriptan, Almotriptan und Frovatriptan (etwas) geringer im Vgl. zu Sumatriptan	
Almotriptan*	12,5 mg p. o.		
Eletriptan	20 oder 40 mg p. o.		
Frovatriptan	2,5 mg p. o.		

*auch als OTC erhältlich

Eletriptan,
Naratriptan
Frovatriptan
werden kaum über
MAO
metabolisiert:
Daher bevorzugt bei
serotonerger
Begleitmedikation!

Tramadol

Racemat

CYP2D6

(+)-M 1-Metabolit
(+)-O-Desmethyiltramadol

(+)-Tramadol

(-)-Tramadol

1

μ -Opioidrezeptor
Agonist

2

5-HT

Reuptake - Hemmung

5-HT-Spiegel \uparrow

5-HT-
Rezeptor?

3

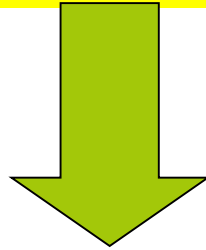
Noradrenalin

NA-Spiegel \uparrow

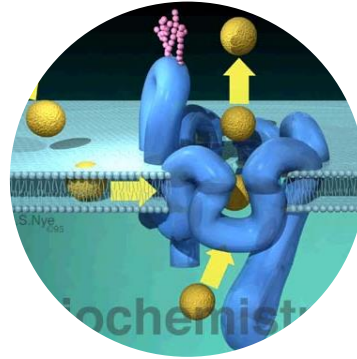
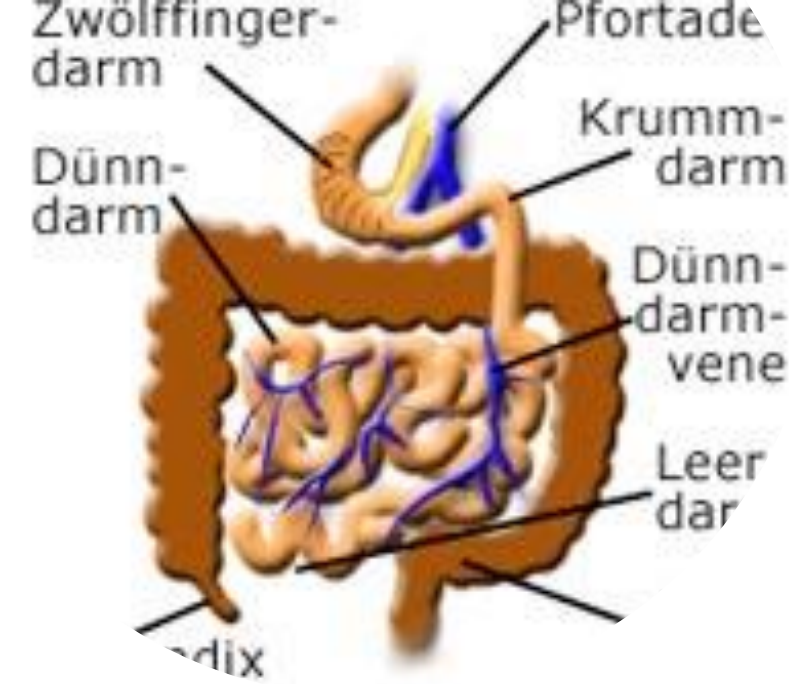
α_2 -Adreno-
rezeptor

Hemmung von CYP 2D6 durch:

Phenothiazine
Thioxanthene
Butyrophenone
Clozapin, Risperidon,
Fluoxetin, Paroxetin, Dronedaron, Amiodaron,
Bupropion, Duloxetin

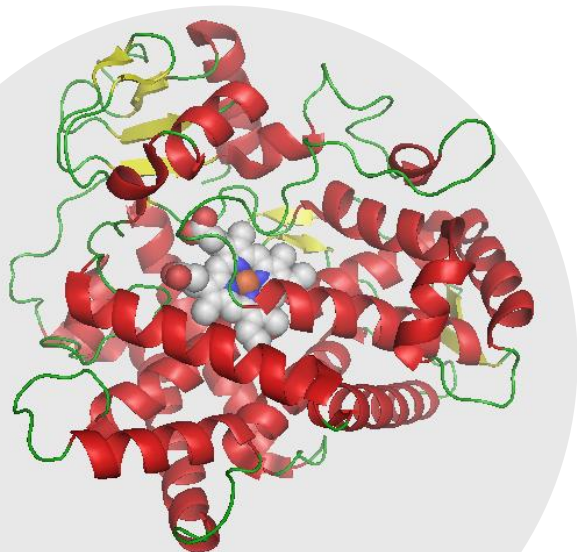
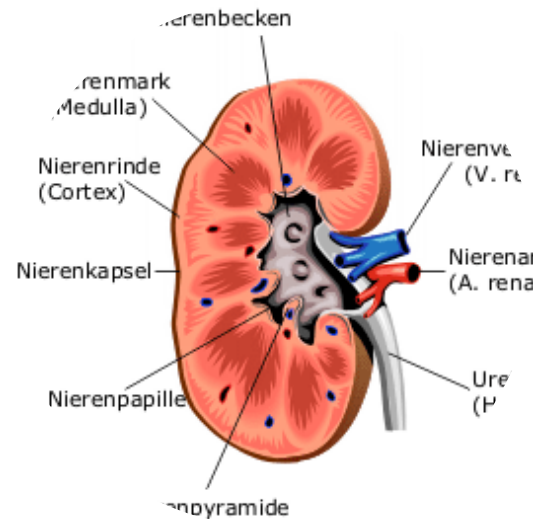


**Tramadol, Codidol, (Oxycodon zum Teil) nicht zu aktiven Metabolit
aktiviert**



Pharmakokinetische Interaktionen

- Beeinträchtigung der Resorption
- Wechselwirkungen mit Transportern (P-Glykoprotein)
- Cytochrom-P-450 Beeinflussung (Inhibition, Induktion, poor/rapid metaboliser, ...)
- Einsatz bei Nierenschäden?



DOSING

Informationen zur Arzneimittel-Anwendung & -Sicherheit

www.dosing.de

Diese Dienstleistung richtet sich ausschließlich an Fachleute aus dem Gesundheitswesen, wie Ärzte, Apotheker oder Pflegepersonal und ist nicht für den klinischen Gebrauch konzipiert. Diese Dienstleistung dient ausschließlich Lehr- und Forschungszwecken.

Diese Dienstleistung wird ausschließlich durch die Universität Heidelberg und damit aus Mitteln des Landes Baden-Württemberg finanziert.

Die Webseite www.dosing.de nimmt keine Werbung an.

[Dosierung bei Niereninsuffizienz](#)

[Medikamentenmanagement bei Hitzewellen](#)

Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli
Abt. Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie
Universitätsklinikum
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Deutschland
Tel.: +49 6221 56 8740
Fax: +49 6221 56 4642

Alle Rechte vorbehalten. Copyright © 1998 - 2019 Abt. Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum Heidelberg. Bitte beachten Sie unseren [Haftungsausschluss \(Disclaimer\)](#).

Letzte Aktualisierung: 27.08.2019



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

[Klinische Pharmakologie &
Pharmakoepidemiologie](#)

[Universitätsklinikum](#)

[D - Heidelberg](#)

[Haftungsausschluss](#)

[Datenschutz](#)

[Impressum](#)



Wir befolgen den [HONcode](#)
Standard für vertrauenswürdige
Gesundheitsinformationen.
Kontrollieren Sie dies hier.

	Niereninsuffizienz	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 Krampfneigung
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	Geringe Dosisanpassung	keine Dosisanpassung
Fentanyl	25%Dosisreduktion	keine Dosisreduktion
Morphin	25-50%Dosisreduktion	Verlängerung des Dosisintervalls
Buprenorphin	keine Dosisanpassung	eventuell Dosisreduktion

NSAR ↔ ASS

NSAR (Ibuprofen, Naproxen, Indometacin) sollten frühestens **30 Min n a c h ASS Gabe**, spätestens 8h v o r der nächsten ASS Gabe gegeben werden!!

sonst **keine** ausreichende
thrombozytenaggregationshemmende
Wirkung von ASS gewährleistet!!!





Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

AkdÄ Drug Safety Mail | 21–2018

07.05.2018

„UAW-News International“: Kann Metamizol die Wirkung von ASS auf die Thrombozytenaggregation behindern? – hinsichtlich klinischer Relevanz und Empfehlungen für die Praxis bleiben Fragen offen

- Pierre SC, et al.: Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. Br J Pharmacol 2007;
- Polzin A, et al.: Dipyron (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2013;
- Polzin A, et al.: Prevention of dipyron (metamizole) induced inhibition of aspirin antiplatelet effects. Thromb Haemost 2015;
- Achilles A, et al.: Analgesic medication with dipyron in patients with coronary artery disease: Relation to MACCE. Int J Cardiol 2017;
- Dannenberg L, et al.: Dipyron comedication in aspirin treated stroke patients impairs outcome. Vascul Pharmacol 2016; 87: 66–69.
- Wilczynski M, et al.: Metamizole and Platelet Inhibition by Aspirin Following On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. J Cardiothorac Vasc Anesth 2017;

Metamizol kann bei gleichzeitiger Anwendung die Wirkung von niedrig dosierter ASS auf die Thrombozytenaggregation vermindern Ein Hinweis auf diese potenzielle Interaktion wurde 2014 in die Fachinformation von Metamizol aufgenommen.

Aus Sicht der AkdA müssen zur potenziellen Interaktion von Metamizol und ASS **dringend weitere klinische Studien** mit größeren Patientenzahlen sowie ggf. pharmakoepidemiologische Untersuchungen durchgeführt werden, damit die klinische Relevanz besser eingeschätzt werden kann.

Momentane Empfehlung:

ASS 100mg soll immer mindestens 30 Minuten vor Metamizol eingenommen werden.

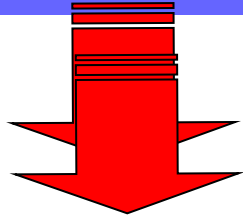
Cytochrom P4503A4

www.kardiolap.ch;

www.medicine.iupui.edu

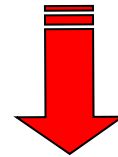
Starke Inhibitoren

**Ketokonazol, Itraconazol
Posaconazol, Clarithromycin
Indinavir, Ritonavir
Aprepitant
Idelalisib, Imatinib,**



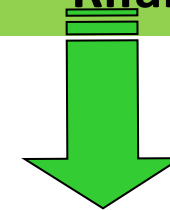
Moderate Inhibitoren

**Voriconazol, Fluconazol
Diltiazem, Verapamil
Ciprofloxazin
Amiodaron, Ibrutinib, Dasatinib
Pomalidomid, Midostaurin**



Induktoren

**Dexamethason
Carbamazepin
Phenytoin
Johanniskraut
Rifampicin**



Substrate von CYP 3A4

**Fentanyl, Methadon, Oxycodon, (Buprenorphin)
Simvastatin, Amlodipin, TKI,...**



Kombination meiden!!

Circulation

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Medical Marijuana, Recreational Cannabis, and Cardiovascular Health

A Scientific Statement From the American Heart Association 2019



Table 1. Summary of Pharmacology and Pharmacokinetics of Phytocannabinoids and Synthetic Prescription Cannabinoids

Cannabinoid	Mechanism of Action	Absorption	Metabolism	Distribution	Elimination
Phytocannabinoids (plant derived)					
CBD	Anandamide uptake inhibitor; TRPV1, TRPV2, TRPA1, GPR55, 5-HT _{1A} , and PPAR γ receptor activation	Inhalation:	Hepatic, via CYP1A1, 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, and 2D6; UGT1A9 and UGT2B7; undergoes hydroxylation	Time dependent, fatty tissues and highly perfused organs such as brain, heart, lung, and liver	Feces and urine; dependent on administration
		Onset: 3–5 min			
		Bioavailability: 11%–45%			t _{1/2} : 18–32 h
		Duration: 2–3 h			
	Inhibits adenosine uptake	Oral:			Preclinical and animal data suggest CBD may be a substrate and inhibitor of P-glycoprotein
	Inhibits FAAH and release of proinflammatory cytokines and expression of transcription factors (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , CCL3, CCL4, NF- κ B)	Onset: hours			
		Bioavailability: 6%–33%			
		Duration: 12–24 h			
	Allosterically modulates other receptors: α 1-adrenoceptors, dopamine D2, GABA $_A$, μ - and δ -opioid receptors	Transdermal: not known			
		Transrectal: not known			
Inhibits calcium, potassium, and sodium channels by noncompetitive antagonism					
Free radical scavenger					

TABLE 4 Medications Affected by Cannabinoids (10,14,63,77)

Mechanism	Cannabinoid Involved	Key Therapy Affected	Anticipated Change in Drug Level
CYP3A4 inhibition	CBD, THC, CBN, SCB	Antiarrhythmic (amiodarone, quinidine, lidocaine)	↑
		Calcium-channel blockers (dihydropyridine + nondihydropyridine)	↑
		Isosorbide dinitrate/mononitrate	↑
		Statins (atorvastatin, lovastatin, simvastatin)	↑
CYP2C9 inhibition	CBD, THC, CBN, SCB	Warfarin	↑
		Statins (rosuvastatin, fluvastatin)	↑
		Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (celecoxib, ibuprofen, naproxen)	↑
CYP2D6 inhibition	CBD, THC, CBN	Beta-blockers (carvedilol, metoprolol)	↑
		Antiarrhythmic (flecainide, mexiletine, propafenone)	↑
CYP1A inhibition/induction	CBD, CBN, SCB	Theophylline, caffeine	Inhibition: ↑ Induction: ↓

↑ = increase; ↓ = decrease; CBD = cannabidiol; CBN = cannabinol; SCB = synthetic cannabinoids; THC = delta-9-tetrahydrocannabinol.

Drug interactions with cannabinoids

Tony Antoniou PhD, Jack Bodkin BScPhm, Joanne M.-W. Ho MD MSc

■ Cite as: *CMAJ* 2020 March 2;192:E206. doi: 10.1503/cmaj.191097

1 Cannabinoid levels can be increased by other medications

Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol are pharmacologically active cannabinoids in marijuana that are metabolized by cytochrome P450 (CYP)3A4; THC is also metabolized by CYP2C9, a liver enzyme.¹ A pharmacokinetic study found that the CYP3A4 inhibitor ketoconazole nearly doubled THC and cannabidiol concentrations,² and similar interactions could occur with other CYP3A4 inhibitors, including macrolides and verapamil, augmenting the psychoactive effects of THC and dose-related adverse effects of cannabidiol (e.g., somnolence, transaminase elevation).^{1,2} CYP2C9 inhibitors such as cotrimoxazole, fluoxetine and amiodarone would also be expected to increase THC exposure and psychoactive effects.³

2 Cannabinoids can affect levels of other drugs

Cannabidiol inhibits CYP2C19, increasing levels of the active metabolite of clobazam threefold.^{1,3} Interactions with other drugs metabolized by CYP2C19 (Appendix 1, available at www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.191097/-/DC1) should be anticipated. Very high international normalized ratio levels and bleeding have been reported with combined use of warfarin and marijuana.³ A case reporting a threefold increase in tacrolimus levels following the addition of cannabidiol shows that CYP3A4/5 inhibition can also occur.⁴

3 Smoking marijuana can increase clearance of some drugs

Smoked marijuana increases the clearance of theophylline 40%.¹ Similar findings would be expected for other drugs metabolized by CYP1A2, such as olanzapine. Increased drug clearance occurs with regular marijuana use (> 2 marijuana cigarettes per week); no effect of occasional use has been reported.

4 Additive effects can occur with other drugs

Additive effects can occur when marijuana is combined with sympathomimetics (e.g., tachycardia, hypertension), central nervous system depressants such as alcohol and opioids (e.g., drowsiness, ataxia), and anticholinergics (e.g., tachycardia, confusion).⁵

References

1. Cox EJ, Maharao N, Patilea-Vrana G, et al. A marijuana-drug interaction primer: precipitants, pharmacology, and pharmacokinetics. *Pharmacol Ther* 2019;201:25-38.
2. Stott C, White L, Wright S, et al. A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of Rifampicin, Ketoconazole, and Omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. *Springerplus* 2013;2:236.
3. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, et al. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:1246-51.
4. Leino AD, Emoto C, Fukuda T, et al. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant* 2019;19:2944-8.
5. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2477-82.

Competing interests: None declared.

This article has been peer reviewed.

Affiliations: Department of Family and Community Medicine (Antoniou), St. Michael's Hospital and University of Toronto; Li Ka Shing Knowledge Institute (Antoniou), St. Michael's Hospital, Toronto, Ont.; Department of Medicine (Bodkin, Ho), McMaster University, Waterloo, Ont.; Grand River Hospital (Bodkin), Kitchener, Ont.; Schlegel Research Institute for Aging (Ho), Waterloo, Ont.

Correspondence to: Tony Antoniou, Tony.Antoniou@unityhealth.to

Diagnose: seit 6 Jahren IPS, Insult vor 2 Jahren, Blutdruckschwankungen, chron.PNP, Schlafstörungen, Demenz (MMSE=23), Inkontinenz, Schluckbeschwerden

Labor: eGFR 45ml/min, Na 128mmol/l; K 4,0mmol/l; Patientendaten: m./73a

Medikation:

Clopidogrel 75mg	1-0-0
Pantoprazol 40mg	1-0-0
Candesartan 8mg	1-0-0
Simvastatin 40mg	0-0-1
Pregabalin 75mg	1-0-1
Duloxetine 30mg	1-0-0
Pramipexol 1,05mg	0-0-1
L-Dopa/Carbi/Entacapon 100/50/200	7.00/11.00/17.00/22.00
Rasagilin 1mg	1-0-0
Trazodon 150mg	0-0-1/3
Quetiapin 50mg	0-0-1
Rivastigmin TTS 9,5mg/24h	
Fentanyl 50mcg/ 24h TTS	alle 3 Tage
Domperidon 10mg	1-0-1
Dexibuprofen 400mg	bei Schmerzen

17 verschiedene AM!!

**Aufnahmegrund:
AZ Verminderung,
Abendliche Verwirrung,
Zunehmende Aggressivität
Rez.Stürze**

**RR: 90/70; 85/70, 95/65
LDL: 87mg/dl**

(Demonstrationsbeispiel einer Multimedikation)

- FDA Medwatch:

www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/viewbroadcasts.cfm

- Online access to suspected side-effect reports

www.adrreports.eu

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW

- www.medis.at

- www.mediq.ch

- www.gesundheit.gv.at (Laborparameter)

- www.torsades.org

- www.arzneimittel-telegramm.de

- www.dosing.de (Anpassung bei Nierenfunktionseinschränkungen)

- www.bfarm.de; www.pei.de/bulletin-sicherheit
- www.priscus.net
- AWMF-online www.uni-duesseldorf.de
- www.medscape.com (gute Artikel und Reviews)
- www.neuro24.de (Nebenwirkungen von Psychopharmaka)
- www.psiac.de
- ISOP: International Society of Pharmacovigilance
www.isoonline.org
- www.medicine.iupui.edu
- Institute for safe medication practices
www.ismp.org
- www.medpathways.info
- **www.ephah.org/health/clinic**

Finde die richtigen Medikamente

Neue Medikation erfassen



Version: 6.0.217 (Release Candidate)



Interaktionen von Medikamenten

Aufgrund von Fortschritten in der Medizin können erstmalig **pharmakokinetische Wechselwirkungen** zwischen mehreren Wirkstoffen modelliert werden. Diese Zusammenhänge sind um ein Vielfaches komplizierter abzubilden als klassische Wechselwirkungen zwischen zwei Wirkstoffen. So wird sich beispielsweise ein einzelner Hemmer eines Abbaufweges anders auf die Konzentration eines Arzneistoffes im Organismus auswirken als die gleichzeitige Verabreichung von zwei oder mehr Hemmern dieses Abbaufweges.

Research project

Personalize drug therapy
using scientific literature
and model predictions



info@epha.health

10

14

Wirkstoffe | Befunde | [Vorgehen](#)

Pharmakologische Bewertung zu
**Clopidogrel, Pantoprazol, Duloxetine,
Fentanyl, Pramipexol, Rasagilin,
Candesartan, Rivastigmin, Domperidon
und Dexibuprofen**

Drucken

Wie ist die Nierenfunktion?

GFR (glomeruläre Filtrationsrate)

Kleiner 15 ml/min

15-30 ml/min

Gibt es auffällige Laborwerte?

Elektrolyte

Ja

Nein

Unbekannt

Entzündungsparameter

Ja

Nein

Unbekannt

Wie ist die QT-Zeit im EKG?

QTc-Zeit

Normal

450 bis 470 ms

Mehr als 470 ms

Unbekannt

Welche Symptome hat der Patient?

Kognitive Symptome

Ja

Nein

Vegetative Symptome

Ja

Nein

Neuromuskuläre Symptome

Ja

Nein

Gastrointestinale Symptome

Ja

Nein

Scores

-87%

Warnhinweise 

Verlängerung der QT-Zeit 

Anticholinerge Effekte 

Serotonerge Effekte 

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

-25%

Dyskinesie

Übelkeit

Erbrechen



Scores	∑ Punkte	Clo	Pan	Dul	Fen	Pra	Ras	Can	Riv	Dom
Serotonerge Effekte ^a	6	∅	∅	++	++	∅	++	∅	∅	∅

Symbol (a): Risiko ab 5 Punkten erhöht. Siehe Text unten zur genauen Bewertung.

Empfehlung: Falls andere Ursachen ausgeschlossen wurden, ist von einem serotonergen Syndrom auszugehen. Die serotonergen Medikamente **Duloxetin**, **Fentanyl** und **Rasagilin** sollten gestoppt werden. Im Regelfall sollte eine Verbesserung der Symptome innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach Absetzen dieser Medikamente eintreten.

Bewertung: Gemäss den Kriterien von Sternbach ist mit 5 Symptomen ein serotonerges Syndrom prinzipiell möglich. Allerdings müssen vor der sicheren Diagnose zunächst nicht medikamentöse Ursachen ausgeschlossen werden. Dazu gehören Infektionen, metabolische Entgleisungen und ein Substanzmissbrauch oder Substanzentzug. Zudem muss ausgeschlossen werden, dass vor Auftreten der Symptome ein Neuroleptikum begonnen oder in der Dosis gesteigert wurde. Gemäss unseren Erkenntnissen erhöhen weder **Clopidogrel**, **Pantoprazol**, **Pramipexol**, **Candesartan**, **Rivastigmin**, **Domperidon** noch **Dexibuprofen** die serotonerge Aktivität.



Anticholinerge Effekte ^

🔗 | 📄 | -0%

Scores	∑ Punkte	Clo	Pan	Dul	Fen	Pra	Ras	Can	Riv	Dom	De
Kiesel & Durán ^b	2	∅	∅	∅	+	∅	∅	∅	∅	+	∅

Symbol (b): Risiko ab 3 Punkten erhöht.

Empfehlung: Insbesondere nach einer Dosiserhöhung und bei Dosierungen im oberen therapeutischen Bereich sollte vorsichtshalber auf anticholinerge Symptome geachtet werden.

Bewertung: **Fentanyl** und **Domperidon** beeinflussen das anticholinerge System nur mild. Das Risiko für ein anticholinerge Syndrom ist bei dieser Medikation eher als gering einzustufen, wenn die Dosierung sich im üblichen Bereich befindet. Gemäss unseren Erkenntnissen erhöhen weder **Clopidogrel**, **Pantoprazol**, **Rasagilin**, **Candesartan**, **Rivastigmin** noch **Dexibuprofen** die anticholinerge Aktivität. Die anticholinergen Effekt von **Duloxetin** und **Pramipexol** sind nicht relevant.

Neurologisch

Asthenie (13.9%): **Fentanyl, Pramipexol**

Verwirrtheit (7.9%): **Fentanyl, Pramipexol**

Amnesie (5%): **Pramipexol**

Ataxia (4.5%): **Rasagilin**

Traumstörung: **Duloxetin**

Parästhesie: **Duloxetin**

Tremor: **Duloxetin**

Intrakranielle Blutung: **Clopidogrel**

Krampfanfall: **Rivastigmin, Fentanyl**

Koma: **Fentanyl**

Meningitis: **Dexibuprofen**

Malignes neuroleptisches Syndrom: **Pramipexol**

Psychisch

Halluzinationen (12.3%): **Fentanyl, Pramipexol**

Depression (6%): **Fentanyl, Rasagilin, Pantoprazol**

Angst (4.5%): **Fentanyl**

Agitation: **Duloxetin**

Suizidalität: **Duloxetin**

Denkstörung: **Pramipexol**

Psychose: **Pramipexol**

Diagnose: seit 6 Jahren IPS, Insult vor 2 Jahren, Blutdruckschwankungen, chron.PNP, Schlafstörungen, Demenz (MMSE=23), Inkontinenz, Schluckbeschwerden

Labor: eGFR 45ml/min, Na 128mmol/l; K 4,0mmol/l; Patientendaten: m./73a

Clopidogrel 75mg	1-0-0
Pantoprazol 40mg	1-0-0 ex
Candesartan 8mg	1-0-0 Pause
Simvastatin 40mg	0-0-1 Atorvastatin 20mg 1-0-0
Pregabalin 75mg	1-0-1. 0-0-1 (Niere!)
*#Duloxetin 30mg	1-0-0
Pramipexol 1,05mg	0-0-1
L-Dopa/Carbi/Entacapon 100/50/200	7.00/11.00/17.00/22.00
*#Rasagilin 1mg	1-0-0
*Trazodon 150mg	0-0-1/3 switsch auf Mirtazapin oder CBD
*#Quetiapin 50mg	0-0-1 Dosisreduktion
Rivastigmin TTS 9,5mg/24h	
*Fentanyl 50mcg/24h ex	Buprenorphin TTS
#Domperidon 10mg	1-0-1
Dexibuprofen 400mg	bei Schmerzen. ex

Aufnahmegrund:
AZ Verminderung,
Abendliche Verwirrung,
Zunehmende Agressivität
Rez.Stürze

RR: 90/70; 85/70, 95/65
LDL: 87mg/dl

*...Gefahr für Serotoninsyndrom
#...QTc-Verlängerung

Vitamin B12, Folsäurestatus?
VitaminD? Osteoporose?

(Demonstrationsbeispiel einer Multimedikation)

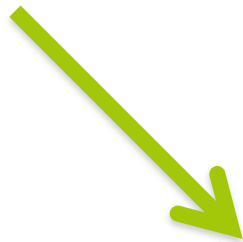
Ziel?



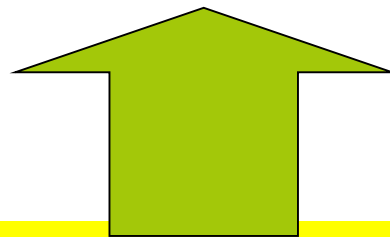
Klinische Erfahrung

EBM

Multidisziplinäre
Zusammenarbeit



Personalisierte Medizin



Denken, Fühlen, Seele des Patienten