



Interaktionen in der Schmerztherapie

Norbert Gießinger

Schmerzzentrum, Universitätsklinikum Erlangen

Definition Medikamentöse Mehrfachtherapie

Polypharmakotherapie

Polypragmasie

Polypharmazie

=

Medikamentöse Mehrfachtherapie

WHO-Definition: > 5 Arzneistoffe/Tag

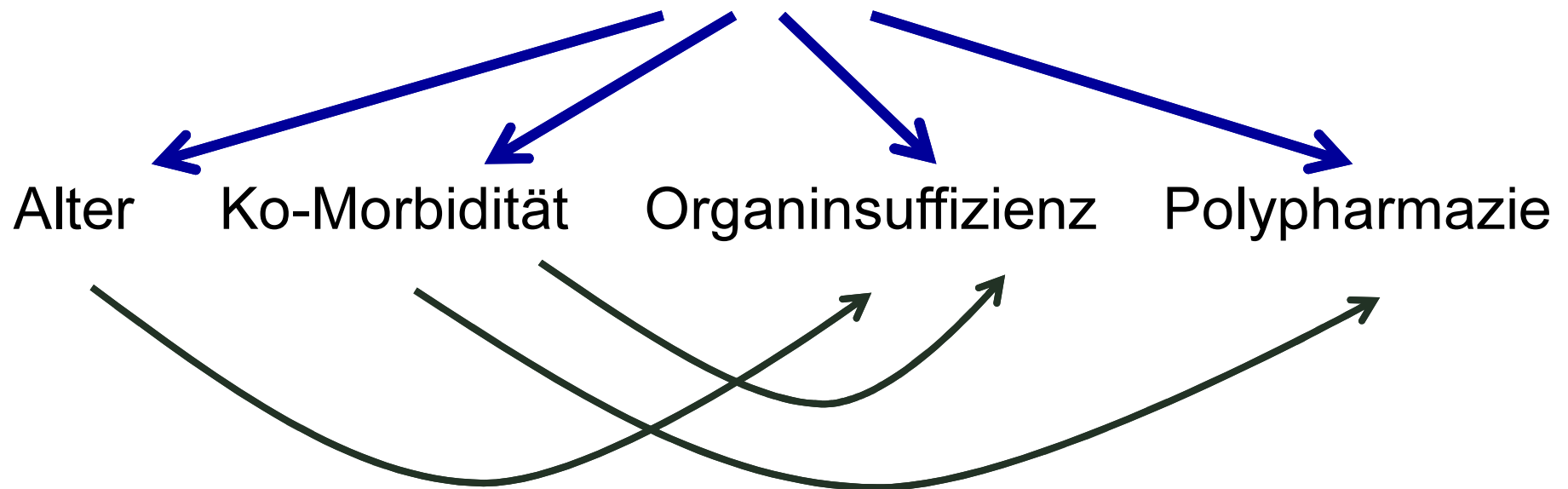
Pat.> 76 J.: ca. 30-50 % der Pat.

erfüllen diese Definition



World Health
Organization

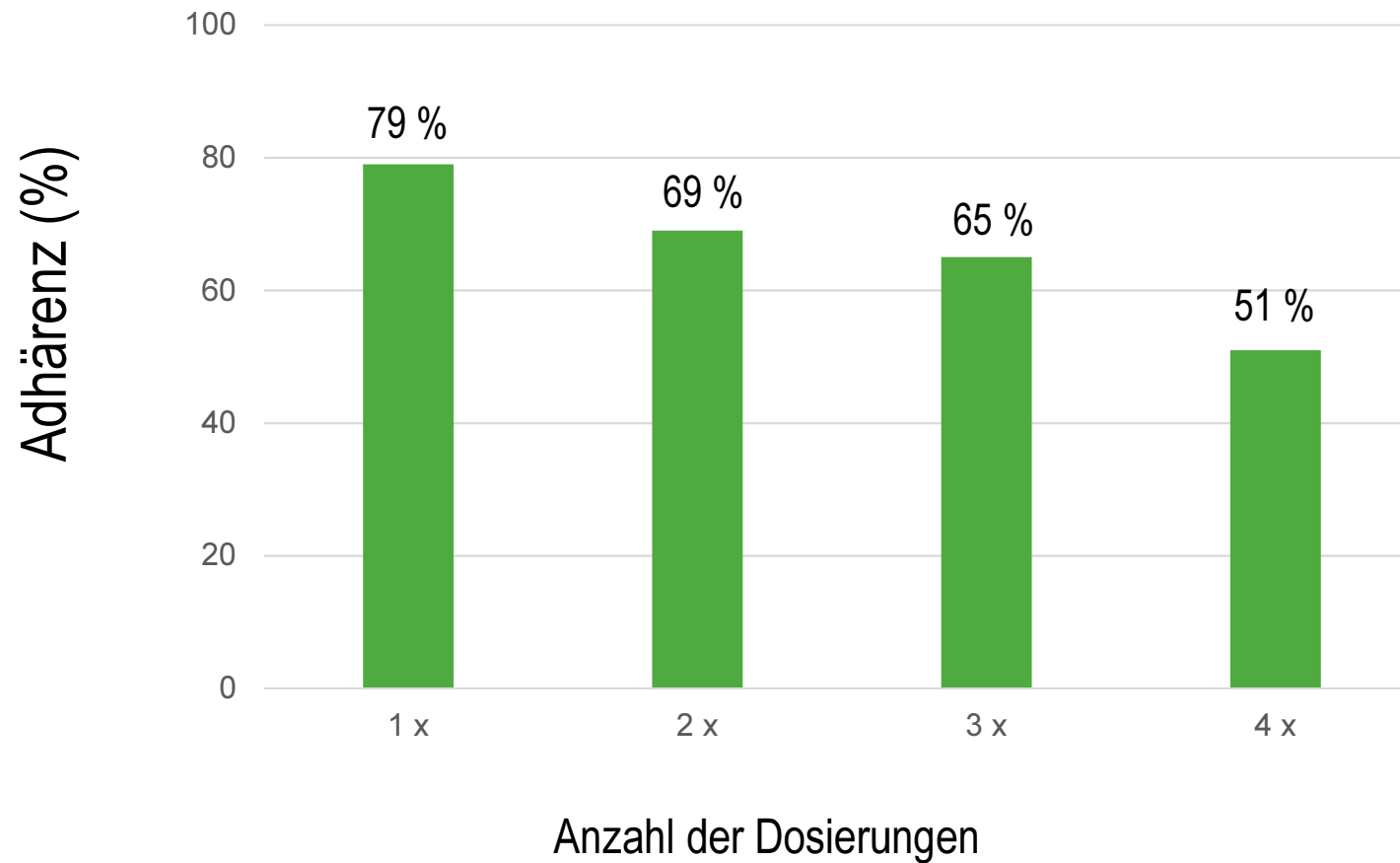
Herausforderungen



Adhärenz

bezeichnet das Ausmaß, in dem das *Verhalten einer Person*, wie z.B. die Medikamenten-Einnahme, mit den mit dem Therapeuten *vereinbarten Empfehlungen übereinstimmt*.

Die Anzahl der Dosierungen korreliert umgekehrt mit der Adhärenz



Polymedikation: Folgen der Leitlinientherapie beim älteren Patienten

Cynthia Boyd et al.: JAMA 2005 Aug 10; 294(6):716-24

Patientenbeispiel:

79 –jährige Frau, Diabetes, Bluthochdruck, Chronische Bronchitis, Osteoporose und Polyarthrit

Therapie nach Leitlinien der Fachgesellschaften:

Einnahme von:

12 Medikamenten in

19 Dosierungen zu

5 verschiedenen Zeitpunkten



Arzneimittelinteraktionen

- Formel für die Berechnung der Interaktionen:

$$(n^2-n)/2$$

- Beispiel:

12 verschiedene Medikamente

$$(144 - 12)/2$$

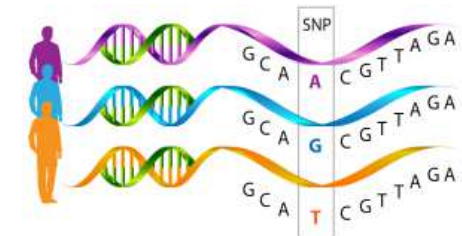
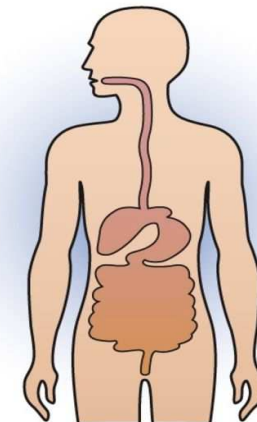
=

66 Interaktionen!



Klassifikation der Interaktionen

- Pharmazeutische Interaktionen
- **Pharmakodynamische Interaktionen**
- **Pharmakokinetische Interaktionen**
 - Resorption
 - Verteilung (z.B. Proteinbindung)
 - Metabolismus (z.B. CYP450)
 - Elimination (z.B. Transporter wie p-Glykoprotein)
- Pharmakogenetische Interaktionen (SNP)





Pharmakodynamische Interaktionen

Definitionen

- **Pharmakodynamik:** Wirkung von Arzneistoffen auf den Körper
- **Pharmakodynamische Interaktionen:**
Wechselwirkungen bei denen sich Pharmaka in ihrer Wirkung unmittelbar beeinflussen, z.B. Verstärkung sedierender Medikamente (synergistisch)
- Häufig durchaus erwünscht:
 - Antiinfektiva (3-fach Kombination)
 - Schmerzmedikamente (z.B. Opioid plus Koanalgetikum)
- Bei einer Wirkabschwächung spricht man von antagonistisch



Pharmakodynamische Interaktionen

Definitionen

- **Pharmakodynamik:** Wirkung von Arzneistoffen auf den Körper

- **Fallbeispiel: Analgetika plus Wärmetherapie**

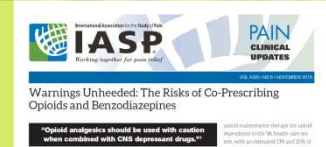
- Patientin 78 Jahre, Rückenschmerzen lat.,
Verordnung eines Fentanylpflasters (25µg/h)

- - abends Heizkissen auf die schmerzende Stelle –
hier war auch das Pflaster!

23 Uhr-Einlieferung ins Krankenhaus: Stark sediert,
enge Pupillen, AF 6!!

Pharmakodynamische Interaktionen

Opioid plus Benzodiazepin



- Kein Ko-Verschreibung, wenn irgendwie möglich
- In USA sind 3 Opioide und ein Benzodiazepin unter den 25 häufigst verschriebenen Medikamenten
- Patienten, die Opioid und "Benzos" Verschreibungen erhalten, haben ein 15 x höheres Todesrisiko als normale Patienten¹.
- Chronische Schmerzpatienten, die an einer Opioidüberdosierung verstarben, erhielten zu 85% zusätzlich Benzodiazepine²



International Association for the Study of Pain
IASP
Working together for pain relief

PAIN
CLINICAL
UPDATES

VOL XXIII • NO 6 • NOVEMBER 2015

Warnings Unheeded: The Risks of Co-Prescribing Opioids and Benzodiazepines

"Opioid analgesics should be used with caution when combined with CNS depressant drugs."¹

Opioid maintenance therapy for opioid dependence in the VA health-care system, with an estimated 13% and 20% of patients receiving benzodiazepines.

¹ Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert AS. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ* 2015;350.

²Gomes T, Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM, Juurlink DN. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. *Arch Intern Med* 2011;171:686–91.

Pharmakodynamische Interaktionen

Patientin 46J: Zustand nach HALLUX-OP



Medikamentenanamnese

- › **Sumatriptan** 100 mg im Migräneanfall – zusätzlich Ibuprofen 600mg; letzter Anfall vor zwei Tagen (Sumatriptan 1 x 100 mg, nach 6 Stunden 2. Dosis)
- › **Sertralin** 100 mg/d 1 -0-1, seit 2 Jahren
- › Erhält wegen sehr starker Schmerzen nach der Hallux-OP

Tramadol ret. Tbl. 100mg 4x/d, zusätzlich 100mg (40 Trpf.) bis 3x/d.

Wegen der starken Schmerzen hat sie **6x40 Trp.** eingenommen.

Pharmakodynamische Interaktionen

Patientin 46 J: Zustand nach HALLUX-OP



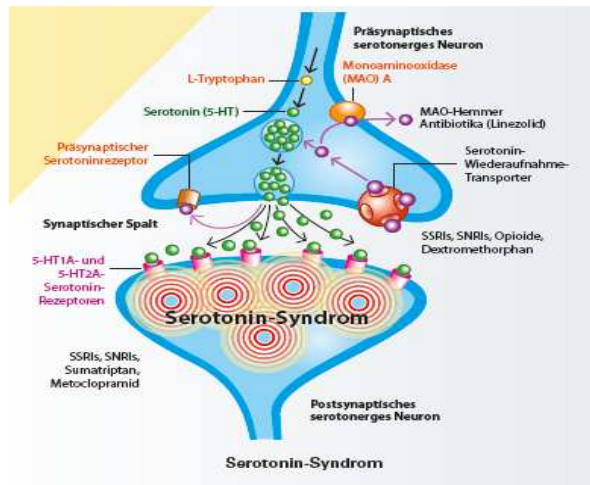
Medikamentenanamnese

- › **Sumatriptan** 100 mg im Migräneanfall – zusätzlich Ibuprofen 600mg; letzter Anfall vor zwei Tagen (Sumatriptan 1 x 100 mg, nach 6 Stunden 2. Dosis)

- › **Nach zwei Tagen entwickelt die Patientin:**
 - Schweißausbrüche, Fieber, Schüttelfrost, Durchfall, Verwirrungszustände

Pharmakodynamische Interaktionen

■ Was könnte die Ursache sein?



■ Serotonin-syndrom



Serotoninsyndrom

Symptome (autonom vegetativ, zentralnervös, neuromuskulär)

- Schweißausbrüche
- Fieber
- Übelkeit, Durchfall
- Schüttelfrost, Zittern
- Blutdruckanstieg
- Verwirrung, Unruhe
- Halluzinationen
- EKG-Veränderungen
- Muskelzuckungen, Tremor, Myoklonie
- Nierenschädigung, Lebertoxizität

Pharmakologische Mechanismen als mögliche Ursachen eines Serotoninsyndroms

Mechanismus

- Steigerung der Serotoninsynthese
- Steigerung der Serotoninfreisetzung

Medikamente

- Tryptophan, 5-Hydroxytrypt.

Therapie:

1. Absetzen der verursachenden Medikamente
2. Benzodiazepine, Betablocker
3. Serotoninantagonisten und Chlorpromazin heben die Wirkung von Serotonin am Rezeptor auf

- Lithium
- CYP2D6-Inhibitoren
- CYP3A4-Inhibitoren

Patienten mit Serotoninsyndrom :
27.5 % nahmen SSRI ein, 0.35% waren tödlich

Boyer et al. The serotonin syndrome. N. Engl. J. Med. 352; 11, 2005



Pharmakodynamische Interaktionen

Fallbeispiel: Georg S., 76 Jahre

Medikamentenanamnese

- **Clopidogrel** 75 mg/d
 - **Pramipexol** ret. 0,52 mg/d
 - **Metamizol** 500 mg bei Bedarf (2-3x/d)
 - **Citalopram 20mg 1- 0 - 0**
-



Fallinfo: Georg S.

Aktuelle Situation

- **Sturz von der Leiter** – Fallhöhe ca. 2 m
- Er kann nur unter **stärksten lumbalen Rückenschmerzen** aufstehen - ist aber **voll orientiert**
- Enkel bringt den Großvater zum Hausarzt



Fallinfo: Georg S.

Georg S. beim Hausarzt

- Schmerzwerte **Rücken: NRS 6 /8**
- Schmerzwerte **Handgelenk und Ellenbogen: NRS 3/6**
- **Hämatom paravertebral** - Bereich TH8 bis L2, weiter zunehmend

Der Hausarzt gab 75mg Diclofenac i.m. und danach 5mg Morphin i.v.

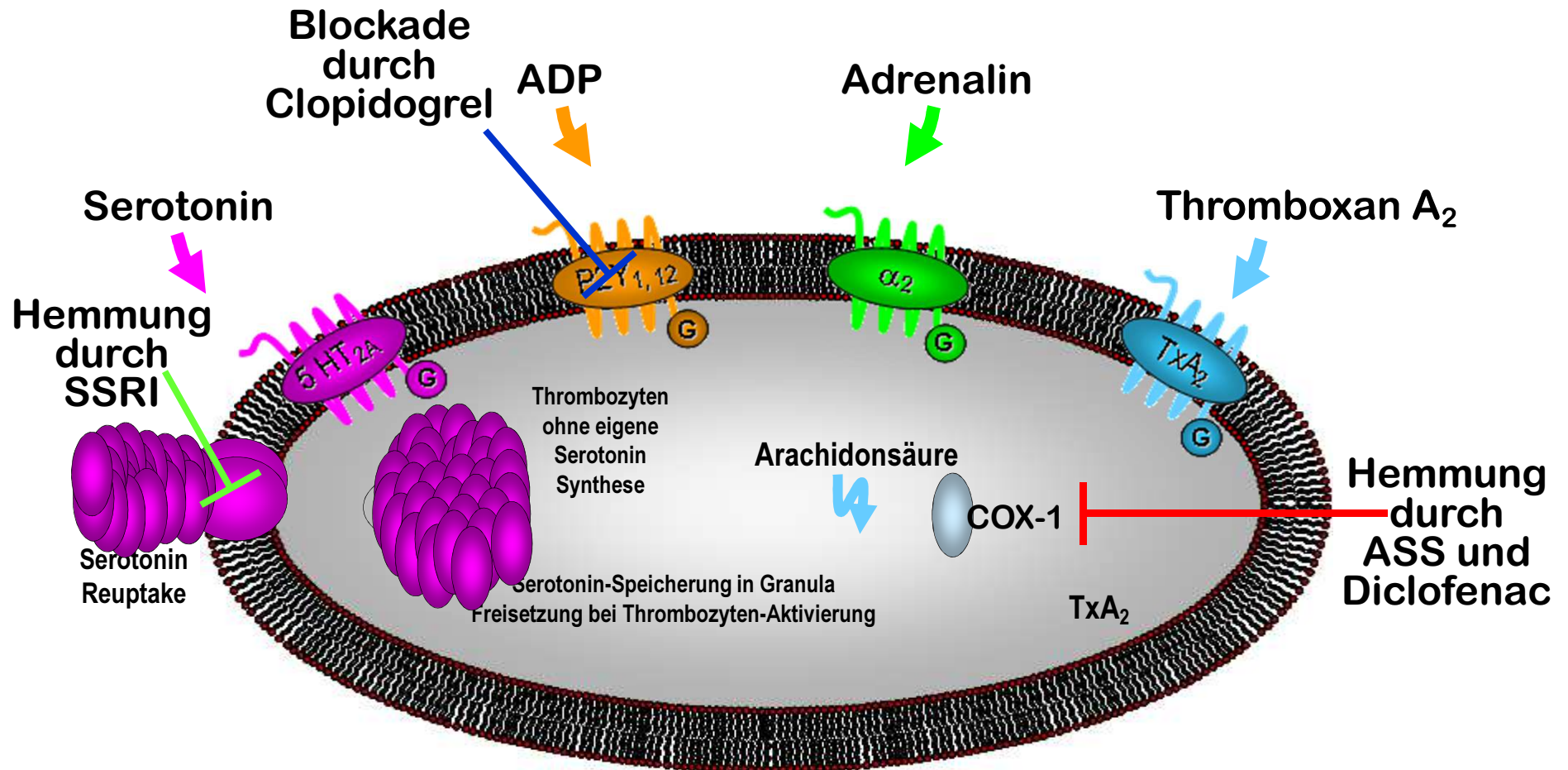


Was ist die größte Gefahr bei dieser Medikamenten – Kombination?

Clopidogrel	75 mg/d
Pramipexol ret.	0,52 mg/d
Metamizol	500 mg bei Bedarf (2-3 x/d)
Citalopram	20 mg 1-0-0
Diclofenac	75 mg
Morphin	5 mg

■ **Blutungsgefahr**

Thrombozyten-Funktion: Beeinflussung durch SSRI, Clopidogrel, COX1-Hemmer



Blutungsrisiko von Antidepressiva

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

Pharmakodynamische Interaktionen

TABELLE 1

Beispiele typischer additiver und antagonistischer pharmakodynamischer Interaktionen

Substanz I	Substanz II	Möglicher Effekt
Additive Interaktionen		
NSAID	SSRI, Phenprocoumon	erhöhte Blutungsgefahr
NSAID	Glukokortikoide	erhöhte Magenblutungsgefahr
ACE-Hemmer	Spironolacton, Amilorid	Hyperkaliämie
SSRI	Triptane	Serotoninsyndrom
Trizyklische Antidepressiva	Niederpotente Neuroleptika	Verstärkung anticholinergereffekte
Chinolone	Makrolide, Citalopram	QT-Zeitverlängerung, Torsade de pointes
Antagonistische Interaktionen		
ASS	Ibuprofen	Wirkungsabschwächung
ACE-Hemmer	NSAID	Wirkungsabschwächung
Levodopa	klassische Neuroleptika	Wirkungsabschwächung
Phenprocoumon	Vitamin K	Wirkungsabschwächung

SSRI, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; NSAID, nichtsteroidale Antiphlogistika

Cascorbi, Ingolf

Arzneimittelinteraktionen: Prinzipien, Beispiele und klinische Folgen

Dtsch Arztebl Int 2012; 109(33-34): 546-55; DOI: 10.3238/arztebl.2012.0546

Pharmakodynamische Interaktionen Ibuprofen und ASS

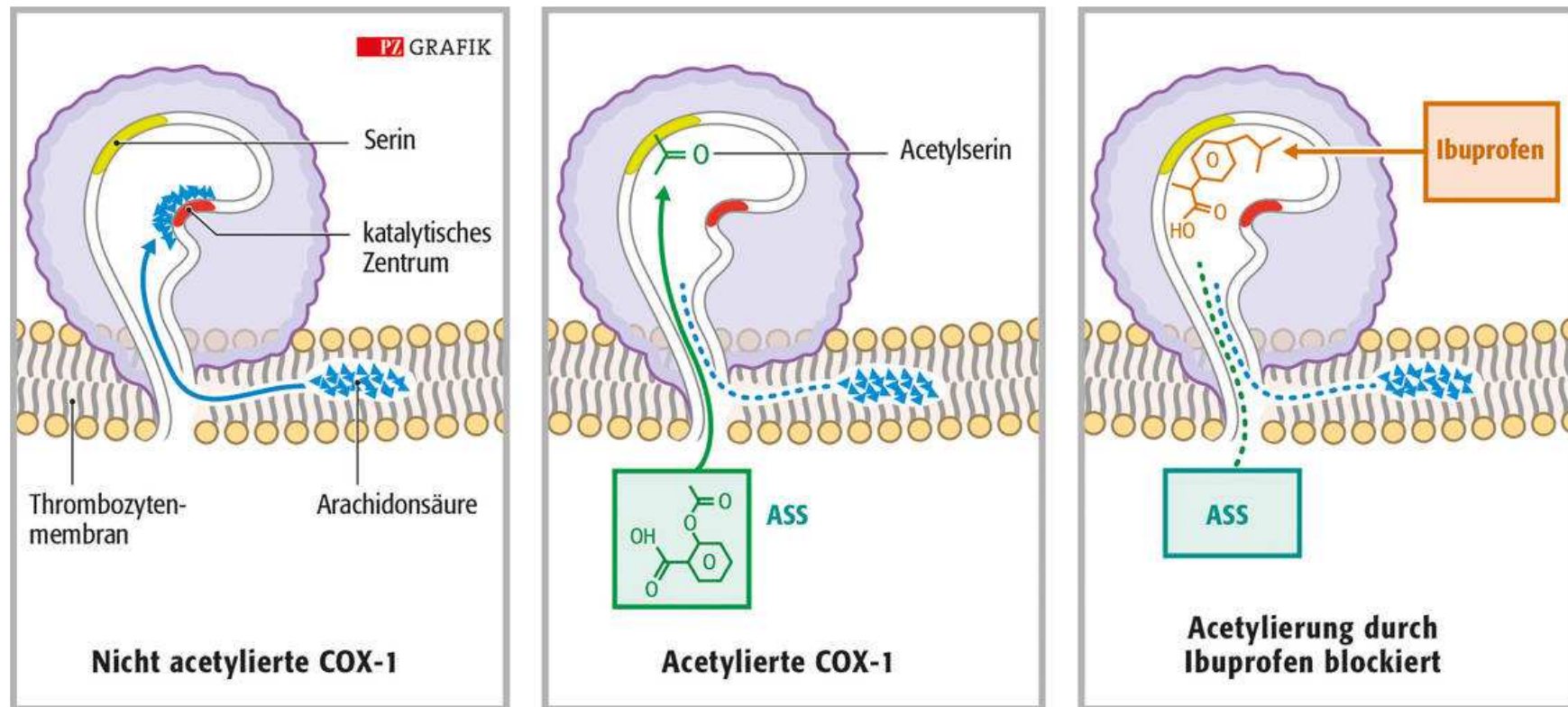


Abbildung 1: Thrombozytenaggregationshemmung durch ASS und Wechselwirkung mit Ibuprofen
Foto: Stephan Spitzer



Pharmakodynamische Interaktionen Metamizol und ASS

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: „UAW-News International“

Kann Metamizol die Wirkung von ASS auf die Thrombozytenaggregation behindern? –
hinsichtlich klinischer Relevanz und Empfehlungen für die Praxis bleiben Fragen offen

....Wenn ein Patient Metamizol und ASS 100 gleichzeitig anwendet, sollte ASS immer mindestens 30 Minuten vor Metamizol eingenommen werden. Es ist jedoch unklar, ob und wie weit ein solches Vorgehen potenzielle Interaktionen bei einer längerfristigen Einnahme verhindern kann.

Pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen: Opioid-Analgetika

Analgetikum	Arzneimittel 2	Resultat	Empfehlung
Opioid	Benzodiazepin	Wirkverstärkung, insbes. Atem- depression	Cave
Opioid	Nicht-Opioid	Synergistisch, wenn indiziert	
Opioid (für Oxycodon beschrieben)	Pregabalin	Beeinträcht. der kogn. und grob- motor. Fkt. mgl.	Aufklärung
Opioid (WHO III)	Tilidin/Naloxon	Unsinnige Kombination	obsolet
Tramadol	SSRI	Serotoninsyndrom	anderes Analgetikum
Methadon	Amiodaron, Procainamid, Terfenadin	QT-Zeit- Verlängerung	Keine Kombination



Zusammenfassung Teil I

- Leitlinientherapie kritisch hinterfragen
- Opioid-Schmerzpflaster nicht versehentlich erwärmen (Heizkissen, Fön, Sauna, Fango etc.)
- Die Kombination von Opioiden und Benzodiazepinen nur, wenn unbedingt notwendig
- Die Kombination von Antidepressiva und Tramadol kann ein Serotoninsyndrom bedingen
- Antidepressiva (SSRI) plus NSAR können die Blutungsneigung erheblich erhöhen

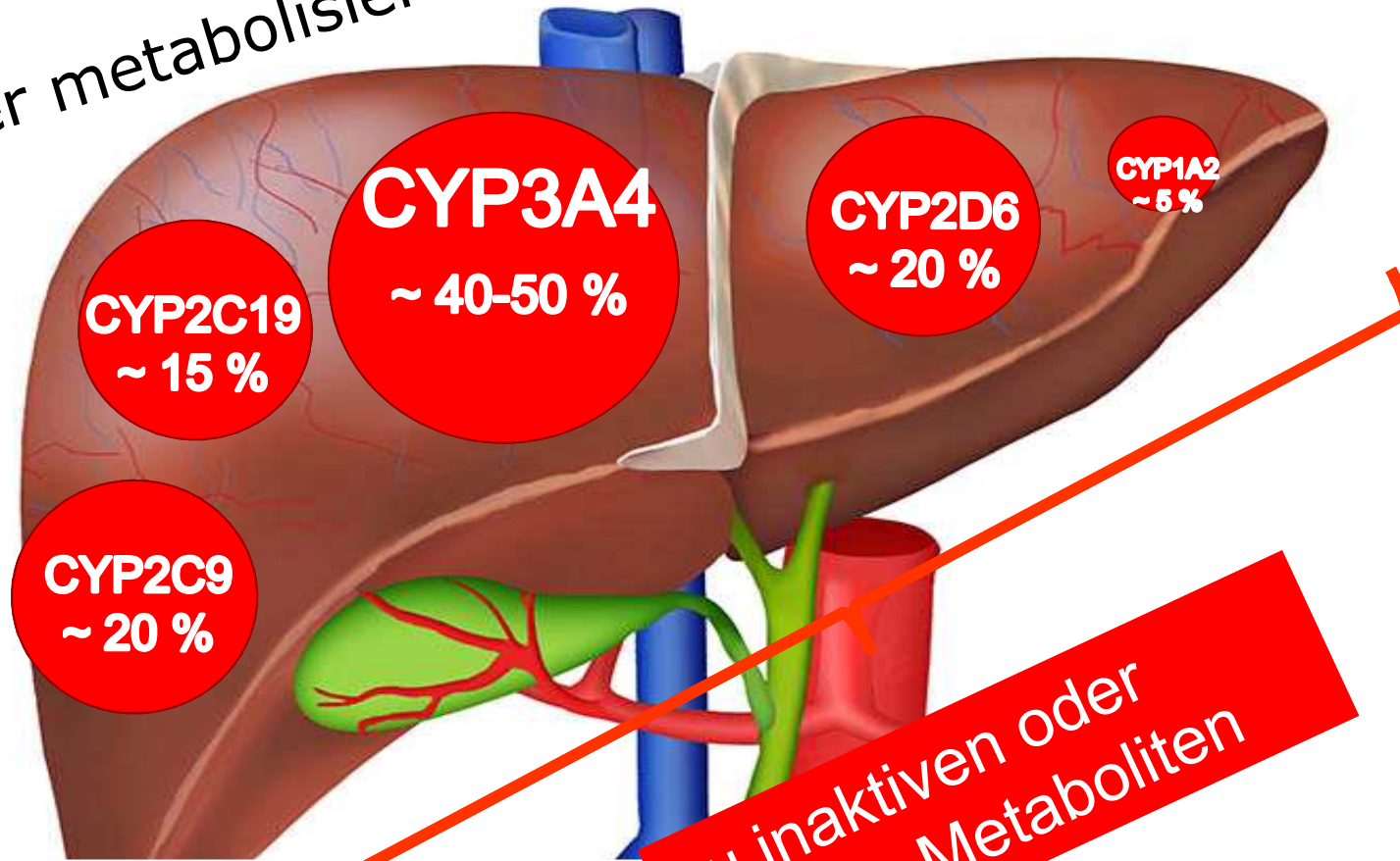
Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik

Einflussfaktoren	Beispiele
Genetik	Polymorphismen, CYP450
Alter	Renale Elimination
Geschlecht	Hormonale Einflüsse
Gewicht	Verteilung/Fett
Allgemeinzustand	Temperatur, Proteine
Physiologische Zustände	Zirkadiane Rhythmen
Leberfunktion	Metabolismus
Dosierung	Kumulation
Administration	Oral, parenteral
Diät, Komedikation	Antazida

Pharmakokinetische Interaktionen

Die wichtigsten CYP Enzyme zur Metabolisierung

in % der metabolisierten Arzneistoffe



zu inaktiven oder
aktiven Metaboliten

Wichtige Substrate von CYP- Enzymen (Auswahl)

Diese Isoenzyme metabolisieren folgende Arzneimittel

1A2

- *Amitriptylin*
- *Naproxen*
- *Duloxetin*
- Clozapin
- Estradiol
- Haloperidol
- Olanzapin
- Propranolol
- Theophyllin
- Verapamil
- *Zolmitriptan*
- *Paracetamol*

2C9

- *Diclofenac*
- *Ibuprofen*
- *Lornoxicam*
- *Meloxicam*
- *Piroxicam*
- *Naproxen*
- *Celecoxib*
- *Amitriptylin*
- Glibenclamid
- Phenprocoumon
- Fluoxetin
- Tamoxifen

2C19

Omeprazol u. a.
PPIs

- *Amitriptylin*
- Citalopram
- *Imipramin*
- *Indomethacin*
- Clopidogrel
- Cyclophosph.
- Nelfinavir
- Propranolol
- Diazepam
- Progesteron

2D6

Tamoxifen!

- *Codein*
- *Duloxetin*
- *Venlafaxin*
- *Oxycodon*
- *Tramadol*
- *Dextromethorph.*
- *Amitriptylin*
- *Desipramin*
- *Imipramin*
- Fluoxetin
- Paroxetin

3A4,5,7

- *Alfentanil*
- *Fentanyl*
- *Methadon*
- Sildenafil
- Sunitinib
- Tamoxifen
- Estradiol
- Progesteron
- Testosteron
- Simvastatin**
- Atorvastatin**
- Clarithromycin
- Erythromycin

Wichtige Inhibitoren von CYP- Enzymen (Auswahl)

Diese Arzneimittel hemmen folgende Isoenzyme

1A2	2C9	2C19	2D6	3A4,5,7
Ciprofloxacin	Amiodaron	Fluoxetin	Bupropion	Grapefruitsaft
Fluvoxamin	Fluconazol	Fluvoxamin	Duloxetin	Clarithromycin
Cimetidin	Isoniazid	Lansoprazol	Fluoxetin	Erythromycin
Norfloxacin	Phenylbutazon	Omeprazol	Paroxetin	
Nicht: Levofloxacin		Indomethacin	Amiodaron	Diltiazem
		Oxcarbazepin	Cimetidin	Verapamil
			Doxepin	
			Haloperidol	Fluconazol
			Methadon	Itrconazol
			Ritonavir	
			Celecoxib	Indinavir
			Citalopram	Nelfinavir
			Escitalopram	Ritonavir

**rot:
starke Inhibitoren**

Wichtige Induktoren von CYP- Enzymen (Auswahl)

1A2

Broccoli
Rosenkohl
Tabak!
Omeprazol

2C9

Rifampicin

2C19

Carbamazepin
Prednison
Rifampicin

2D6

Dexamethason
Rifampicin

3A4,5,7

Efavirenz
Nevirapin
Carbamazepin
Oxcarbazepin
Barbiturate
Glucocorticoide
Rifampicin
Johanniskraut
Phenytoin
Troglitazon



Interaktionsbeispiel

Patientin nach Mamma-Ca, Ö-r +, 46 Jahre

- Anamnese: leichte **Rückenschmerzen**, jetzt zunehmend **Nervenschmerzen** und Zeichen einer mittelgradigen **depressiven Episode**
- Onkologische Nachsorge sonst unauffällig
- Derzeitige Therapie: **Tamoxifen**
- Wegen der Rückenschmerzen erhält die Patientin: **Celecoxib 200 mg/d**
- Wegen der Depression und der Nervenschmerzen **Duloxetin 90 mg/d**

Wo ist das Problem?

Problem 1: Tamoxifen ist ein Prodrug

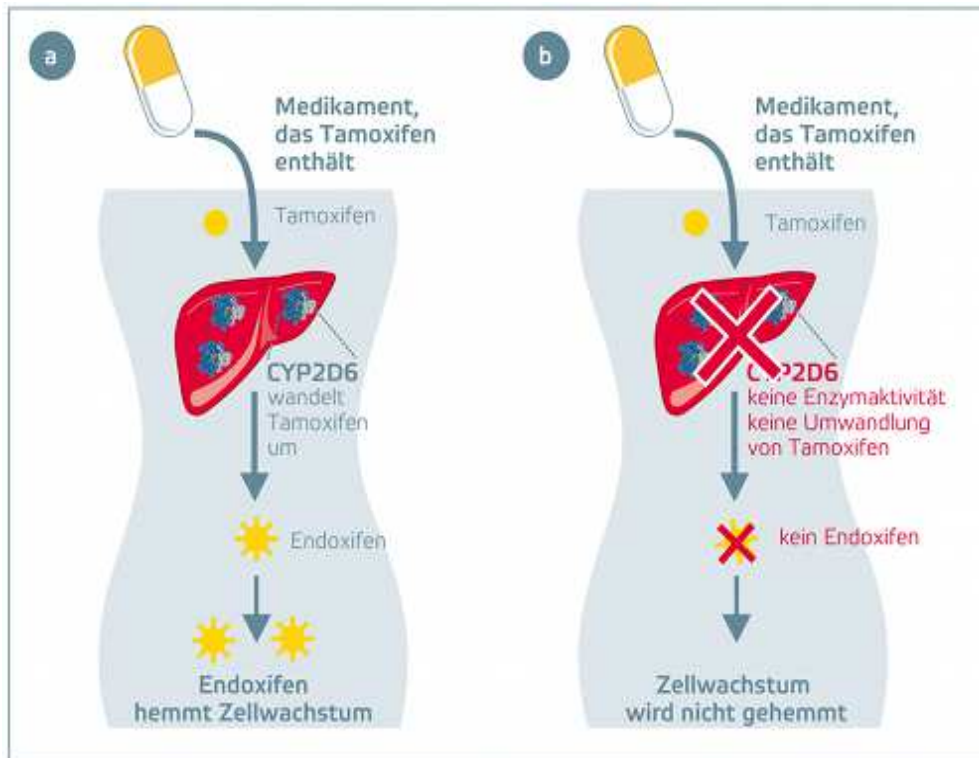
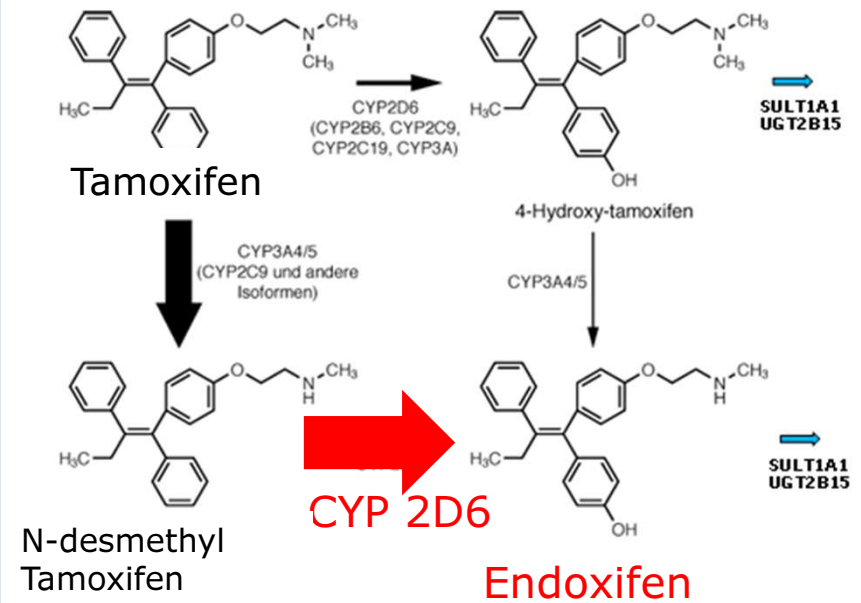


Abb. 1: Verstoffwechslung von Tamoxifen durch CYP2D6

Zur Behandlung von Mammakarzinomen wird Tamoxifen eingesetzt.

- a** Das Enzym CYP2D6 wandelt den Wirkstoff Tamoxifen in Endoxifen um. Endoxifen hemmt dann das Zellwachstum von Mammakarzinomen.
- b** Besitzt CYP2D6 durch eine Variante im *CYP2D6*-Gen keine Enzymaktivität wird Tamoxifen nicht in Endoxifen umgewandelt. Somit wird auch das Zellwachstum von Mammakarzinomen nicht gehemmt.



Problem 2: Celecoxib und Duloxetin sind CYP-2D6 Hemmer – damit keine Tamoxifenwirkung

Diese Arzneimittel hemmen folgende Isoenzyme

1A2	2C9	2C19	2D6	3A4,5,7
<p>Ciprofloxacin</p> <p>Fluvoxamin</p> <p>Cimetidin</p> <p>Norfloxacin</p> <p>Nicht: Levofloxacin</p>	<p>Die besseren Alternativen wären:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ibuprofen (2C9 Substrat) – Mirtazapin (2C19 Substrat) 			<p>Grapefruitsaft</p> <p>Clarithromycin</p> <p>Erythromycin</p> <p>Diltiazem</p> <p>Verapamil</p> <p>Fluconazol</p> <p>Indinavir</p> <p>Nelfinavir</p> <p>Ritonavir</p> <p>Itraconazol</p> <p>Nicht: Azithromycin</p>
		Oxcarbazepin	<p>Cimetidin</p> <p>Doxepin</p> <p>Haloperidol</p> <p>Methadon</p> <p>Ritonavir</p> <p>Celecoxib</p> <p>Citalopram</p> <p>Escitalopram</p>	
<p>rot: starke Inhibitoren</p>				



Klug entscheiden: No-Gos bei Medikamentenkombis

Dtsch Arztebl 2021; 118(12): S. 530-532

Negativempfehlungen (DGIM, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin)

1. Eine Kombinationstherapie von **Citalopram/Escitalopram und Makroliden** soll nicht durchgeführt werden: Dosisabhängige Verlängerung des QTc-Intervalls, Gefahr von ventrikulären Tachykardien, Torsade-de-pointes-Tachykardien und plötzlichem Herztod.
 2. ACE-Hemmer und Sartane sollen nicht miteinander oder mit Renin-Inhibitoren kombiniert werden.
 3. Unter einer Kombinationstherapie von **Diuretika und RAS-Blockern sollen NSAR** wegen des erhöhten Risikos für ein ANV nicht eingesetzt werden. Besonders riskant ist die Dreifachkombination von RAS-blockierenden Arzneimitteln, NSAR und Diuretika (engl. „triple whammy“). Hierunter verdoppelt sich das absolute Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens gegenüber der Zweifachkombination nochmals (NNH 1 : 158).
 4. Bestimmte **Opioide (Oxycodon, Fentanyl, Tramadol)** sollen nicht mit **Clarithromycin** und anderen Hemmern von Cytochrom 3A4 kombiniert werden. Starke Inhibitoren dieses Isoenzym können die Opioidblutspiegel klinisch relevant erhöhen bis hin zu bedrohlichen Intoxikationen mit schwerer Atemdepression, Delir und Myokloni.
 5. Rifampicin interagiert mit vielen Medikamenten. Es soll vor allem nicht gleichzeitig mit NOAKs verabreicht werden.
 6. Die Kombination aus **NSAR** und systemisch wirksamen **Glukokortikoiden** soll **nicht ohne PPI-Schutz** erfolgen.
-

Pharmakokinetische Interaktionen: P-Glykoprotein

Cascorbi, Ingolf: **Arzneimittelinteraktionen: Prinzipien, Beispiele und klinische Folgen**

Dtsch Arztebl Int 2012; 109(33-34): 546-55; DOI: 10.3238/arztebl.2012.0546

TABELLE 2

**Beispiel für Wechselwirkungen auf der Ebene der intestinalen Resorption:
Auswahl relevanter Substrate, Induktoren und Inhibitoren von P-Glykoprotein
(ABCB1)**

Gruppe	Wirkstoffe
Substrate	
Opioide	Loperamid, Morphin
Antihypertonika	Aliskiren, Carvedilol
Antikoaganzien	Dabigatran
Herzglykoside	Digoxin
Immunsuppressiva	Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus
Proteaseinhibitoren	Indinavir, Saquinavir
Statine	Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin
Tumorthapeutika	Paclitaxel, Anthracycline, Vinca-Alkaloide, Etoposid, Imatinib
Induktoren	
Antikonvulsiva	Carbamazepin (weniger Oxcarbazepin), Phenytoin, Phenobarbital, Primidon
Tuberkulostatika	Rifampicin
HIV-Therapeutika	Efavirenz
Johanniskrautextrakt	Hyperforin
Inhibitoren	
Antimykotika	Itraconazol, Ketoconazol
Kalziumkanalblocker	Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, besonders Verapamil
Makrolid-Antibiotika	Erythromycin, Clarithromycin, nicht Azithromycin
HIV-Proteaseinhibitoren	Indinavir, Nelfinavir, besonders Ritonavir, Saquinavir
Immunsuppressiva	Ciclosporin
Antiarrhythmika	Amiodaron, Chinidin, Propafenon

Tab. 1 Exemplarisch ausgewählte webbasierte EDV-Programme zur Prüfung möglicher Arzneimittelinteraktionen (Stand: Februar 2020)

Internetadresse	Besonderheiten
www.drugs.com/drug_interactions.php	online, kostenfrei
https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker	online, kostenfrei
https://crediblemeds.org	Fokus auf QT-Zeit
www.ifap.de/app-arznei-aktuell/	App, Interaktionscheck-Tool kostenpflichtig
www.epocrates.com	App, Grundversion kostenfrei
https://apps.apple.com/us/app/forta/id1280597173	App, Fokus auf Altersmedizin
http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table	Übersicht CYP-450-Substrate
www.kik-service.de	kostenpflichtig
www.stabilis.org	kostenfrei, umfangreich
www.drugbank.ca	kostenfrei