

Diplomarbeit

**WICHTIGE WECHSELWIRKUNGEN IN DER
SCHMERZTHERAPIE NACH DEM WHO
STUFENSHEMA**

“Expect the unexpected, think the unthinkable.“

eingereicht von

Simone Leustik

0112184

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler

Graz, am 29.Juli 2009

Simone Leustik

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 29. Juli 2009

Simone Leustik

Danke schön!

Ich möchte mich recht herzlich bei all den Personen bedanken, die mich während meines Studiums begleitet und unterstützt haben.

Besonders bedanke ich mich bei Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler für die nachhaltige Betreuung meiner Diplomarbeit. Es war mir eine große Ehre mit ihm zusammenarbeiten zu dürfen.

Bei meinen lieben Freunden Hannes, Johannes, Christian, Susi und Sigi, die immer ein offenes Ohr für mich hatten, mir mit Rat und Tat während meines Studiums zur Seite standen, bedanke ich mich tausendmal.

Mein größter Dank gilt aber meiner Familie - meinen Eltern Erika und Dieter Leustik und meinen Brüdern Martin und Philipp Leustik. Ohne ihre großartige emotionale, tatkräftige und finanzielle Unterstützung wäre mir diese Ausbildung nicht möglich gewesen.

Zusammenfassung

Schmerzmedikamente gehören zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten weltweit. Besonders ältere und chronisch kranke Menschen nehmen neben ihren Analgetika oft noch weitere Arzneistoffe ein. Jedoch steigt mit der Anzahl an gleichzeitig eingenommenen Medikamenten auch das Risiko für Arzneimittelinteraktionen.

Eine umfassende Literaturrecherche zum Thema "Wichtige Wechselwirkungen in der Schmerztherapie nach dem WHO Stufenschema" wurde im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass es sich bei den Interaktionsmechanismen vor allem um pharmakokinetische Interaktionen wie Beeinflussung der Resorption, Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung, Hemmung oder Induktion von Cytochrom P450 Enzymen und Beeinflussung der Elimination handelt. Es zeigten sich jedoch auch einige Wechselwirkungen pharmakodynamischer Art, die entweder synergistische, additive oder antagonistische Effekte auf die Wirkung der Analgetika haben.

Die Kombination von NSAR mit Antihypertensiva, Vitamin K-Antagonisten, Lithium, Methotrexat, Cholestyramin, Cortikosteroiden, Antazida, low-dose ASS, SSRI, Enzyminduktoren und Enzymhemmern kann zu Arzneimittelinteraktionen führen. Die Wirkstoffgruppe der Coxibe neigt zu Wechselwirkungen mit Vitamin K-Antagonisten, Lithium, Enzymhemmern und Enzyminduktoren. Paracetamol kann zum Beispiel mit Warfarin, 5HT₃-Rezeptorantagonisten, Antihypertensiva, Cholestyramin und Enzyminduktoren interagieren. Die Pyrazol-Derivate zeigen unter anderem Wechselwirkungen mit Propranolol, Enzyminduktoren und Enzymhemmern.

Bei der Komedikation von Opioid-Analgetika und anderen ebenfalls ZNS-dämpfenden Wirkstoffen wie Benzodiazepinen, Barbituraten, Antidepressiva oder Phenothiazinen kann es zur Zunahme der opioid-induzierten Nebenwirkungen kommen. Induktoren der verschiedenen CYP-Enzyme verkürzen die analgetische Wirksamkeit von Opioiden. Im Gegensatz dazu kann es durch Hemmer der CYP-Enzyme zur Zunahme der Opioidnebenwirkungen kommen. Tramadol kann neben Warfarin mit 5HT₃-Rezeptorantagonisten interagieren. Die Anwendung einiger Opioiden mit Antidepressiva kann zur Ausbildung eines lebensbedrohlichen Serotoninsyndroms führen.

Um Arzneimittelinteraktionen vermeiden zu können, ist die genaue Kenntnis der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der gemeinsam angewendeten Arzneistoffe unumgänglich.

Abstract

Analgesics are among the most commonly used drugs in the world. Especially elderly and chronically ill patients often consume different drugs in combination with analgesics. Yet the risk for drug interactions is increasing with the number of pharmaceuticals consumed simultaneously.

A comprehensive literature research with the topic “Important Interactions in Pain Therapy following the WHO Pain Ladder” was conducted for this diploma thesis.

The results show that the mechanisms of interactions are mainly of pharmacokinetic nature, for example the interference with resorption, competition for plasma protein binding, induction or inhibition of Cytochrome P450 enzymes and modification of elimination. Some interactions were also characterized as pharmacodynamic and had either synergistic, additive or antagonistic influence on the effects of analgesics.

The combination of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) with antihypertensive drugs, vitamin K-antagonists, lithium, methotrexate, cholestyramine, corticosteroids, antacids, low dose acetylsalicylic acid (ASS), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and enzyme activators and inhibitors may lead to drug interactions.

COX 2-inhibitors for instance tend to interact with vitamin K-antagonists, lithium and enzyme activators and inhibitors. Paracetamol is able to interact with warfarin, 5-HT₃ receptor antagonists, antihypertensive drugs, cholestyramine and enzyme activators. Pyrazole derivatives may exhibit interactions with propranolol and enzyme activators and inhibitors. In combinational treatment of opioid analgesics together with other CNS dampening drugs like benzodiazepines, barbiturates, antidepressants or phenothiazine an increase of the opioid-induced side effects may occur. The analgesic effect of opioid drugs is shortened by activators of the different Cytochrome P450 isoenzymes. In contrast to this the opioid-induced side effects are increased through CYP-enzyme inhibitors. Tramadol is interacting with Warfarin as well as with 5-HT₃ receptor antagonists. The combination of certain opioid drugs with antidepressants may lead to a life threatening serotonin syndrome.

The specific knowledge of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of pharmaceutical products used in combination is essential for the prevention of adverse drug interactions.

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	SCHMERZTHERAPIE NACH DEM WHO STUFENSHEMA	1
1.2	DEFINITION INTERAKTIONEN VON MEDIKAMENTEN	1
1.3	HÄUFIGKEIT VON ARZNEIMITTELINTERAKTIONEN	2
1.4	ENTSTEHUNGSMECHANISMEN VON INTERAKTIONEN	2
1.4.1	ARZNEIMITTELEIGENSCHAFTEN, DIE HÄUFIG ZU INTERAKTIONEN FÜHREN KÖNNEN	2
1.4.2	PHARMAZEUTISCHE INTERAKTIONEN	3
1.4.3	PHARMAKODYNAMISCHE INTERAKTIONEN	3
1.4.3.1	Wechselwirkungen durch Konkurrenz an Rezeptoren	3
1.4.4	PHARMAKOKINETISCHE INTERAKTIONEN	4
1.4.4.1	Interaktionen beim Transport durch intrakorporale Membranen	5
1.4.4.2	Interaktionen bei der Resorption von Arzneistoffen	6
1.4.4.3	Interaktionen bei der Verteilung der Arzneistoffe im Körper	8
1.4.4.4	Interaktionen bei der Biotransformation	9
1.4.4.5	Interaktionen bei der Elimination	11
1.5	INTERAKTIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VON VERSCHIEDENEN ERKRANKUNGEN	13
1.5.1	LEBERERKRANKUNGEN	13
1.5.2	NIERENERKRANKUNGEN	13
1.5.3	ERKRANKUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS	14
1.6	INTERAKTIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM LEBENSALTER	14
1.6.1	BESONDERE INTERAKTIONSMCHANISMEN IM KINDESALTER	14
1.6.2	BESONDERE INTERAKTIONSMCHANISMEN IM HÖHEREN ALTER	15
1.7	INTERAKTIONEN UND DER EINFLUSS VON GENETISCHEN FAKTOREN	16
2	<u>METHODE UND MATERIAL</u>	18
3	<u>ERGEBNISSE</u>	19
3.1	NICHT-OPIOID-ANALGETIKA - SCHMERZMEDIKAMENTE DER STUFE 1 DES WHO STUFENSCHMAS UND DEREN WECHSELWIRKUNGEN	19
3.1.1	NSAR - NICHTSTEROIDALE ANTIPHLOGISTIKA	19
3.1.1.1	Acetylsalicylsäure (ASS)	19
3.1.1.2	Ibuprofen	23
3.1.1.3	Flurbiprofen	26
3.1.1.4	Ketoprofen	28
3.1.1.5	Naproxen	30
3.1.1.6	Indometacin und Acemetacin	33
3.1.1.7	Diclofenac	35
3.1.1.8	Piroxicam	38
3.1.1.9	Lornoxicam	41
3.1.1.10	Meloxicam	43
3.1.1.11	Mefenaminsäure	45
3.1.1.12	Celecoxib	47
3.1.1.13	Etoricoxib	50
3.1.1.14	Parecoxib	52
3.1.2	NICHT SAURE ANTIPYRETISCHE ANALGETIKA	54
3.1.2.1	Paracetamol	54
3.1.3	PYRAZOL-DERIVATE	59
3.1.3.1	Metamizol	59
3.1.3.2	Phenazon	61

3.2	SCHWACHE OPIOIDANALGETIKA - SCHMERZMEDIKAMENTE DER STUFE 2 DES WHO	64
	STUFENSCHEMAS UND DEREN WECHSELWIRKUNGEN	
3.2.1	CODEIN	64
3.2.2	DIHYDROCODEIN	68
3.2.3	TRAMADOL	70
3.2.4	PETHIDIN	75
3.3	STARKE OPIOIDANALGETIKA - SCHMERZMEDIKAMENTE DER STUFE 3 DES WHO	
	STUFENSCHEMAS UND DEREN WECHSELWIRKUNGEN	78
3.3.1	MORPHIN	78
3.3.2	HYDROMORPHON	83
3.3.3	OXYCODON	86
3.3.4	FENTANYL	89
3.3.5	NALBUPHIN	93
3.3.6	BUPRENORPHIN	95
4	<u>DISKUSSION</u>	98
4.1	SCHMERZTHERAPIE RICHTIG GEMACHT	98
4.2	WECHSELWIRKUNGEN IM KEIM ERSTICKEN	98
5	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	102
6	<u>WEITERFÜHRENDE LITERATUR</u>	122

Abkürzungen

ABC-Transporter = ATP-Binding-Casette-Familie
ACE-Hemmer = Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer
ADHS = Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Syndrom
AM-404 = Arachidonylaminophenol
aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS = Acetylsalicylsäure
ATP = Adenosintriphosphat
AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
ca. = cirka
 c_{\max} = maximale Plasmakonzentration
COX = Cyclooxygenase
CYP = Cytochrom P450
DNS = Desoxyribonukleinsäure
FAAH = Fettsäureamidhydrolase
FAP = Familiäre Adenomatöse Polyposis
GABA = Gammaaminobuttersäure
HIV = Humanes Immundefizienz Virus
IASP = International Association for the Study of Pain
INR = International Normalized Ratio
MDR1 = Multi-Drug-Resistance-Gen
MTX = Methotrexat
NAPQ = N-Acetyl-Para-Benzoquinon-Imin
NNRTI = nicht-nucleosidische Reversetranskriptase-Inhibitoren
NSAR = nichtsteroidale Antiphlogistika
OAT3 = Organischer Anionentransporter 3
PCA = Patienten-kontrollierte Analgesie
PGE₂ = Prostaglandin E₂
PGI₂ = Prostaglandin I₂
PONV = postoperative Übelkeit und Erbrechen
PPI = Protonenpumpenhemmer
PT = Prothrombin-Zeit
SH-Gruppen = Schwefel-Wasserstoff-Gruppen

SLC = Solute-Carrier-Familie

SNRI = selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren

SSRI = selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

TxA₂ = Thromboxan A₂

VKD-carb = Vitamin K-abhängige γ -Carboxylase

VKOR = Vitamin K-Epoxidreduktase

WHO = World Health Organisation

z.B. = zum Beispiel

ZNS = Zentralnervensystem

5HT = 5-Hydroxytryptamin

Δ^9 -THC = Δ^9 -Tetrahydrocannabinoid

Zeichenerklärung

*.....laut Austria Codex 2008/09 nicht in Österreich zugelassen

1 Einleitung

1.1 Schmerztherapie nach dem WHO Stufenschema

Die internationale Gesellschaft zur Erforschung des Schmerzes (IASP) definiert Schmerz als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist, beziehungsweise mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.

Die heutige moderne Medizin ermöglicht es uns, viele Schmerzen sehr gut und recht einfach zu behandeln. Jedoch gelingt dies bei starken, stärksten und länger andauernden Schmerzen nicht immer. Das Ziel sollte immer eine auf den betroffenen Patienten abgestimmte Behandlung der Schmerzen mit den richtigen Methoden sein, um die weitestgehende Schmerzlinderung oder möglichst die totale Schmerzfreiheit zu gewährleisten.

Als Richtlinie zur Therapie von Schmerzen dient das Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation. Die Stufe 1 bildet die Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika. Aus dieser Gruppe wird ein Medikament alleine oder in Kombination mit einem Adjuvans verwendet. Die Stufe 2 setzt sich aus einem schwach wirksamen Opioid alleine oder im Bedarfsfall in Kombination mit einem Pharmakon aus der Stufe 1 zusammen. Adjuvanzen können zusätzlich verordnet werden. Die Stufe 3 bilden stark wirksame Opioide, die entweder alleine oder, ebenso wie in Stufe 2, mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum oder Adjuvans kombiniert werden können.

Prinzipiell sollte versucht werden, Schmerzen so schnell wie möglich zu unterbinden, da sich diese negativ auf den Krankheitsverlauf auswirken können. Weiters sollte vom Therapeuten angestrebt werden, absehbare Schmerzen (während und nach Operationen) zu verhindern. Die Dosierung von Schmerzmedikamenten erfolgt immer nach einem festen Zeitschema, dabei wird die Dosis bis zur Schmerzfreiheit erhöht. Generell gilt die Regel: Schmerztherapie sollte nach der Uhr, per oral und nach dem WHO Stufenschema durchgeführt werden.

1.2 Definition Interaktionen von Medikamenten

Unter Arzneimittelinteraktionen versteht man die gegenseitige Beeinflussung der Wirkung von zwei oder mehr Medikamenten, die gleichzeitig eingenommen werden. Diese kann einerseits quantitative Auswirkungen haben, dazu gehört die Wirkungsverstärkung, Abschwächung der Wirkung als auch der vollkommene Wirkungsverlust. Andererseits kann

es zu qualitativen Veränderungen der Wirkung kommen, wie zum Beispiel Änderungen der Nebenwirkungen oder der Toxizität.

Der Ausdruck Arzneimittelinteraktion ist heutzutage eher negativ behaftet und man versteht darunter nur mehr unerwünschte Wechselwirkungen zwischen Pharmaka.

1.3 Häufigkeit von Arzneimittelinteraktionen

Je mehr Medikamente gleichzeitig eingenommen werden, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Wechselwirkungen. Deshalb sind ältere und multimorbide Patienten einem besonders hohen Risiko ausgesetzt, da sie meistens mit vielen Medikamenten gleichzeitig therapiert werden.

So ist im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes auf einer Intensivstation damit zu rechnen, dass ein Patient im Mittel ca. zehn Medikamente erhält. Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelinteraktionen liegt bei der Einnahme von weniger als 6 Arzneimitteln bei etwa 5% und steigt bei mehr als 15 verschiedenen Medikamenten auf mehr als 40% an. Dabei handelt es sich bei 6,7% um schwere, unerwünschte Medikamentenwirkungen und bei 0,32% sogar um tödliche Komplikationen.

Des Weiteren wird es mit zunehmender Anzahl von Medikamenten fast unmöglich, zwischen den Nebenwirkungen der Medikamente oder deren Wechselwirkung zu unterscheiden.

Jedoch können Arzneimittelwechselwirkungen auch im positiven Sinn genutzt werden: Im Fall von dem Adrenorezeptor-Agonisten Clonidin kann eine Dosiseinsparung von Analgetika erzielt werden.

In Summe machen Arzneimittelinteraktionen rund ein Fünftel aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus und ebenso lassen sich etliche Todesfälle auf sie zurückführen. Es ist daher von großer Wichtigkeit bei kombinierter Anwendung von Arzneimitteln auf deren pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften zu achten. Um die klinische Relevanz der Wechselwirkungen beurteilen zu können, sollte eine entsprechende Risikobewertung vorgenommen werden.

1.4 Entstehungsmechanismen von Interaktionen

1.4.1 Arzneimitteleigenschaften, die häufig zu Interaktionen führen können

Eine große Anzahl von Medikamenten ist in der Lage, häufig Wechselwirkungen hervorzurufen. Andere Arzneistoffe tun dies dagegen nie. Das liegt an gewissen

Eigenschaften der Medikamente, die die Gefahr von Arzneimittelinteraktionen erhöhen können:

Dies sind eine geringe therapeutische Breite, ein steiler Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurve und eine hochspezifische Wirkung eines Medikaments.

In der Praxis ist es sehr wichtig, das Gefahrenpotential einer interaktionsbedingten pharmakologischen Wirkung einschätzen zu können. Dabei stehen Interaktionen, die zu Lebensgefahr führen können eindeutig im Vordergrund. Diese sind zum Beispiel die Steigerung der Blutungsbereitschaft, die Senkung des Blutzuckers bis zum hypoglykämischen Schock oder die Atemdepression bis zum Atemstillstand.

1.4.2 Pharmazeutische Interaktionen

Beim Zusammentreffen von Arzneistoffen kann es zu Inkompatibilitäten kommen, die auf chemischen, physikalischen und physiko-chemischen Eigenschaften der Arzneimittelzusammensetzungen beruhen. Dabei spielen Interaktionen zwischen den einzelnen Wirkstoffen, den zugesetzten Hilfsstoffen oder Wechselwirkungen zwischen Wirk- und Hilfsstoffen eine Rolle. Diese Unverträglichkeiten zwischen Arzneien passieren meistens vor der Aufnahme in den Körper und haben negative Veränderungen der Arzneimittel zur Folge.

Als anschauliches Beispiel gilt die Komplexbildung von Aminoglycosiden und Penicillinen bei der Injektion beider in die gleiche Infusionslösung oder die Ausfällung eines nichtlöslichen Niederschlags bei der Kombination von Thiopental- und einer Suxamethoniumlösung.

Diese Art der Interaktionen wird selten bedacht und kann sowohl für unerwünschte Reaktionen als auch für Therapieversagen verantwortlich sein.

1.4.3 Pharmakodynamische Interaktionen

Diese entstehen bei gleichzeitiger Gabe von mehreren Medikamenten durch Interaktion an einem Rezeptor oder an einem Zielorgan, und können die Arzneimittelwirkung additiv oder antagonistisch beeinflussen.

1.4.3.1 Wechselwirkungen durch Konkurrenz an Rezeptoren

Die Bindung eines Arzneimittels an einem pharmakologischen Rezeptor ist die Voraussetzung der meisten Pharmakonwirkungen. Diese geschieht über die Pharmakon-Rezeptor-Komplex-Bildung. Das Ausmaß der Komplexbildung hängt von der Affinität eines

Arzneistoffs zum jeweiligen Rezeptor ab. Inwieweit ein Pharmakon eine Wirkung auszulösen vermag hängt von dessen intrinsischer Aktivität ab.

Medikamente, die sowohl Affinität als auch intrinsische Aktivität besitzen, werden als Agonisten bezeichnet.

Substanzen, die sich an Rezeptoren anlagern können zu denen sie Affinität haben, aber dort nicht in der Lage sind einen Effekt auszulösen, werden kompetitive Antagonisten genannt.

Wenn nun ein Agonist und ein Antagonist um ein und denselben Rezeptor konkurrieren, kann es bei Dosiserhöhung des einen Stoffes zur Verdrängung des anderen vom Rezeptor kommen.

Nichtkompetitive Antagonisten haben mehrere Möglichkeiten, die Wirkung von Agonisten zu verändern: Sie können die Bindungsbedingungen des Agonisten verändern oder Vorgänge nach Agonist-Rezeptor-Komplex-Bildung beeinflussen und so die Wirkung hemmen. So können die durch Agonisten induzierten Effekte, je nach Konzentration des Antagonisten abgeschwächt oder sogar gehemmt werden. Um diese Art der Wechselwirkung zu verhindern, ist die genaue Kenntnis der Pharmakodynamik der beteiligten Stoffe unumgänglich.

Nun folgen einige Beispiele für pharmakodynamische Interaktionen:

Es kann zu Wirkungsverstärkungen durch die Kombination von Medikamenten mit ähnlichem Wirkungsspektrum kommen, wie zum Beispiel Alkohol, Opioid-Analgetika und Antidepressiva.

Durch Applikation von Medikamenten mit ähnlichen Nebenwirkungen kommt es zu deren Verstärkung. Dies trifft auf die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva mit Opioid-Analgetika zu. Dabei kommt es zu einer Steigerung der anticholinergen Wirkung mit Harnverhalt und Obstipation.

Die Einnahme von Medikamenten mit gleichem Therapieziel, aber anderem Wirkmechanismus kann ebenso zu pharmakodynamischen Interaktionen führen:

Bei gleichzeitiger Einnahme einer Antikoagulationstherapie und ASS kommt es zu einer erhöhten Blutungsneigung.

1.4.4 Pharmakokinetische Interaktionen

Die Pharmakokinetik beschreibt das Schicksal von Arzneistoffen im Körper. Auf diesem Weg durchschreiten sie biologische Membranen, ehe sie in den Körper aufgenommen werden.

Anschließend verteilen sie sich und binden dazu an Proteine im Plasma. Vor der Ausscheidung erfolgt deren Metabolisierung im Körper.

Auf all diesen Stationen kann es zu Interaktionen kommen, die die Wirkung der Pharmaka entweder abschwächen, hemmen oder verstärken.

Pharmakokinetische Interaktionen sind in der Regel schwer vorauszusagen und es muss immer mit ihnen gerechnet werden. Erfassen kann man sie durch den genauen Vergleich der Blut- und Plasmakonzentrationen bei kombinierter Anwendung und der Einzelapplikation.

1.4.4.1 Interaktionen beim Transport durch intrakorporale Membranen

Damit ein Pharmakon überhaupt in den Körper gelangen kann, muss es biologische Membranen überschreiten können. Die Zellmembranen bestehen aus einer Lipiddoppelschicht in die Proteine eingelagert sind.

Lipophile Substanzen sind in der Lage, durch diese Lipiddoppelschicht durch zu diffundieren. Hydrophilen Verbindungen gelingt dies nicht. Sie sind, um passieren zu können, auf die wassergefüllten Poren, die durch die Proteine in der Lipiddoppelschicht gebildet werden, angewiesen. Die meisten hydrophilen Medikamente besitzen aber ein zu hohes Molekulargewicht, um durch die Poren zu gelangen. Für sie gibt es spezielle Transportsysteme:

Der Transport von Arzneistoffen durch zelluläre Barrieren geschieht im Wesentlichen durch Transportproteine der Solute-Carrier-Familie (SLC-Typ) und der ATP-Binding-Cassette-Familie (ABC-Transporter).

Die Gruppe vom Transportproteintyp SLC besteht aus ca. 350 verschiedenen Proteinen, die in 47 Familien unterteilt werden. Sie sind in der Lage, ihre Substrate nach intra- und extrazellulär zu transportieren. Expressionsorte sind Leber, Niere, Lunge, Gehirn und Intestinaltrakt. Ihre Substrate sind unter anderem Statine, ACE- Hemmer, β -Lactam-Antibiotika, Methotrexat und viele mehr.

Die Transportproteine vom ABC-Typ sind aktiv, das bedeutet sie transportieren Substanzen entgegen einem Konzentrationsgradienten durch die Lipiddoppelschicht und pumpen so Arzneistoffe, die schon ins Zellinnere gelangt sind, wieder heraus. Die dazu nötige Energie gewinnen sie aus der ATP-Hydrolyse. Bis heute sind 51 Proteine dieser Gruppe bekannt und diese werden in sieben Familien eingeteilt.

Ein gut bekanntes Transportprotein vom ABC-Typ, das ABC B1, auch P-Glycoprotein genannt, ist für die Pharmakokinetik vieler Arzneistoffe sehr wichtig. Neben dem Vorkommen in Tumorzellen, wo es in der Lage ist Zytostatika aus der Zelle heraus zu pumpen, kommt es physiologischerweise in vielen anderen Geweben vor. Es erfüllt auf diese Weise in Hepatozyten, Enterozyten, den proximalen Tubulusepithelzellen der Niere und den Endothelzellen der Gehirnkapillaren eine Ausscheidungsfunktion und schützt so den Körper vor Fremdstoffen.

Zu Interaktionen kann es kommen, wenn zwei gleichzeitig verabreichte Medikamente um einen Transporter konkurrieren, aber dessen Transportkapazität beschränkt ist.

Eine weitere Möglichkeit für Interaktionen ist z.B. eine Vermehrung von G-Proteinen in Enterozyten durch einen Enzyminduktor wie das Antibiotikum Rifampicin. Bei gleichzeitiger oraler Digoxingabe wird das Medikament zurück in das Darmlumen gepumpt und seine Bioverfügbarkeit ist damit stark vermindert.

Bekannte Substrate der ABC-Transporter sind unter anderem: Morphin, Dexamethason, Digoxin, Vincaalkaloide, Cyclosporin A, Clarythromycin, Ondansetron, Domperidon, Loperamid.

1.4.4.2 Interaktionen bei der Resorption von Arzneistoffen

Die Aufnahme von Medikamenten über den Gastrointestinaltrakt ist von großer Bedeutung, da die Mehrzahl der Medikamente per oral verabreicht wird.

Bei der Resorption können sich einerseits Interaktionen zeigen, wenn es zur Vermehrung oder zur Verminderung der resorbierten Menge eines Medikaments kommt, oder andererseits, wenn es zur Beschleunigung oder Verlangsamung der Resorptionsgeschwindigkeit kommt. Einer Verminderung der aufgenommenen Menge eines Medikaments kommt einer Dosisminimierung gleich und eine Verlangsamung der Aufnahmegeschwindigkeit hat niedrigere Medikamentenblutspiegel zur Folge. Als klinische Konsequenz kann es zu einem fehlenden Wirkungseintritt kommen, wie zum Beispiel bei der akuten Gabe von Schmerzmitteln. Eine zu rasche Resorption kann für zu lang andauernde therapeutisch wirksame Blutspiegelkurven und damit zu einer nicht gewünschten Wirkungsverlängerung führen.

Damit Arzneistoffe in den Körper aufgenommen werden können, müssen sie in gelöster Form vorliegen. Je schneller ein Stoff im Gastrointestinaltrakt in Lösung geht, desto höher ist seine Resorptionsgeschwindigkeit.

Die Resorption von Medikamenten kann bereits beim Lösungsprozess beeinflusst werden.

Die Löslichkeit im Magen-Darm-Saft ist abhängig von der Eigenschaft des Arzneimittels, von den Lösungsbedingungen vor Ort, wie dem pH-Wert und von der Verweildauer am jeweiligen Lösungsort. Dabei spielt auch die Passagedauer in Magen und Darm eine Rolle.

Wird der pH-Wert beispielsweise durch ein Antazidum verändert, kann es zur Verminderung der Resorptionsquote von teilweise dissoziierten Pharmaka kommen. Antazida können so die Aufnahme von basischen Arzneistoffen verschlechtern und die von sauren verbessern.

Als Beispiel kann die gemeinsame Verabreichung von Bisphosphonat und ASS erwähnt werden: ASS ist eigentlich schlecht wasserlöslich, jedoch erhöhen Bisphosphonate die

Löslichkeit und damit auch die Geschwindigkeit der Resorption. Ein anderer Fall ist die Wechselwirkung zwischen Antazida und Tetracyclinen. Die Chelatbildung der Tetracycline mit Magnesium oder Kalzium steigt bei hohen pH-Werten, und damit nimmt ihre Resorbierbarkeit ab. Antazida erhöhen den pH-Wert und hemmen so die Aufnahme der Antibiotika.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die gleichzeitige Nahrungsaufnahme mit der Medikamenteneinnahme. Sie kann, abgesehen von den Interaktionen, die zwischen Nahrungs- und Arzneimittelbestandteilen entstehen können, einen Einfluss auf die Resorptionsgeschwindigkeit und die maximal resorbierbare Menge von Medikamenten haben. Dies kann in der Folge Veränderungen der Blutspiegelkurven nach sich ziehen.

Um Interaktionen zu vermeiden wird empfohlen, Medikamente entweder eine Stunde vor einer Mahlzeit oder drei Stunden nach einer Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen. Besonders wasserlösliche Medikamente werden gut aus leerem Magen resorbiert. Der Nahrungsbrei im Magen und Darm führt zu einer verminderten Kontaktzeit mit der resorbierenden Oberfläche und durch die längere Passagezeit im Magen kann es zu einem späteren Wirkungseintritt durch eine spätere Resorption kommen. Der pH-Wert im Magen liegt vor einer Mahlzeit um 1,6 und danach bei 3. Diese pH-Wertverschiebung kann ebenso das Resorptionsverhalten von Medikamenten beeinflussen.

Im Gegensatz dazu sollen fettlösliche Arzneistoffe mit oder im Anschluss an eine fettreiche Mahlzeit eingenommen werden, da diese so besser resorbiert werden können.

Auch Pharmaka, die schädigend auf die Magen- oder Darmschleimhaut wirken, wie zum Beispiel ASS, sollten mit Speisen eingenommen werden.

Eine weitere Interaktionsquelle bietet die Beeinflussung der Magen-Darm-Passage-Zeit.

Diese kann sowohl durch Hemmung als auch durch Beschleunigung zu Resorptionsveränderungen führen: Zu einer Verbesserung der Pharmakonaufnahme kommt es zum Beispiel im Falle der Kombination von Levodopa und Metoclopramid. Durch die Verkürzung der Magenpassage, durch Erhöhung der Peristaltik im oberen Gastrointestinaltrakt wird weniger Levodopa durch die Magensäure zerstört.

Eine Verkürzung der Passagezeit durch Abführmittel, die im Dünndarm wirken, kann die Resorptionsquote stark vermindern.

Auch die Hemmung der Darmpassage zum Beispiel durch Parasympatholytika kann bei gleichzeitiger Therapie mit Paracetamol dessen Wirkungseintritt nach hinten verschieben und so den Wirkeffekt vermindern.

Auch die Durchblutung der Magen- und Darmschleimhaut hat Einfluss auf die Resorptionsgeschwindigkeit und kann so zu Wechselwirkungen führen: Alkohol wirkt einerseits durchblutungsfördernd, was dazu führt, dass der resorbierte Wirkstoff rascher mit dem Blut abtransportiert wird und weitere Substanzen resorbiert werden können. Andererseits hat Alkohol Lösungsmitelegenschaften und beschleunigt so die Resorption.

Auch der Zustand der Schleimhaut am Resorptionsort kann die Aufnahme von Medikamenten beeinflussen und zu Interaktionen führen. Zytostatika haben schon bei der ersten Abwendung einen stark schleimhautschädigenden Effekt und haben so großen Einfluss auf die Resorptionsquote anderer Medikamente und senken so deren Bioverfügbarkeit.

Die Zerstörung der physiologischen Darmflora durch Antibiotika hat eine Funktionshemmung der Darmbakterien zur Folge. Dies kann den enterohepatischen Kreislauf von Medikamenten stören, weil diese in der Leber konjugiert werden und durch die Darmbakterien normalerweise wieder zurückkonjugiert werden.

1.4.4.3 Interaktionen bei der Verteilung der Arzneistoffe im Körper

Sobald ein Pharmakon resorbiert oder intravasal verabreicht wird, kann es sich mit dem Blut im gesamten Körper verteilen. Inwieweit die Verteilung stattfindet und welche Verteilungsräume permeiert werden können hängt sowohl von den Eigenschaften des Arzneistoffes ab, als auch von den Eigenschaften der den jeweiligen Verteilungsraum angrenzenden Lipiddoppelschichten.

Arzneistoffe sind nur in freier, ungebundener Form wirksam. Jedoch sind die meisten Medikamente im Plasma in unterschiedlichem Ausmaß an Proteine gebunden. Für die Plasmaproteinbindung von Arzneistoffen sind vor allem Albumin und das saure α_1 -Glycoprotein verantwortlich. An Albumin binden vor allem saure Pharmaka, wie zum Beispiel Phenylbutazon, Salizylsäure und Phenprocoumon.

An das α_1 - Glycoprotein binden dagegen basische Arzneistoffe wie Pethidin, Propranolol, oder trizyklische Antidepressiva.

Die Plasmaeiweißbindung von Medikamenten ist reversibel und die Stärke der Bindung ist abhängig von der Affinität des jeweiligen Stoffes zum Eiweiß.

Durch die Plasmaeiweißbindung sind die Pharmaka vor der Verstoffwechslung und der Elimination geschützt, da die Komplexe aus Medikament und Protein kaum biologische Membranen passieren können. Sobald die Konzentration an freiem Wirkstoff vermindert wird, werden die gebundenen Wirkstoffmoleküle aus ihrer Bindung freigesetzt. So stellt der

gebundene Anteil eine Art Speicher dar, um das Gleichgewicht zwischen freiem und gebundenem Wirkstoffanteil aufrecht zu erhalten.

Zu Interaktionen kann es kommen, wenn mehrere Medikamente gleichzeitig um die Bindungsstellen an den Plasmaproteinen konkurrieren und sich so gegenseitig aus dieser Bindung drängen. So kann es zur Erhöhung des freien, wirksamen Wirkstoffanteils kommen und zu stark erhöhten Blutspiegeln führen.

Diese Interaktionsart ist besonders wichtig bei Medikamenten mit einer Plasmaeiweißbindung über 90%. Dazu gehören zum Beispiel einige Schmerzmedikamente wie Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Phenylbutazon mit einer Plasmaproteinbindung von 99%, sowie zahlreiche Antibiotika, Antikoagulanzen, Diuretika, orale Antidiabetika und Antidepressiva. Zum Beispiel kommt es bei der Einnahme von Salicylaten unter Cumarinderivattherapie zu schweren Blutungen durch die besagte Verdrängung der Cumarine aus der Plasmaeiweißbindung.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Tolbutamid, einem oralen Antidiabetikum der Sulfonylharnstoffreihe und Phenbutazon, steigt das Risiko eine Hypoglykämie zu erleiden an. Besonders schwerwiegend sind Wechselwirkungen, wenn es um die gleiche Bindungsstelle an einem Protein geht oder wenn ein hochwirksames Medikament niedrig dosiert und ein schwachwirksames hoch dosiert gleichzeitig verabreicht werden. Das Ausmaß der Verdrängung ist dabei von der Affinität zum Protein und von der Höhe der Konzentration im Plasma abhängig.

Gefährlich sind auch Kombinationen von Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite und geringem Verteilungsvolumen. Auch eine geringe Eiweißkonzentration im Plasma hat einen hohen Teil von freiem, wirksamem Wirkstoff zur Folge.

Neben den Interaktionen durch Verdrängung aus der Proteinbindung kann es auch zu Interaktionen durch die Verteilung in bestimmten Geweben kommen. Dies geschieht wenn sich Medikamente in Geweben mit gleichen Bindungsstellen ablagern. Wenn alle Bindungsstellen besetzt sind, und ein weiteres Medikament keine freien Stellen findet, steigt dadurch seine Konzentration im Blut an.

1.4.4.4 Interaktionen bei der Biotransformation

Der Mensch nimmt täglich viele Substanzen, darunter auch Medikamente, in den Körper auf, die er nicht für die Energiegewinnung verwerten kann. Diese Fremdstoffe sind meist lipophile Verbindungen, die gut über den Gastrointestinaltrakt aufgenommen werden. Sie können jedoch aufgrund ihrer Fettlöslichkeit in dieser unveränderten Form schlecht renal oder bilär ausgeschieden werden. Um das Risiko der Akkumulation vor allem im Fettgewebe und so

eine Schädigung des Organismus zu verhindern, besitzt der Körper ein Enzymsystem, das es ihm ermöglicht lipophile Substanzen, darunter auch Arzneistoffe in hydrophile, besser ausscheidbare Stoffe umzuwandeln. Der Umwandlungsprozess durch dieses Enzymsystem wird als Biotransformation bezeichnet und lässt sich in zwei Phasen einteilen:

In der **Phase I Reaktion** werden durch Oxidation, Reduktion, Hydrolyse oder Hydratisierung funktionelle Gruppen eingeführt oder freigelegt. Zum Beispiel erfolgt eine oxidative Sauerstoff-Desalkylierung von Codein und eine Hydrolyse der Ester von Pethidin und Acetylsalicylsäure in der Phase I.

Besonders wichtig für die Biotransformation von Arzneistoffen ist die Oxidation durch Cytochrom P450 Enzyme. Sie werden bezüglich ihrer verschiedenen Aminosäureabfolgen zu Familien zusammengefasst. Die CYP-Familien 1, 2 und 3 sind für den Fremd- und Arzneistoffwechsel von besonderer Bedeutung. Quantitativ am wichtigsten ist das Enzym CYP 3A4, dem 60% aller therapeutisch eingesetzten Arzneistoffe als Substrat dienen. Der höchste Anteil an CYP-Enzymen, mit 90-95% kommt in der Leber vor. Weitere Expressionsorte sind die Lunge, das Gehirn und der Gastrointestinaltrakt. Die Anzahl von CYP-Enzymen zwischen verschiedenen Menschen variiert sehr, da es einige genetische Polymorphismen gibt und einige Enzyme durch Induktion beeinflusst werden können.

Die **Phase II Reaktionen** der Biotransformation stellen Konjugationsreaktionen dar, die mit Hilfe von spezifischen Transferasen ablaufen. Dabei werden die funktionellen Gruppen mit sehr polaren körpereigenen Substanzen gekoppelt. Wichtige Reaktionen sind die Glucuronidierung, Sulfatierung, Methylierung, Acetylierung und die Konjugation an Aminosäuren und Glutathion.

So entstehen aus den lipophilen Stoffen hydrophile Verbindungen und diese können so schnell renal oder bilär ausgeschieden werden.

Im Rahmen der Biotransformation kann es bei Kombination mehrerer Medikamente zu Arzneimittelinteraktionen durch Enzym-Bindungsstellen-Konkurrenz, Enzyminduktion oder Enzyminhibition kommen.

Enzyminduktion bedeutet, dass bestimmte Wirkstoffe in der Lage sind, ihren eigenen Stoffwechsel zu beschleunigen. Dazu werden Enzyme, die an deren Biotransformation beteiligt sind, verstärkt gebildet. Der Enzyminduktor bindet dazu an intrazelluläre Rezeptoren und führt zur gesteigerten Gentranskription und so zur verstärkten Enzymexpression oder zu einer Verminderung des Enzymabbaus.

So kann es bei gleichzeitiger Einnahme von mehreren Medikamenten zu Interaktionen kommen, weil der Induktor auch das Blutspiegelmaximum der anderen Medikamente senken

kann. Falls auf Grund der abnehmenden Wirkung eine Dosissteigerung unternommen wird, kann es beim Absetzen des zur Enzyminduktion fähigen Medikaments zu toxischen Wirkspiegeln führen.

Zum Beispiel sind besonders Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Barbiturate zur Enzyminduktion fähig und können so die Abnahme der Wirkung oder den vollständigen Wirkungsverlust von oralen Antikoagulantien und oralen Kontrazeptiva verursachen. Auch Phenylbutazon ist in der Lage als Enzyminduktor zu wirken.

Zur Enzyminhibition kommt es, wenn zwei Medikamente gleichzeitig verabreicht werden und eines davon den Abbau des anderen durch das Cytochrom P450 System hemmt. Das hat eine Verlängerung des therapeutischen Effekts und eine Erhöhung der Wirkstoffkonzentration mit einer Steigerung der Nebenwirkungen zur Folge.

Zum Beispiel ist Gemfibrozil als Enzymhemmer in der Lage, den Abbau von Simvastatin zu behindern, was eine erhöhte Rhabdomyolysegefahr mit sich bringt. Auch die Halbwertszeit von Phenytoin wird bei gleichzeitiger Dicoumarolgabe verlängert, was zur Akkumulation führt.

1.4.4.5 Interaktionen bei der Elimination

Die Ausscheidung von Arzneistoffen kann entweder intestinal, hepatisch oder renal erfolgen. Welcher Eliminationsweg verfolgt wird, hängt von den Eigenschaften wie dem Molekulargewicht, der Löslichkeit, dem Dampfdruck und dem pK_a -Wert des Medikaments oder dessen Metabolite ab.

Die Elimination über den Gastrointestinaltrakt erfolgt mit Hilfe einiger ABC-Transporter, wie zum Beispiel P-Glycoprotein, MRP 2 oder BCRP. Sie transportieren Arzneistoffe nach der Aufnahme in die Enterozyten zurück in den Darm und führen so zu deren Ausscheidung. Die ABC-Transportproteine befinden sich, ebenso wie Enzyme der Biotransformation in der apikalen Enterozytenmembran. So kommt es zu einer verminderten Bioverfügbarkeit bestimmter oral eingenommener Arzneistoffe, was auch intestinaler first-pass-Mechanismus bezeichnet wird. Dadurch ist der Körper in der Lage, durch Kombination von Biotransformation und Elimination bei einigen Medikamenten nicht die ganze Dosis oral verabreichter Medikamente aufnehmen zu müssen. Zu Interaktionen kann es durch Konkurrenz am Transporter oder durch Enzyminduktion kommen. (Siehe 1.4.4.1)

Die biliäre Elimination beginnt nach Aufnahme der Arzneistoffe aus dem Pfortaderblut in die Leber und nach deren Metabolisierung. Die nun wasserlöslichen Metabolite werden in der Leber von P-Glycoprotein und MRP 2 in das Lumen der Gallengänge transportiert. Bei Verabreichung mehrerer Medikamente gleichzeitig oder genetischen Varianten der

Transportproteine kann es zu deren Funktionseinschränkung kommen, was eine Ansammlung der Stoffwechselprodukte in den Hepatozyten nach sich zieht und in weiterer Folge eine Leberschädigung verursachen kann.

Die renale Ausscheidung ist der wichtigste Eliminationsweg von hydrophilen Arzneistoffen. In wie weit sie eliminiert werden, ist abhängig von der glomerulären Filtration, der tubulären Sekretion und der tubulären Reabsorption.

Die glomeruläre Filtration ist nur für freie, nicht an plasmaeiweißgebundene Pharmaka von Bedeutung, denn nur sie können filtriert werden. Zu Wechselwirkungen bei der glomerulären Filtration kann es durch Verdrängung aus der Proteinbindung kommen, da nun der verdrängte Arzneistoff eliminiert werden kann, was zum Wirkungsverlust führen kann. Auch eine Hypoproteinämie kann verminderte Arzneimittelwirkungen mit sich bringen.

Die tubuläre Sekretion verläuft durch einen aktiven Transportmechanismus. Aus dem Blutstrom werden organische Kationen zuerst durch einen SLC-Transporter der SLC-Familie aufgenommen und von einem ABC-Transporter in den Harn abgegeben. Bei organischen Anionen sind es zuerst Anionentransporter der Familien 1 und 2, danach geben MRP 2 und MRP 4 die Anionen in den Urin ab. Zu Interaktionen bei der Sekretion kommt es durch gegenseitige kompetitive Hemmung der Transporter durch mehrere Substanzen. Zum Beispiel interagieren Salicylate mit Phenylbutazon bei der Ausscheidung.

Die tubuläre Rückresorption von Wasser bewirkt eine Konzentrationssteigerung von Arzneistoffen im Tubulusapparat. Lipophile Arzneistoffe werden passiv rückaufgenommen, hydrophile dagegen kaum. Bei sauren und basischen Pharmaka hängt die Rückaufnahme von ihrem pK_a -Wert und dem pH-Wert des Harns ab. Die Alkalisierung des Harns durch zum Beispiel Natriumbikarbonat führt bei sauren Medikamenten zur Steigerung der Ausscheidung in den Nieren. Auch die Senkung des Harn-pH-Werts durch Ammoniumchlorid erhöht die renale Elimination von basischen Substanzen.

Umgekehrt führt eine pH-Erhöhung im Urin zu einer vermehrten Rückresorption von schwach basischen Stoffen.

Zu Wechselwirkungen kann es durch pH-Wert-Änderungen im Harn kommen. Als Beispiel kann die erhöhte Ausscheidung von Salicylaten bei basischem Harn angeführt werden, die durch die Senkung der Lipophilie zustande kommt. Dadurch kommt es zu einer Verkürzung der Wirkdauer.

1.5 Interaktionen in Abhängigkeit von verschiedenen Erkrankungen

Erkrankungen von Organen, die an der Resorption, der Metabolisation oder der Elimination beteiligt sind, können einen Einfluss auf die Entstehung von Wechselwirkungen bei gleichzeitiger medikamentöser Therapie haben.

1.5.1 Lebererkrankungen

Erkrankungen der Leber, die mit einer Organinsuffizienz einhergehen, führen zu einer reduzierten Proteinsynthese in der Leber. Durch den Albuminmangel im Falle einer Leberzirrhose ist die Plasmaeiweißbindung von Medikamenten eingeschränkt, was einen höheren freien Anteil von Arzneistoffen zur Folge hat, als bei gesunder Leberfunktion. Werden nun mehrere Medikamente kombiniert, kommt es zur Konkurrenz um die wenigen Plasmaeiweißbindungsplätze und zur gegenseitigen Verdrängung. Da nun mehr Arzneistoff ungebunden vorliegt, kann es zu Wirkungsverstärkung kommen. Der freie Wirkstoffanteil ist in diesem Fall auch nicht mehr vor der Verstoffwechslung und der Ausscheidung geschützt, was eine Verkürzung der Plasmahalbwertszeit mit sich bringt.

Da die Leber das Hauptorgan der Entgiftung darstellt, kommt es bei Schädigung des Organs zu Störungen der Biotransformation. Das hat zur Folge, dass lipophile Substanzen nicht mehr im normalen Ausmaß zu hydrophilen Stoffen umgewandelt werden und an körpereigene Verbindungen zur besseren Ausscheidung gebunden werden. Es kommt zur Ansammlung in den Hepatozyten und kann die Leber weiter schädigen.

Schwere Leberschäden bringen einen Mangel an Gerinnungsfaktoren mit sich, was das Risiko von schweren Blutungen bei gleichzeitiger Cumarin- und ASS-Therapie noch stärker erhöht, als dies bei normaler Leberfunktion der Fall ist.

1.5.2 Nierenerkrankungen

Bei Erkrankungen der Nieren, wie zum Beispiel bei der akuten oder chronischen Niereninsuffizienz kommt es im Retentionsstadium zur Akkumulation von harnpflichtigen Substanzen im Körper und zu deren Konzentrationsanstieg im Blut. So können auch Medikamente, die ausschließlich renal ausgeschieden werden, bei verminderter Creatinin-Clearance im Körper verbleiben und akkumulieren.

Zu Wechselwirkungen kommt es durch die Konkurrenz der angesammelten, endogenen Substanzen und der Pharmaka um die Plasmaeiweißbindung. Zusätzlich liegt meist eine qualitative Veränderung der Serumalbuminstruktur vor. Dies trifft meist bei Salicylaten, Morphin, Phenylbutazon, verschiedenen Barbituraten und Sulfonylharnstoffen zu. Das vermehrte Vorhandensein von freien, ungebundenen Arzneistoffen und gleichzeitig einer

verminderten glomerulären Filtration führt zu einem erhöhten Wirkstoffspiegel im Blut und einer verlängerten Halbwertszeit.

1.5.3 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei Erkrankungen, die zur Schleimhautatrophie führen, wie zum Beispiel dem Malabsorptionssyndrom kann es zur verminderten Aufnahme von Medikamenten und damit zu einer fehlenden Wirkung kommen.

Auch einige Zytostatika, Aminoglycoside und Tetrazykline haben die Fähigkeit, bei einmaliger Gabe die Schleimhaut so stark zu schädigen, dass diese die Resorption anderer Medikamente stören können. Die Schleimhautschädigung ist reversibel und verschwindet nach Absetzen des Agens.

1.6 Interaktionen in Abhängigkeit vom Lebensalter

1.6.1 Besondere Interaktionsmechanismen im Kindesalter

Kinder gehören bezüglich des Risikos von Arzneimittelinteraktionen zu einer der am meisten gefährdeten Gruppen. Sie bekommen oft Medikamente, die gar nicht ausreichend zur Anwendung an Kindern geprüft wurden. Außerdem unterscheidet sich die Pharmakokinetik im Kindesalter von der eines Erwachsenen. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig bei der Pharmakotherapie von Kindern eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen.

Schon die Aufnahme von Substanzen über die Haut ist bei Säuglingen wegen des hohen Wassergehalts, der weniger dicken Hornschicht und der großen Hautoberfläche stärker ausgeprägt als im höheren Alter.

Auch die Resorption von oral verabreichten Medikamenten kann auf Grund einer verzögerten Magenmotilität, einem anderen Magen-pH und anderen Resorptionseigenschaften im Dünndarm verlangsamt oder vermindert ablaufen, was eine Wirkungsverzögerung oder den vollständigen Wirkungsverlust zur Folge haben kann.

Es ist wichtig zu wissen, dass bei Neugeborenen und besonders bei Frühgeborenen einige Enzyme der Biotransformation noch nicht vollständig ausgereift sind. Zum Beispiel liegt beim fetalen CYP 3A4 eine geringfügig andere Substratspezifität vor als beim reifen CYP 3A4, durch welches es bald nach der Geburt ersetzt wird. Bereits nach einem Monat hat das CYP 3A4 40% der Aktivität des Erwachsenen erreicht. Auch ist die Konjugationsfähigkeit bei Neugeborenen noch sehr gering, da die Glucuronyltransferasen erst um die Geburt gebildet werden.

Die Nieren haben zum Zeitpunkt der Geburt auch nicht ihre vollständige Fähigkeit zur Ausscheidung erreicht. Die glomeruläre Filtrationsrate beträgt nur ein Drittel der eines Erwachsenen, die tubuläre Sekretion ist erst am Ende des ersten Lebensjahrs voll ausgereift. Das hat zur Folge, dass die Eliminationshalbwertszeit von fast allen Arzneistoffen verlängert ist. Es ist deshalb von großer Bedeutung um Arzneimittelinteraktionen und unerwünschten Nebenwirkungen vorzubeugen, die Dosis oder den Dosierungsintervall an das jeweilige Alter des Kindes anzupassen und Medikamente mit großer therapeutischer Breite zu wählen.

1.6.2 Besondere Interaktionsmechanismen im höheren Alter

Auch ältere Menschen gehören einer besonderen Risikopopulation in Bezug auf Arzneimittelinteraktionen an. Zum einen nimmt die Anzahl der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel mit dem Alter zu, zum anderen kommt es mit zunehmendem Alter zu einer Menge von Veränderungen, die die Wirksamkeit von Medikamenten beeinflussen können. Die Resorption von Pharmaka wird in der Regel nicht vom Alter beeinflusst, jedoch kann es durch eine Verminderung der Magenmotilität und der Durchblutung des Magens zu einer verlängerten Resorptionsgeschwindigkeit kommen.

Auch sinkt die Säureproduktion im Magen und damit ist die Löslichkeit bestimmter Salze beeinträchtigt, was wiederum zu einer verminderten Resorption führt.

Die Bioverfügbarkeit von Pharmaka mit hohem first-pass-Effekt nimmt durch die abnehmende Leberfunktion bei manchen Medikamenten hingegen stark zu. Dies trifft unter anderem für Lidocain, Nalbuphin, Verapamil, Propranolol und Nifedipin zu.

Durch Zunahme des Körperfettanteils im Alter ändert sich auch das Verteilungsvolumen, besonders für lipophile Medikamente wie Pethidin, Diazepam und Thiopental.

Die Plasmaproteinbindung verändert sich wie folgt zu einer Abnahme der Plasmaalbumins und einer Zunahme der sauren α_1 -Glycoproteins, was in einem Anstieg des freien Stoffanteils resultiert.

Die Biotransformation und demnach auch die Enzymfunktion werden hingegen nicht durch das Alter beeinflusst. Es kann aber durch die verminderte Durchblutung der Leber zu einer Senkung der Clearance und der Bioverfügbarkeit kommen.

Mit zunehmendem Alter nimmt die Nierenfunktion ab. So ist auch die Ausscheidung von Medikamenten herabgesetzt, was zur Akkumulation von Arzneistoffen im Körper führen kann. Um unnötige Nebenwirkungen und Interaktionen zwischen Medikamenten zu vermeiden, muss bei Pharmaka mit vermehrt renaler Ausscheidung und geringer therapeutischer Breite eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

1.7 Interaktionen und der Einfluss von genetischen Faktoren

Es ist seit längerem bekannt, dass verschiedene Menschen unterschiedlich auf manche Medikamente reagieren. Dies kann durch erbliche Ursachen bedingt sein und kann zu unerwarteten Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen von Medikamenten führen. Die Pharmakogenetik beschäftigt sich mit dieser Thematik und untersucht die genetisch bedingten Variabilitäten der Arzneimittelwirkungen. Dem zugrunde liegen genetische Polymorphismen, bei denen an der gleichen Stelle im Genom, bei unterschiedlichen Patienten, verschiedene DNS-Sequenzen vorliegen. Das hat wiederum verschiedene Phänotypen zur Folge.

Mechanismen der Pharmakogenetik sind unter anderem Mutationen von Genen, die für die Synthese von arzneistoffabbauenden Enzymen verantwortlich sind. Mutierte Enzyme verlieren ihre Funktion und führen zu einer Akkumulation des Wirkstoffs im Körper. Im Falle von Prodrugs, wie Codein, kommt es erst gar nicht zur Wirkungsentfaltung.

Des Weiteren können auch Gene, die die Expression von Transportproteinen kontrollieren, von Mutationen betroffen sein. Eine Mutation des MDR1 Gens kann zum Beispiel zu Veränderungen des Transportausmaßes und der Transportgeschwindigkeit von P-Glycoprotein führen.

Mutationen an Zellstrukturen, wie zum Beispiel an Rezeptoren oder Ionenkanälen können ebenso zu einer Verminderung der Wirkung von Medikamenten führen, obwohl die Medikamentenkonzentration am Wirkort unverändert ist.

Bekannte pharmakogenetische Polymorphismen, die in der Schmerztherapie eine Rolle spielen können sind unter anderem der CYP 2D6-Polymorphismus, der CYP 2C19-Polymorphismus und der N-Acetyltransferase-Polymorphismus:

Der CYP 2D6-Polymorphismus hat bei homozygoten Phänotypen das vollständige Fehlen von CYP 2D6 zur Folge, was auch poor-metabolizer-Phänotyp genannt wird. Ca. 25% aller Arzneistoffe werden über CYP 2D6 metabolisiert, unter anderem auch Codein. Bei verminderter Aktivität des Enzyms wird von einem intermediären Metabolismus gesprochen. Durch den verminderten Arzneistoffabbau kommt es zur Akkumulation im Körper und zu vermehrten Neben- und Wechselwirkungen.

Der CYP 2C19-Polymorphismus betrifft ca. 3-6% der europäischen Bevölkerung. Davon metabolisierte Medikamente sind vor allem Barbiturate, Diazepam und Omeprazol. Im Falle von langsamen Metabolisierern kann es durch Interaktionen mit anderen Medikamenten zusätzlichen zur Inhibition des CYP 2C19 kommen und dadurch zu toxischen Blutspiegeln führen.

Der N-Acetyltransferase-Polymorphismus kommt im europäischen Raum recht häufig vor und es wird dabei zwischen schnellen und langsamen Acetylierern unterschieden. Substrate der N-Acetyltransferase sind zum Beispiel Metamizol, Isoniazid, Clonazepam, Coffein und Sulfonamide.

2 Methode und Material

Um der sehr umfangreichen Fragestellung um die wichtigsten Wechselwirkungen zwischen Pharmaka aus dem WHO Stufenschema der Schmerztherapie mit anderen gleichzeitig verabreichten Medikamenten näher zu kommen habe ich eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt.

Die in der Diplomarbeit behandelten Schmerztherapeutika sind mit wenigen Ausnahmen laut Austria Codex in Österreich zur Verwendung in der Humanmedizin zugelassen.

Die zur Literatursuche verwendeten medizinwissenschaftlichen Datenbanken waren unter anderem Pubmed, Embase und die Cochrane Library. Die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Grundlagen stammen aus einigen pharmakologischen und medizinischen Fachbüchern. (siehe: 6 Weiterführende Literatur)

Die bei der Recherche nach meist englischsprachigen Publikationen verwendeten Suchbegriffe waren unter anderem: drug interaction, NSAIDs, Aspirin, Acetylsalicylic acid, Ibuprofen, Dexibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Diclofenac, Indometacin, Acemetacin, Naproxen, Oxicame, Piroxicam, Meloxicam, Lornoxicam, Phenazon, Antipyrin, Metamizol, Cyclooxygenase 2-Inhibitoren, Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Opioid analgetics, Codein, Dihydrocodein, Tramadol, Pethidin, Meperidine, Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Fentanyl, Nalbuphin, Buprenorphin, Serotoninsyndrom.

Die Erkenntnisse meiner Literaturübersicht zum Thema "Wichtige Wechselwirkungen in der Schmerztherapie nach dem WHO Stufenschema" entstammen aus publizierten Reviews, kontrollierten klinischen Studien, Fall-Kontrollstudien und Fallberichten aus den Jahren 1973 bis 2009.

Auf den nun folgenden Seiten gehe ich auf die einzelnen Substanzen des WHO Stufenschemas zur Schmerztherapie und deren bis heute bekannten Wechselwirkungen mit anderen häufig gleichzeitig verabreichten Medikamenten ein.

Die Diskussion beschreibt die wichtigsten Interaktionen, ihre Relevanz im klinischen Alltag und wie die Entstehung von Arzneimittelinteraktionen verhindert werden kann.

3 Ergebnisse

3.1 Nicht-Opioid-Analgetika - Schmerzmedikamente der Stufe 1 des WHO Stufenschemas und deren Wechselwirkungen

3.1.1 NSAR - Nichtsteroidale Antiphlogistika

3.1.1.1 Acetylsalicylsäure (ASS)

ASS hemmt die Cyclooxygenasen (COX) 1 und 2 durch die irreversible Acetylierung eines Serinrestes, was eine Synthesehemmung von PGI₂, PGE₂ und TxA₂ zur Folge hat. Zur irreversiblen Thrombozytenaggregation kommt es, da Thrombozyten COX 1 für die Thromboxansynthese abgeben. Da diese keinen Zellkern besitzen dauert die Wirkung bis zur Neubildung von Thrombozyten an. Low-dose ASS (100 mg /d) findet aus diesem Grund auch Verwendung zur Herzinfarktprophylaxe und ist neben Clopidogrel der am häufigsten verwendete Thrombozytenaggregationshemmer.

ASS wird zu einem sehr hohen Anteil nach oraler Einnahme resorbiert und zu Salizylat metabolisiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt cirka 15 Minuten und die Plasmaeiweißbindung liegt über 98%. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber und ASS wird hauptsächlich renal ausgeschieden.

ASS und Cumarine:

Vitamin K-Antagonisten hemmen die Vitamin K-Reduktase. So werden Gerinnungsfaktoren mit verminderter gerinnungsfördernder Aktivität gebildet. Bei gleichzeitiger Einnahme von ASS und Cumarinen kommt es zu einem synergistischen Effekt beider Medikamente auf die Blutgerinnung. Des Weiteren ist durch die schleimhautschädigende Wirkung des ASS die Blutungsgefahr im Gastrointestinaltrakt erhöht. Aus diesem Grund sollte die gemeinsame Anwendung von ASS (high- und low-dose) mit Vitamin K-Antagonisten vermieden werden (1).

ASS und Corticosteroide:

Die schleimhautschädigende Wirkung des ASS wird vor allem durch die systemische Hemmung der Prostaglandinsynthese verursacht. Bei Kombination von ASS und Corticosteroiden besteht ein 15mal höheres Risiko gastrointestinale Ulzera zu bekommen als bei Nichteinnahme beider (2). Dieser Interaktionsmechanismus gilt für die Komedikation von allen NSAR, die Einfluss auf die Prostaglandinsynthese haben, mit Corticosteroiden. Zusätzlich senken die Steroidhormone den Plasma-Salizylatspiegel. Meist folgt, als Reaktion

darauf, eine Dosiserhöhung des ASS, wobei es nach Absetzen des Corticosteroids und fehlender ASS-Dosisreduktion zu Salizylatintoxikationen kommen kann (3).

ASS und Glibenclamid:

Das Antidiabetikum Glibenclamid gehört zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe. Die gleichzeitige Einnahme von ASS und Glibenclamid führt zu Potenzierung der Wirkung des Sulfonylharnstoffs, was eine Hypoglykämie hervorrufen kann (4).

ASS und Antazida und Metoclopramid:

Diese Substanzen sind in der Lage durch Veränderung des Magen-pHs oder der Magenpassagezeit das Ausmaß der Resorption von ASS zu beeinflussen, was eine Verminderung des Plasmawirkstoffspiegels zur Folge haben kann (5).

ASS und NSAR:

Da ASS im Plasma sehr stark an Albumin gebunden ist, kann es bei Komedikationen mit anderen NSAR wie Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen (6), und Tenoxicam (7) zu deren Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung kommen. Dies führt zum Anstieg des freien ungebundenen Wirkstoffs und zum beschleunigten Abbau, was einen Wirkungsverlust zur Folge hätte (5).

ASS und Methotrexat:

Da Methotrexat (MTX) in niedriger Dosierung ein Basistherapeutikum der rheumatoiden Arthritis darstellt, ist die gleichzeitige Einnahme mit ASS keine Seltenheit im klinischen Alltag. Wechselwirkungen zwischen diesen beiden Medikamenten entstehen durch die Verdrängung von MTX aus der Plasmaeiweißbindung und durch die Hemmung der renalen Clearance von MTX durch ASS. Dies führt über eine Erhöhung des Medikamentenblutspiegels zur Steigerung der Toxizität von MTX (8), (9).

ASS und Serotoninreuptakeinhibitoren (SSRI):

Bei Kombination von ASS oder anderen NSAR mit SSRI steigt das Risiko gastrointestinale Blutungen zu erleiden an. Der Mechanismus hinter dieser Arzneimittelinteraktion ist folgender:

Serotonin wird von Thrombozyten aus dem Blutstrom aufgenommen und gespeichert. Die Serotoninabgabe aus dem Blutplättchen spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Hämostase. Im Falle von Gewebeerletzungen führt diese Serotoninfreisetzung zur Potenzierung der Thrombozytenaggregation. Durch SSRI wird die Serotoninrückaufnahme blockiert, was in den Blutplättchen zu dessen Abbau führt. So kommt es zur Störung der

Hämostase und zu einem erhöhten Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Anwendung mit NSAR (10).

Als Alternativtherapie kann Paracetamol oder das weniger schleimhautschädigende Ibuprofen empfohlen werden. Falls die Kombination von NSAR und SSRI nicht vermieden werden kann, sollte zur Prävention der gastrointestinalen Schleimhautschädigung ein Protonenpumpenhemmer dazu eingenommen werden (11), (3), (12), (13).

ASS und Furosemid:

Die gleichzeitige Einnahme von ASS mit dem Schleifendiuretikum Furosemid hat eine gesteigerte Ausscheidung von ASS zur Folge (14).

ASS und Probenecid*:

Die gesteigerte Harnsäureausscheidung, die durch Probenecid verursacht wird, geschieht durch Hemmung der tubulären Rückresorption. Zu Wechselwirkungen mit ASS und anderen sauren NSAR kommt es durch Verwendung der gleichen Säurecarrier in der Niere. Dies führt zu einer Wirkungsabschwächung von Probenecid.

Bei gleichzeitiger low-dose ASS- und Probenecidtherapie scheint es jedoch nicht zu dieser Interaktion zu kommen (15).

ASS und Warfarin:

Warfarin ist ein Cumarinderivat und besitzt eine Plasmaeiweißbindung von mehr als 99%. Durch Verdrängung aus der Proteinbindung durch die ASS steigt der ungebundene Anteil im Plasma stark an. Damit kommt es zu einem starken Anstieg der antikoagulativen Wirkung des Warfarins und das Blutungsrisiko steigt ebenfalls an (10).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit ASS zeigten :

PPI, wie zum Beispiel **Omeprazol**, **Pantoprazol** oder **Esomeprazol** werden zur Prävention von Schleimhautschädigungen bei gleichzeitiger Einnahme von NSAR eingesetzt. Es wurden zwischen PPI und allen NSAR keine klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen festgestellt (3).

Der Folsäureantagonist **Permetrexed*** zeigt im Gegensatz zu Methotrexat, trotz deren Strukturähnlichkeit, keinen Clearanceabfall bei Komedikation mit ASS (16).

Der Phosphodiesterase-III-Hemmer **Cilostazol*** wird zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt. Bei Patienten, die sowohl low-dose ASS, als auch Cilostazol einnahmen, kam es in verschiedenen Untersuchungen zu keinem synergistischen oder additiven Effekt auf die Thrombozytenaggregationshemmung. Ebenso zeigten sich keine

Veränderungen der PT, aPTT, der Blutungszeit oder der Plasmakonzentration von Cilostazol bei Komedikation mit ASS (17), (18).

Rivaroxaban* wird zur Prävention und Therapie von thrombembolischen Erkrankungen eingesetzt. “Kubitza et al., (2006)“ zu folge, treten zwischen diesem hochselektiven Faktor Xa Inhibitor, und ASS keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen auf (19).

Da der selektive Neuraminidaseinhibitor **Oseltamivir** und ASS beide über die Leber verstoffwechselt und über die Nieren ausgeschieden werden, wäre eine gegenseitige Beeinflussung der Pharmakodynamik bei Komedikation der beiden Substanzen durchaus möglich. “Oo et al., (2002)“ haben dies jedoch in einer Untersuchung ausgeschlossen (20). Bei der gemeinsamen Anwendung des Immunsuppressivums **Cyclosporin A** und ASS sind ebenfalls keine Interaktionsmechanismen nachgewiesen worden (21).

3.1.1.2 Ibuprofen

Ibuprofen gehört zur Gruppe der 2-Arylpropionsäure-Derivate und ist als Razemat im Handel. Es ist ein eher schwächerer Wirkstoff, der unselektiv auf die Cyclooxygenasen wirkt. Die Wirkung auf die Thrombozyten ist im Gegensatz zur ASS reversibel. Die Substanz besitzt, wie alle NSAR eine sehr hohe Plasmaeiweißbindung. Die Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt ca. 2 Stunden. Die Ausscheidung von Ibuprofen erfolgt hauptsächlich über die Niere. Es ist ein NSAR mit der geringsten Rate an Nebenwirkungen.

Das S-Enantiomer des Ibuprofen wirkt 100mal potenter auf COX 1 und 2 und wurde aus diesem Grund auch als **Dexibuprofen** in dieser Form auf den Markt gebracht.

Die analgetische Einzeldosis von Ibuprofen liegt zwischen 200 und 400 mg, die Tageshöchstdosis von 1200 mg sollte nicht überschritten werden.

Ibuprofen und Antazida:

Magnesiumhydroxid ist in der Lage die Resorption von Ibuprofen zu steigern. Diese Interaktion der beiden Substanzen wird im klinischen Alltag in Form von Kombinationspräparaten genützt (3), (22).

Jedoch zeigte eine Studie, dass bei regelmäßigem Gebrauch von Magnesiumhydroxid in Kombination mit hohen Dosen Ibuprofen, das Risiko von gastrointestinalen Erosionen erhöht ist (23).

Ibuprofen und low-dose ASS:

Low-dose ASS reduziert das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko durch seine thrombozytenaggregationshemmende Eigenschaft. Dieser protektive Effekt kann bei gleichzeitiger Einnahme von Ibuprofen durch Antagonisierung der irreversiblen Thrombozytenaggregation aufgehoben werden. So kann es bei Komedikation dieser beiden Substanzen zum vermehrten Auftreten von vaskulären Geschehnissen wie Insulten oder Herzinfarkten kommen. Patienten, die ASS zur Blutverdünnung einnehmen, sollten auf die Verwendung von Ibuprofen verzichten. Celecoxib bietet sich dagegen als gute Alternative an, da diese Substanz keine Interaktion mit ASS hervorruft (24), (25), (26).

Ibuprofen und ASS: Siehe 3.1.1.1 ASS und NSAR.

Ibuprofen und Corticosteroide: Siehe 3.1.1.1 ASS und Corticosteroide.

Ibuprofen und Lithium:

Der Einfluss der Komedikation von Ibuprofen auf eine Lithiumdauertherapie äußert sich in einem Anstieg der Serumkonzentration durch Verminderung der Lithiumclearance. Diese Interaktion kann zu einer Lithiumintoxikation führen (27), (10).

Ibuprofen und Methotrexat:

Zu Interaktionen zwischen Ibuprofen und MTX kommt es durch verschiedene Mechanismen: Es kann einerseits zur Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung kommen oder andererseits kann es zur Senkung der glomerulären Filtrationsrate durch Verminderung der Nierendurchblutung, die Ibuprofen durch Prostaglandinsynthesehemmung auslöst, kommen und so eine verminderte MTX-Clearance nach sich ziehen. Eine weitere Möglichkeit der Interaktion ergibt sich aus dem Konkurrenzkampf der beiden Substanzen um den organischen Anionentransporter OAT3 in den Nieren. Dieser wird durch viele NSAR gehemmt, so kann MTX nicht aus dem Körper ausgeschieden werden und akkumuliert, was Intoxikationen zur Folge hat (28).

Ibuprofen und Warfarin:

Durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung durch Ibuprofen erhöht sich der freie Anteil von Warfarin im Plasma. Dadurch steigt die Gefahr für Blutungen an (10).

Ibuprofen und Antihypertensiva:

Ibuprofen ist, wie alle NSAR, in der Lage, durch Hemmung der Prostaglandinsynthese eine Vasokonstriktion in den Nieren hervorzurufen. Die daraus hervorgehende Flüssigkeitsretention resultiert in einem Blutdruckanstieg. Außerdem führt die Hemmung der COX 2 zu einer Senkung der PGI₂-Produktion im gesamten Gefäßendothel, was Vasokonstriktion, Thrombosen und Gefäßschädigungen zur Folge haben kann. Unter den Antihypertensiva sind besonders β -Blocker, ACE-Hemmer und Diuretika wie Furosemid oder Hydrochlorothiazid für Wechselwirkungen mit NSAR bekannt (29). Eine Ausnahme bilden Kalziumkanalblocker, denn bei dieser Substanzgruppe konnten keine Interaktionen mit NSAR beobachtet werden. Unter den NSAR wirken einige Substanzen wie Ibuprofen, Indometacin, Naproxen und Piroxicam besonders stark prohypertensiv (30).

Ibuprofen und Antimykotika:

Die Azole Fluconazol und Voriconazol sind beides potente Inhibitoren der CYP 2C9 medierten Biotransformation in der Leber. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Ibuprofen, das ebenfalls von CYP 2C9 metabolisiert wird, kann es zur Abbauhemmung speziell vom S-

Enantiomer des Ibuprofen kommen. Durch den Anstieg des Wirkstoffspiegels kann es zu Intoxikationen kommen (31).

Ibuprofen und Gemfibrozil:

Gemfibrozil ist ein Lipidsenker aus der Gruppe der Fibrate und als potenter CYP 2C8 Inhibitor bekannt. Bei gleichzeitiger Einnahme des R-Enantiomers von Ibuprofen kann es durch dessen Abbauhemmung zum Anstieg der Wirkstoffspiegels von R-Ibuprofen kommen, was zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen kann. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist eher gering, da R-Ibuprofen im Körper zu S-Ibuprofen umgewandelt wird, welches von CYP 2C9 abgebaut wird (32).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Ibuprofen zeigten :

Laut "Stangier et al., (2000)" kommt es bei gleichzeitiger Einnahme des Angiotensin II-Rezeptorantagonisten **Telmisartan** mit Ibuprofen zu keinen Wechselwirkungen (33).

Ebenso zeigt eine Untersuchung über mögliche Arzneimittelinteraktionen zwischen Ibuprofen und dem Hypnotikum **Zaleplon** keine signifikanten Ergebnisse (34).

Der Folsäureantagonist **Permetrexed*** zeigt im Gegensatz zu Methotrexat, trotz deren Strukturähnlichkeit, keine Wechselwirkungen mit gleichzeitiger Ibuprofentherapie bei nierengesunden Patienten. Voraussetzung dafür ist allerdings eine Creatinin-Clearance größer als 80ml/min (16).

3.1.1.3 Flurbiprofen

Flurbiprofen ist chemisch gesehen auch ein 2-Arylpropionsäure-Derivat und wirkt analgetisch, fiebersenkend und entzündungshemmend.

Die mittlere Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 3 und 4 Stunden und die Plasmaeiweißbindung ist höher als 99%. Flurbiprofen wird in der Leber über das CYP 2C9 Isoenzym metabolisiert und renal ausgeschieden.

Die höchste Tagesdosis von 43,75 mg sollte nicht überschritten werden.

Flurbiprofen und Antazida:

Laut "Caille et al., (1989)" kommt es bei älteren Menschen zu einer Senkung der Flurbiprofen-Plasmakonzentration bei gleichzeitiger Einnahme einer Magnesium- und Aluminiumhydroxidsuspension (35). Des Weiteren wurde von einer gesteigerten Flurbiprofen-Resorption durch das Antazidum Magnesiumhydroxid berichtet (3).

Flurbiprofen und ASS: Siehe 3.1.1.1 ASS und andere NSAR.

Flurbiprofen und Corticosteroide: Siehe 3.1.1.1 ASS und Corticosteroide.

Flurbiprofen und H₂-Rezeptorantagonisten:

Die gleichzeitige Einnahme von Cimetidin und Flurbiprofen führt zu einer signifikanten, jedoch klinisch nicht sehr bedeutsamen Veränderung der pharmakokinetischen Parameter von Flurbiprofen (36), (3).

Flurbiprofen und Furosemid:

Der diuretische Effekt des Schleifendiuretikums Furosemid wird bei zusätzlicher Einnahme von Flurbiprofen vermindert. Dies hat eine verminderte renale Clearance als Konsequenz. Der genaue Mechanismus dieser Interaktion ist unbekannt und lässt sich nicht ausschließlich auf die Prostaglandinsynthesehemmung der NSAR zurückführen (37).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Flurbiprofen zeigten :

Nach "Rudge und Lloyd-Jones, (1981)" zeigte die Untersuchung der Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von **Indometacin** und Flurbiprofen keine Ergebnisse (38).

"Brooks und Khong, (1977)" haben die möglichen Interaktionen zwischen Flurbiprofen und einer **high-dose ASS**-Therapie untersucht. Die Pharmakokinetik von Flurbiprofen blieb bei Komedikation der beiden Substanzen unverändert (39).

Die gemeinsame Verabreichung von Flurbiprofen und **Methotrexat** hat keinen Einfluss auf die renale MTX-Clearance. Es besteht zwischen diesen beiden Substanzen kein Interaktionspotential, im Gegensatz zu anderen NSAR wie ASS oder Ibuprofen (40).

3.1.1.4 Ketoprofen

Dieses 2-Arylpropionsäure-Derivat kommt in Form von zwei Enantiomeren vor und wird als Razemat zur Therapie von Schmerzen, Fieber und Entzündung eingesetzt.

Ketoprofen ist ebenfalls ein unselektiver COX-Hemmer, die Thrombozytenaggregationshemmung ist wie bei Ibuprofen reversibel.

Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 1 und 2 Stunden.

Die maximale Tagesdosis von 200 mg sollte nicht überschritten werden.

Ketoprofen und Antazida:

Aluminiumhydroxid ist ein häufig eingenommenes Antazidum. Diese Wirksubstanz ist in der Lage, die Absorption von Ketoprofen stark zu senken (3).

Ketoprofen und high-dose ASS:

Die Komedikation dieser beiden Substanzen führt zu einem Abfall der AUC von Ketoprofen um ein Drittel und damit zur Reduktion der antiinflammatorischen Aktivität. Der Mechanismus hinter dieser Interaktion ist die Verdrängung von Ketoprofen aus der Plasmaeiweißbindung (41), (3).

Eine weitere Wechselwirkung bei Kombination dieser Medikamente ist die Addition des Risikos gastrointestinale Schäden wie Ulzera oder Blutungen zu erleiden. Generell sollte die gleichzeitige Einnahme mehrerer NSAR wegen Zunahme der Nebenwirkungen vermieden werden (3).

Ketoprofen und Metoclopramid:

Metoclopramid gehört zur Gruppe der Dopaminrezeptor-Antagonisten und wird zur Therapie von Magenentleerungsstörungen und Übelkeit eingesetzt. Dieses Medikament reduziert durch Steigerung der Magenpassagezeit die AUC und den Plasmaspiegel von Ketoprofen, was zu dessen Wirkungsverlust führt (3).

Ketoprofen und Probenecid*:

Probenecid gehört zur Gruppe der Uricosurika. Es scheint in der Lage zu sein, die Ausscheidung von Ketoprofen über die Niere zu behindern. Diese Tatsache führt zum Anstieg des Plasmaspiegels von Ketoprofen. Bei Kombination dieser beiden Medikamente sollte an eine Dosisanpassung gedacht werden (42).

Ketoprofen und SSRI: Siehe 3.1.1.1 ASS und Serotoninreuptakeinhibitoren.

Ketoprofen und Furosemid:

Ketoprofen ist in der Lage den diuretischen Effekt des Schleifendiuretikums Furosemid durch Hemmung der Prostaglandinsynthese zu senken. Weiters wird der von Furosemid ausgelöste Plasmareninanstieg gehemmt (43), (44).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Ketoprofen zeigten :

Cimetidin, ein H₂-Rezeptorantagonist, hat bei gemeinsamer Anwendung mit Ketoprofen keinen Einfluss auf dessen orale Pharmakokinetik (45).

Das Antazidum **Magnesiumhydroxid** hat keinen Einfluss auf die Resorption von Ketoprofen (46).

Im Gegensatz zu anderen NSAR hat Ketoprofen keinen Einfluss auf die renale Clearance von **Methotrexat**. Die Kombination der beiden Wirkstoffe kann sicher angewandt werden (40).

Laut den Untersuchungen von "Tugwell et al., (1997)" hat die kombinierte Anwendung von **Cyclosporin A** und Ketoprofen kein Wechselwirkungspotential (47).

Es gibt keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Ketoprofen und dem PPI **Omeprazol**. Diese Erkenntnis ist klinisch bedeutsam, weil PPI zur Therapie und Prävention von NSAR-induzierten gastrointestinalen Schleimhautschädigungen eingesetzt werden. Der Mangel an Wechselwirkungen ist allgemein für die Kombination von PPI und NSAR gültig (3).

3.1.1.5 Naproxen

Das nichtsteroidale antiphlogistisch und antirheumatisch wirkende Propionsäure-Derivat Naproxen findet vor allem bei chronisch entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises Anwendung, da der Wirkstoff in die Synovialflüssigkeit gelangen kann.

Durch die potente Hemmung der Cyclooxygenasen wirkt es ebenso antipyretisch und analgetisch. Dieser Wirksubstanz ist nur in Form des S-Enantiomers erhältlich.

Naproxen wird über Magen und Dünndarm vollständig aufgenommen, die Plasmaproteinbindung liegt bei 98%. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei rund 14 Stunden und die Ausscheidung erfolgt zu 99% renal.

Die mittlere Tagesdosis liegt bei 500 mg und sollte 1000 mg nicht überschreiten.

Naproxen und Antihypertensiva:

Ein Review zum Thema besagt, dass Naproxen, ebenso wie Indometacin und Piroxicam den größten Einfluss auf den Anstieg des Blutdrucks haben. Diese Wirkstoffe antagonisieren die Wirkung von β -Blockern stärker als die der ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Diuretika. Falls die Kombination dieser Medikamente nicht vermeidbar ist, ist eine engmaschige Blutdruckmonitorisierung indiziert (48).

Naproxen und low-dose ASS:

Naproxen ist in der Lage den thrombozytenaggregationshemmenden Effekt von niedrig dosiertem Aspirin aufzuheben. Durch diese Antagonisierung kann es bei Patienten, die beide Substanzen gemeinsam einnehmen, zum vermehrten Auftreten von vaskulären Ereignissen wie Herzinfarkten oder Insulten kommen (49), (50), (25), (51).

Naproxen und high-dose ASS: Siehe 3.1.1.1 ASS und andere NSAR.

Naproxen und Probenecid*:

Die Wechselwirkung zwischen Probenecid und Naproxen führt zum starken Anstieg des Plasmaspiegels von Naproxen. Der Mechanismus hinter der Interaktion ist die kompetitive Hemmung der Glucuronidierung von Naproxen (3).

Naproxen und SSRI: Siehe 3.1.1.1 ASS und Serotoninreuptakeinhibitoren.

Naproxen und Diuretika:

“Klassen et al., (1993)“ zeigten einen signifikanten Anstieg des diastolischen Blutdrucks bei Komedikation von Naproxen mit dem Thiaziddiuretikum Hydrochlorothiazid (52).

Naproxen und Lithium:

Bei der gleichzeitigen Einnahme von Naproxen unter andauernder Lithiumtherapie muss an dessen Dosisreduktion und an häufige Blutspiegelkontrollen gedacht werden, da es zum Abfall der Lithiumclearance kommen kann. Dies könnte eine Intoxikation nach sich ziehen (53).

Naproxen und Sucralfat:

Die gemeinsame Anwendung des Ulkustherapeutikums Sucralfat mit Naproxen führt zur verminderten Resorption und somit auch zu dessen geringeren maximalen Plasmakonzentration (54).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Naproxen zeigten :

Das basische Ionenaustauscherharz **Cholestyramin**, welches zur Therapie der Hyperlipidämie IIa eingesetzt wird, hat nach "Calvo und Dominguez-Gil, (1984)" keine signifikante Veränderung der Pharmakodynamik von Naproxen zur Folge (55), (3).

Naproxen hat keinen Einfluss auf die blutdrucksenkende Wirkung der Kalziumkanalblocker **Verapamil** (56) und **Nicardipin** (57). Diese Substanzklasse ist eine gute Alternative für Patienten mit Hypertonie, die NSAR und Antihypertonika gemeinsam einnehmen müssen.

Tolbutamid* gehört zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe und wird als Antidiabetikum eingesetzt. Die Komedikation mit Naproxen hat keinen Einfluss auf dessen Pharmakokinetik (58), (59).

Der PPI **Omeprazol** hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Naproxen und ebenso beeinflusst dieses nicht die AUC von Omeprazol. Die Komedikation dieser beiden Wirkstoffe ist ohne Dosisanpassung möglich (60). Im Allgemeinen gibt es keine Hinweise auf Interaktionen zwischen PPI und NSAR (3).

Zwischen dem H₁-Rezeptorantagonisten **Diphenhydramin** und Naproxen treten bei gemeinsamer Anwendung keine signifikanten Veränderungen der jeweiligen Pharmakokinetik auf (61), (3).

Es gibt keinen Hinweis auf klinisch relevante Interaktionen zwischen dem 5-Lipooxygenase-Inhibitor **Zileuton** und Naproxen. Diese beiden Substanzen können mit geringstem Risiko an möglichen Wechselwirkungen gemeinsam verwendet werden (62).

Eine in-vivo Untersuchung des Effekts von Naproxen auf die Pharmakokinetik des nucleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitors **Zidovudin** bei HIV Patienten zeigt, dass es dabei nicht zu pharmakokinetischen Interaktionen kommt. Eine therapeutische Naproxen-

Dosierung führt nicht zu einer signifikanten Hemmung der Zidovudinmetabolisierung, im Gegensatz zur Komedikation mit anderen NSAR oder Paracetamol (63).

Die Einnahme von Naproxen während einer low-dose **Methotrexat**therapie, hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des Immunsuppressivums (10).

3.1.1.6 Indometacin und Acemetacin

Diese beiden Substanzen sind Essigsäure-Derivate, mit vor allem antiphlogistischer und antirheumatischer Wirkung.

Indometacin ist ein sehr starker COX-Hemmer, seine Resorption gelingt schnell und vollständig. Die Plasmaeiweißbindung liegt über 95% und die Plasmahalbwertszeit beträgt zwischen 2 und 11 Stunden. Der größte Anteil wird in Form von inaktiven Metaboliten über Niere und Darm ausgeschieden, nur ein geringer Teil verlässt den Körper unverändert.

Die maximale Dosis von 200 mg pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Acemetacin ist ein Prodrug des Indometacin. Deshalb werden für Acemetacin die gleichen Arzneimittelinteraktionen erwartet wie für Indometacin (3).

Indometacin und low-dose ASS:

Für den Mechanismus dieser Arzneimittelwechselwirkung ist die Antagonisierung des thrombozytenaggregationshemmenden Effekts von niedrig dosiertem ASS durch Indometacin verantwortlich. Um das vermehrte Auftreten von vaskulären Geschehnissen zu vermeiden, sollte von dieser Medikamentenkombination abgesehen werden (25).

Indometacin und Antazida:

Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid senken bei gleichzeitiger Verabreichung die Bioverfügbarkeit von Indometacin. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist jedoch eher als fraglich einzuschätzen (64), (3).

Indometacin und Probenecid*:

Die gemeinsame Einnahme von Probenecid und Indometacin führt zum Abfall der Indometacin-Clearance. Der Hintergrund der Wechselwirkung ist die kompetitive Hemmung der renalen Glucuronidation von Indometacin. Der daraus resultierende Anstieg des Plasmaspiegels kann zu Intoxikationssymptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Verwirrung führen. Deshalb sollte unbedingt an eine Dosisreduktion von Indometacin gedacht werden (3).

Indometacin und SSRI: Siehe 3.1.1.1 ASS und Serotoninreuptakeinhibitoren.

Indometacin und Antihypertensiva:

Indometacin hat neben Naproxen und Piroxicam den größten Einfluss auf das Ansteigen des Blutdrucks. Diese Arzneistoffe sind in der Lage, den mittleren Blutdruck um durchschnittlich 5 mmHg anzuheben, was auf lange Zeit gesehen ausschlaggebend für das Erleiden eines Herzinfarktes oder Schlaganfalles sein kann. Bei der Kombination mit β -Blockern kommt es

besonders zur Antagonisierung derer Wirkung, aber auch ACE-Hemmer und Diuretika sind von dieser Interaktion betroffen. Bei Patienten, die NSAR und Antihypertensiva wie β -Blocker, Diuretika oder ACE-Hemmer gemeinsam einnehmen müssen, sind speziell am Beginn der Komedikation regelmäßige Blutdruckkontrollen indiziert (48), (65).

Indometacin und Digoxin:

Der Einfluss von Indometacin auf eine Dauertherapie mit dem Herzglykosid Digoxin wurde untersucht. Es zeigte sich, dass Indometacin in der Lage ist, den Serumspiegel von Digoxin um 100% anzuheben. Der genaue Interaktionsmechanismus ist jedoch unbekannt (66).

Indometacin und Furosemid:

Bei gemeinsamer Einnahme dieser beiden Medikamente muss mit einer Verminderung des natriuretischen und eventuell sogar des diuretischen Effekts von Furosemid gerechnet werden. Am Interaktionsmechanismus ist der hemmende Effekt des Indometacins auf die Prostaglandinsynthese beteiligt. Um den Mechanismus der Wechselwirkung genauer verstehen zu können, müssen noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden (67).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Indometacin und Acemetacin zeigten :

Die Komedikation von **Sucralfat** mit Indometacin hat trotz der dabei auftretenden Senkung der Absorption und der maximalen Plasmakonzentrationen keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Indometacin (54).

Bei der gemeinsamen Anwendung von Indometacin und **Cyclosporin A** sind keine Arzneimittelinteraktionen zu erwarten (47).

Die gleichzeitige Therapie mit den H₂-Antagonisten **Cimetidin** oder **Ranitidin** hat keine Veränderung der Bioverfügbarkeit von Indometacin zur Folge (68), (3).

3.1.1.7 Diclofenac

Dieses Essigsäure-Derivat mit analgetischer, antiphlogistischer und antipyretischer Wirkung ist unter dem Handelsnamen Voltaren® gut bekannt. Diese Substanz ist ein starker Hemmer der Cyclooxygenasen mit eher geringerer Präferenz für die COX 2.

Seine Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt hängt stark von der Verabreichungsform ab und aufgrund eines hohen first-pass-Effekts beträgt die Bioverfügbarkeit im Mittel nur 50%.

Die Metabolisierung erfolgt sehr rasch, die Plasmahalbwertszeit liegt bei 1,5 Stunden.

Diclofenac wird sowohl renal als auch bilär ausgeschieden.

Die maximale Tagesdosis sollte 150 mg nicht überschreiten.

Diclofenac und high-dose ASS:

Es kommt ebenso wie bei der Komedikation mit ASS und anderen NSAR durch die sehr hohe Affinität von ASS zu Albumin zur Verdrängung von Diclofenac aus dessen Plasmaproteinbindung. Das hat den schnelleren Abbau der Wirksubstanz zur Folge und führt so zur kürzeren Wirkung des Schmerzmedikaments Diclofenac (5). Des Weiteren ist die Kombination zweier NSAR niemals indiziert, da sich das Risiko der gastrointestinalen Schädigung zusätzlich addiert (3).

Diclofenac und Cholestyramin und Colestipol:

Cholestyramin und Colestipol sind beides Anionenaustauscherharze, die bei simultaner Medikation mit Diclofenac zu dessen signifikanter Verminderung der oralen Resorption führen. Die Reduktion der maximalen Plasmaspiegel beträgt bei Cholestyramin um 75% und bei Colestipol um 58% (69), (3).

Diclofenac und SSRI: Siehe 3.1.1.1 ASS und Serotoninreuptakeinhibitoren.

Diclofenac und Corticosteroide: Siehe 3.1.1.1 ASS und Corticosteroide.

Der Interaktionsmechanismus und die daraus resultierende Schädigung der Magen- und Darmschleimhaut treffen für alle NSAR mit Hemmung der COX 1 zu.

Diclofenac und Rifampicin:

Als gut bekannter Enzyminduktor ist das Antituberkulotikum Rifampicin in der Lage, die Wirkung einiger oxidativ-biotransformierter Arzneistoffe zu vermindern. Dies trifft ebenso auf die Pharmakokinetik von Diclofenac zu, wobei es durch Enzyminduktion zu einer starken Reduktion des Plasmaspiegels kommt (3).

Diclofenac und Amoxicillin:

Bei der kombinierten Anwendung des β -Lactam-Antibiotikas Amoxicillin mit Diclofenac kann es zur Reduktion der Bioverfügbarkeit von Amoxicillin kommen. Der genaue Interaktionsmechanismus muss in weiteren Studien noch geklärt werden, es wird jedoch eine Beeinflussung der renalen Clearance vermutet (70).

Diclofenac und Cyclosporin A:

Da diese beiden Wirkstoffe zur Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden können, wurde deren gemeinsames Interaktionspotential untersucht. Die Hemmung des first-pass-Effekts durch Cyclosporin A führt zum Anstieg des Plasmaspiegels von Diclofenac. Bei Komedikation dieser beiden Substanzen sollten die Patienten klinisch überwacht werden und die Dosis sollte reduziert werden, um eventuelle Überdosierungen zu vermeiden (71).

Diclofenac und Voriconazol:

Da Diclofenac vor allem über CYP 2C9 metabolisiert wird, kommt es bei Komedikation mit Voriconazol, einem potenten Hemmer mehrerer CYP-Enzyme, auch über Hemmung des first-pass-Metabolismus zum Anstieg der Diclofenac-Plasmakonzentration. Die Plasmahalbwertszeit und die Clearance bleiben jedoch unverändert. Bei Patienten, die beide Medikamente einnehmen, sollte an eine Dosisreduktion gedacht werden, um eine Intoxikation zu vermeiden (72).

Diclofenac und Lithium:

Eine Studie untersuchte den Einfluss von Diclofenac auf die Pharmakokinetik von Lithium. Bei Komedikation dieser beiden Wirkstoffe zeigten sich ein signifikanter Abfall der renalen Lithiumclearance und ein Anstieg der Plasmakonzentration von Lithium. Des Weiteren nahm die renale Prostaglandinsynthese ab. Diese klinisch wichtige Arzneimittelinteraktion könnte durch die diclofenac-induzierte Prostaglandinsynthesehemmung bedingt sein. Da bei gemeinsamer Anwendung das Risiko einer Lithiumintoxikation besteht, muss unbedingt an eine Dosisreduktion von Lithium gedacht werden (73).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Diclofenac zeigten:

Die gleichzeitige Einnahme von Diclofenac hat keinen Einfluss auf den kardioprotektiven Effekt einer **low-dose ASS**-Therapie. Es kommt nicht, wie zum Beispiel bei Ibuprofen, zur Antagonisierung der irreversiblen Thrombozytenaggregation durch ASS (24), (10).

Die Resorption von Diclofenac wird bei gleichzeitiger Therapie mit dem Antazidum

Magnesiumhydroxid nicht beeinflusst (46).

Die H₂-Rezeptorantagonisten **Ranitidin** (74) und **Famotidin** haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Plasmaspiegel von Diclofenac (3).

Bei der gemeinsamen Einnahme der PPI **Pantoprazol** (75) und **Omeprazol** mit Diclofenac müssen keine Veränderungen der Pharmakokinetik erwartet werden, da es kein Interaktionspotential zwischen PPI und NSAR gibt (3).

Eine Untersuchung von "Ungethüm, (1991)" zeigte, dass **Sucralfat** keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Diclofenac hat. Es kommt zwischen diesen beiden Substanzen nicht zu Arzneimittelwechselwirkungen (76).

Das Prostaglandin E-Derivat **Misoprostol** wird als Begleittherapie bei der Gabe von NSAR zur Ulkusprophylaxe eingesetzt. Zu diesem Zweck ist eine Fixkombination von Diclofenac und Misoprostol als Arthotec[®] im Handel erhältlich. Es wurde untersucht, ob es bei Einnahme der Fixkombination in einer Tablette zu signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen den beiden Substanzen kommt. Dies ist jedoch nicht der Fall (77). Die Inzidenz von Abdominalschmerzen, Durchfall und Übelkeit steigt jedoch bei der Komedikation mit beiden Substanzen an (74), (3).

Der synergistische Effekt einer Kombinationstherapie von NSAR und Opiaten bei Schmerzen ist hinreichend bekannt und wird laut dem Stufenschema der WHO empfohlen. Bei in-vitro Untersuchungen an menschlichen Leberzellen gab es bei der Kombination von **Codein** und Diclofenac Hinweise auf eine signifikante Hemmung der Glucuronidierung von Codein durch Diclofenac. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei der randomisierten, placebokontrollierten cross-over Studie von "Ammon et al., (2002)", dass in-vivo keine Veränderung der Codein-Glucuronidierung auftritt und es zu keinen Arzneimittelinteraktionen kommt (78).

3.1.1.8 Piroxicam

Piroxicam gehört wie Meloxicam und Lornoxicam zur Substanzgruppe der Oxicame. Es ist eine saure Verbindung und ein unselektiver Hemmer der COX 1 und 2. Piroxicam kann oral, topisch oder als tiefe intramuskuläre Injektion angewandt werden. Indikationsgebiete sind akute Schmerzen und Entzündungen, rheumatoide Arthritis, akute Gichtanfälle, Osteoarthritis, Zerrungen, Stauchungen und Bursitiden.

Die maximale Plasmakonzentration ist bei oraler Einnahme nach 1 bis 2 Stunden erreicht und die Plasmahalbwertszeit schwankt wegen interindividueller Variabilität zwischen 20 und 120 Stunden. Im Serum ist dieses Oxicam nahezu vollständig an Plasmaeiweiß gebunden. Die Ausscheidung erfolgt zu 2/3 biliär und zu einem Drittel über die Nieren.

Die Dosierung als Einzeldosis sollte 20 bis 40 mg pro Tag nicht überschreiten, bei längerer Anwendung sollten nicht mehr als 10 bis 20 mg pro Tag eingenommen werden. Im akuten Gichtanfall kann Piroxicam mit maximal 40 mg pro Tag für eine Woche angewandt werden. Das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen steigt bei einer Dauerbehandlung mit 30 mg pro Tag stark an.

Piroxicam und Cholestyramin:

Bei gleichzeitiger Einnahme ist Cholestyramin in der Lage, Piroxicam im Magen zu binden. Zusätzlich hat es einen Einfluss auf dessen enterohepatische Rezirkulation. Einige Studien wurden durchgeführt um diese Arzneimittelinteraktion zu untersuchen und dabei zeigten sich ein deutlicher Anstieg der Piroxicam-Clearance und eine Verkürzung von dessen Plasmahalbwertszeit. Diese Arzneimittelwechselwirkung ist mittlerweile weitgehend bekannt. Um dieser Wechselwirkung zu entgehen sollte diese Medikamentenkombination vermieden werden. Im Falle einer Überdosierung mit Oxicamen kann Cholestyramin verwendet werden, um unerwünschten Arzneimittelwirkungen entgegen zuwirken (79), (80), (81).

Piroxicam und Cimetidin:

Eine Studie untersuchte das Interaktionspotential der Kombination von Piroxicam und dem H₂-Rezeptorantagonisten Cimetidin. Es kam dabei zu einem leichten, aber signifikanten Anstieg der Plasmahalbwertszeit und der AUC von Piroxicam (82). Eine andere Untersuchung kam zu denselben Ergebnissen (83). Der Mechanismus dieser Interaktion ist noch nicht genau bekannt, es wird aber angenommen, dass Cimetidin den Abbau von Piroxicam über das Cytochrom P450 System behindert. Diese Arzneimittelinteraktion scheint jedoch nicht von besonderer klinischer Relevanz zu sein (3).

Piroxicam und NSAR:

Die Kombination von mehreren NSAR führt zum Anstieg der gastrointestinalen Toxizität und sollte aus diesem Grund vermieden werden. Piroxicam gehört neben Diclofenac, Indometacin, Naproxen und Ketoprofen zu den Wirkstoffen mit mittelhohem Risiko dafür (3).

Piroxicam und Antihypertensiva:

Piroxicam wirkt durch die unselektive Hemmung der Cyclooxygenasen prohypertensiv und ist in der Lage, die Wirkung von blutdrucksenkenden Medikamenten wie ACE-Hemmer, β -Blocker und Diuretika zu senken. Besonders betroffen von dieser Interaktion sind Lisinopril-Hydrochlorothiazidkombinationen. Kalziumkanalblocker wie Amlodipin werden im Gegensatz dazu nicht beeinflusst. Bei der Therapie von hypertensiven Patienten mit Osteoarthritis oder chronischen Schmerzzuständen sollte gänzlich auf prohypertensiv wirkende NSAR verzichtet werden (84) (48).

Piroxicam und Acenocoumarol:

Acenocoumarol gehört zur Substanzklasse der Vitamin K-Antagonisten und ist unter dem Handelsnamen Sintrom[®] weitreichend bekannt. Die gemeinsame Einnahme mit Piroxicam sollte unbedingt verhindert werden, da es zu einer pharmakokinetischen Interaktion zwischen beiden Substanzen kommt, die sich als Zunahme des antikoagulativen Effekts von Acenocoumarol äußert. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung könnte auf der Hemmung des CYP 2C9 Isoenzym durch Piroxicam beruhen, durch das der R-Enantiomer von Acenocoumarol verstoffwechselt wird (85).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Piroxicam zeigten:

Die Pharmakokinetik von Piroxicam wird weder von dem Antazidum **Aluminium-Magnesiumhydroxid**, noch von **Aluminiumhydroxid** alleine in irgendeiner Form beeinflusst (86).

Die gleichzeitige Einnahme von **ASS** in analgetischer Dosierung hat keinen Einfluss auf die Resorption und Verteilung von Piroxicam. Es kommt demnach nicht zur Verdrängung von Piroxicam aus der Plasmaproteinbindung (86).

Omeprazol, ein weit verbreiteter Protonenpumpenhemmer kann zusammen mit Piroxicam ohne Dosisveränderungen eingenommen werden. Bei der Untersuchung des Interaktionspotentials dieser Arzneimittelkombination kam es nicht zu Veränderungen der Bioverfügbarkeit von Piroxicam (60).

Mögliche Arzneimittelinteraktionen zwischen **Sucralfat** und Piroxicam wurden untersucht. Es treten bei gleichzeitiger Anwendung keine Wechselwirkungen auf (76).

Die Einnahme einer Einzeldosis **Cyclosporin A** unter einer laufenden Piroxicamtherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis führt laut "Kovarik et al., (1997)" nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Piroxicam (71).

Piroxicam scheint bei gemeinsamer Anwendung mit **Methotrexat** keinen Einfluss auf dessen Pharmakokinetik zu haben (40).

Fondaparinux ist ein Faktor Xa-Hemmer und wird zur Prophylaxe von thrombembolischen Geschehnissen eingesetzt. Bei Komedikation mit Piroxicam kommt es nicht zu pharmakokinetischen Interaktionen (87).

Der H₂-Rezeptorantagonist **Ranitidin** hat bei der gemeinsamen Anwendung mit Piroxicam keinen signifikanten Einfluss auf dessen Pharmakokinetik (88).

3.1.1.9 Lornoxicam

Lornoxicam ist ebenfalls ein Oxicam und hemmt die Cyclooxygenasen 1 und 2 unselektiv. Der starke analgetische Effekt dieser sauren Verbindung ist mit dem des Morphins zu vergleichen. In Österreich ist der Wirkstoff unter dem Namen Xefo[®] im Handel. Die Anwendungsmöglichkeiten sind sowohl per oral, tief intramuskulär als auch intravenös. Indikationen für eine Behandlung mit Lornoxicam sind: Akute Lumbalgien, das Ischiassyndrom, Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis und die Kurzzeitbehandlung von mittelstarken postoperativen Schmerzen.

Lornoxicam wird rasch in den Körper aufgenommen und erreicht die maximale Plasmakonzentration nach 1 bis 2 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 3 und 5 Stunden, die Ausscheidung erfolgt zu 2/3 über die Leber über CYP 2C9 und zu einem Drittel über den Harn.

Die Dosierung einer Einzeldosis sollte zwischen 8 und 16 mg pro Tag liegen, jedoch sollten die 16 mg als maximale Tagesdosis nicht überschritten werden.

Lornoxicam und Cimetidin:

Eine offene, randomisierte und placebokontrollierte Studie kam zum Ergebnis, dass die Komedikation von Lornoxicam und dem H₂-Rezeptorantagonisten Cimetidin zum Anstieg der maximalen Plasmakonzentration und zur Senkung der Lornoxicam-Clearance führt. Der Interaktionsmechanismus beruht auf der hepatischen Abbauhemmung eines Lornoxicam-Metaboliten durch Cimetidin (89). Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist wahrscheinlich eher gering (3).

Lornoxicam und Furosemid:

Lornoxicam kann den diuretischen und natriuretischen Effekt von Furosemid signifikant antagonisieren, wenn diese beiden Wirksubstanzen gemeinsam eingenommen werden. Damit wird die erwünschte blutdrucksenkende Wirkung des Diuretikums aufgehoben (90).

Lornoxicam und Phenprocoumon:

Die Komedikation von Lornoxicam hat einen größeren Einfluss auf das S-Isomer von Phenprocoumon als auf dessen R-Isomer (91). Es kommt zum Anstieg des antikoagulativen Effekts des Cumarins, da sowohl das Oxicam als auch Phenprocoumon über das CYP 2C9 Isoenzym verstoffwechselt werden und es so zur Abbauhemmung kommen kann (92).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Lornoxicam zeigten:

Das Interaktionspotential zwischen **Aluminium-** bzw. **Magnesiumhydroxid** und Lornoxicam wurde untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass eine gemeinsame Anwendung von Antazida keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von Lornoxicam hat (93).

Der H₂-Rezeptorantagonist **Ranitidin** verursacht im Gegensatz zu Cimetidin keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Lornoxicam (89).

Eine Studie von "Masche et al., (1999)" berichtet, dass die gemeinsame Einnahme von hohen therapeutischen Lornoxicamdosen keine klinisch relevanten Effekte auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Cumarins **Acenocoumarol** hat (94).

3.1.1.10 Meloxicam

Meloxicam hat als einziges Oxicam eine stärkere Affinität zur COX 2. Dies bewirkt ein geringeres Nebenwirkungspotential bei niedriger Dosierung. In der antirheumatischen Therapie müssen jedoch meist hohe Tagesdosen eingesetzt werden, so hat diese Substanz gegenüber den anderen NSAR keinen deutlichen Vorteil. Meloxicam wirkt stark antientzündlich, antipyretisch und analgetisch und hat im Gegensatz zu den anderen NSAR keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation.

Indikationsgebiete sind die symptomatische Kurzzeitbehandlung von Osteoarthrosen, die Langzeittherapie der rheumatischen Arthritis und die symptomatische Behandlung des Morbus Bechterew. Es kann dazu oral, als tiefe intramuskuläre Injektion als auch parenteral angewendet werden.

Die maximale Plasmakonzentration ist bei oraler Einnahme nach 2 bis 6 Stunden erreicht. Cirka 50% der Serumkonzentration verteilen sich in der Synovialflüssigkeit. Seine Plasmahalbwertszeit liegt bei etwa 20 Stunden und die Ausscheidung erfolgt sowohl über die Leber als auch zum gleichen Teil über die Niere.

Bei der Therapie von Osteoarthrosen sollte die mittlere Tagesdosis bei 7,5 mg pro Tag liegen, die maximale Dosis von 15 mg sollte aber keinesfalls überschritten werden. Bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis und des Morbus Bechterew sind 15 mg pro Tag zulässig.

Meloxicam und ASS:

Eine gemeinsame Behandlung mit ASS in analgetischer Dosierung führt zum leichten Anstieg der Plasmakonzentration von Meloxicam. Diese ist jedoch klinisch nicht relevant (95). Die Kombination von ASS und NSAR sollte jedoch unbedingt vermieden werden, da das Risiko der gastrointestinalen Toxizität ansteigt (3).

Meloxicam und Cholestyramin:

Der Einfluss einer peroralen Cholestyramineinnahme auf eine intravenöse Meloxicaminjektion wurde untersucht (96). Cholestyramin kann die Elimination von Meloxicam aus dem Körper steigern, indem es die enterohepatische Rezirkulation reduziert. Diese Interaktion ist mittlerweile weitgehend bekannt und die Kombination von Cholestyramin und NSAR sollte vermieden werden (3).

Meloxicam und Lithium:

Die Auswirkungen einer Komedikation von Meloxicam auf eine stabile Lithiumtherapie wurden von "Türck et al., (2000)" untersucht. Die Ergebnisse der Studie zeigten einen

leichten Anstieg der AUC und der C_{max} und es kam ebenfalls zu einem leichten Absinken der Plasmaclearance von Lithium. Die Auswirkungen dieser Arzneimittelinteraktion sind wahrscheinlich klinisch wenig relevant. Trotzdem sollte der Lithiumplasmaspiegel engmaschig kontrolliert werden, um eventuelle Intoxikationen zu vermeiden (97).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Meloxicam zeigten:

Der Studie von "Busch et al., (1996)" zu Folge, hat die gleichzeitige Anwendung von **Aluminium-** und **Magnesiumhydroxid** keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Meloxicam. Es sind also keine Dosisanpassungen nötig und diese Medikamentenkombination kann gefahrlos angewendet werden (95).

Meloxicam kann den kardioprotektiven Effekt von **low-dose ASS** nicht beeinflussen, da dieses Oxicam vor allem die COX 2 hemmt und deshalb kaum einen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation hat (51). Wie schon erwähnt, sollte die Kombination von ASS und einem NSAR wegen dem ansteigenden Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen vermieden werden (3).

Die Arzneimittelkombination von Meloxicam und dem H_2 -Rezeptorantagonist **Cimetidin** kann ohne Gefahr einer Interaktion eingenommen werden, da Cimetidin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Meloxicam hat (95).

Eine Untersuchung über das Interaktionspotential zwischen Meloxicam und **Furosemid** kam zu dem Ergebnis, dass es keine klinisch relevanten Wechselwirkungen bei der gemeinsamen Anwendung dieser Wirkstoffe gibt (98).

Warfarin gehört zur Gruppe der Cumarine und wird häufig zur Prophylaxe und Therapie von thrombembolischen Geschehnissen eingesetzt. Die zusätzliche Einnahme von Meloxicam unter einer stabilen Warfarintherapie hat keinen Einfluss auf die PTT und die INR. Trotzdem sollte diese Arzneimittelkombination vermieden werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte ein genaues INR-Monitoring stattfinden (99).

3.1.1.11 Mefenaminsäure

Das Anthranilsäure-Derivat Mefenaminsäure ist in Österreich unter dem Handelsnamen Parkemed® bekannt. Es gehört zur Gruppe der Fenamate und wirkt ebenfalls über die Hemmung der Prostaglandinsynthese analgetisch, antiphlogistisch und antipyretisch. Anwendungsgebiete dieser Wirksubstanz sind vor allem Dys- und Hypermenorrhoe, Kopfschmerzen, Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen und Zahnschmerzen. Die Plasmaeiweißbindung liegt nach rascher Aufnahme in den Körper über 90% und nach 2 bis 4 Stunden ist die maximale Plasmakonzentration erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt rund 2 Stunden. Die Mefenaminsäure wird hauptsächlich über die Niere aus dem Körper ausgeschieden. Die mittlere Tagesdosis liegt bei 1250 mg und sollte 2000 mg keinesfalls überschreiten.

Mefenaminsäure und Antazida:

Mehrere Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Effekt von Magnesiumhydroxid auf die Resorption von Mefenaminsäure. Einzelne Dosen des Antazidums führten zu einem signifikanten Anstieg der Resorption des Fenamats, was zu einem leichten Anstieg der totalen Bioverfügbarkeit führte. Diese Interaktion kann positiv ausgenutzt werden, wenn ein schneller Wirkungseintritt des Analgetikums gefragt ist (100), (22).

Mefenaminsäure und Cholestyramin:

Einige Studien, die an Tieren durchgeführt wurden, lassen auf Wechselwirkungen zwischen der Mefenaminsäure und Cholestyramin schließen. Weitere in-vivo Untersuchungen am Menschen müssen erst durchgeführt werden, um genauere Aussagen treffen zu können (3).

Mefenaminsäure und Warfarin:

“Chan, (1995)“ kam in seinem Review über unerwünschte Arzneimittelwirkungen zwischen Warfarin und NSAR zum Schluss, dass Mefenaminsäure ebenso wie andere NSAR in der Lage ist, bei gleichzeitiger Einnahme mit Warfarin dessen antikoagulativen Effekt zu steigern. Diese Arzneimittelkombination sollte unbedingt vermieden werden, da dies mit einem Anstieg des Blutungsrisikos und der Gefahr gastrointestinale Ulzera zu erleiden verbunden ist (101).

Mefenaminsäure und Lithium:

In der Literatur gibt es einige Hinweise darauf, dass es bei der Anwendung von Mefenaminsäure während einer stabilen Lithiumtherapie zu Interaktionen in Form von Lithiumintoxikationen kommen kann. Zu Intoxikationen kommt es wahrscheinlich über die renale Prostaglandinsynthesehemmung durch das Fenamat. Jedoch müssen noch weitere

Untersuchungen gemacht werden, um diese Arzneimittelinteraktion zu bestätigen (102), (103).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit der Mefenaminsäure zeigten :

Allem Anschein nach gibt es zwischen allen NSAR und **PPI** wie Omeprazol, keine signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen (3).

3.1.1.12 Celecoxib

Celecoxib gehört zur Gruppe der COX 2-selektiven NSAR, den so genannten Coxiben. Das Nebenwirkungsprofil der Coxibe ist durchaus mit dem der unselektiven NSAR zu vergleichen, jedoch kommt es wegen der fehlenden COX 1-Hemmung um ca. 50% seltener zu gastrointestinalen Ulzerationen und Blutungen. Außerdem haben die COX 2-selektiven NSAR keinen Einfluss auf die Thromboxansynthese und somit haben sie auch keinen Effekt auf die Thrombozytenaggregation.

Bei Celecoxib handelt es sich um ein Sulfonamid-Derivat mit analgetischer, antiphlogistischer und antipyretischer Wirkung. Dieser Arzneistoff wird vor allem zur Therapie von Arthrosen, Arthritis und rheumatoider Arthritis eingesetzt.

Seine orale Bioverfügbarkeit liegt zwischen 50 und 70% und es ist im Plasma größtenteils an Albumin gebunden. Der maximale Plasmaspiegel wird nach ca. 3 Stunden erreicht und die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt zwischen 6 und 12 Stunden. Celecoxib wird vor allem über die Leber mittels CYP 2C9 verstoffwechselt.

Da dieser Arzneistoff ein bekannter Hemmer des CYP 2D6 Isoenzym ist, muss bei Kombination mit CYP 2D6 Substraten auf mögliche Interaktionen geachtet werden. Dies ist besonders wichtig bei Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite. Die maximale Tagesdosis von 400 mg sollte bei der antientzündlichen Therapie nicht überschritten werden. In höheren Dosen, als zur antientzündlichen Therapie, hat Celecoxib einen antikarzinogenen Effekt auf das Wachstum von Darmpolypen und wurde deshalb als Therapeutikum zur Reduktion der Anzahl von Darmpolypen bei familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) zugelassen.

“Maier et al., (2008)“ zu Folge ist Celecoxib, als einziges Coxib auch in der Lage, unabhängig von der COX 2-Hemmung einen direkten Einfluss auf die Leukotrienbildung zu haben. Dies geschieht über eine direkte Hemmung der 5-Lipoxygenaseenzyme und wurde bei Untersuchungen in-vitro und in-vivo bewiesen (104).

Celecoxib und NSAR:

Die gemeinsame Anwendung von Celecoxib mit anderen unselektiven NSAR sollte vermieden werden, da sich das Risiko unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen zu erleiden, potenziert. Dies betrifft vor allem die Häufigkeit von gastrointestinalen Komplikationen wie Ulzerationen (105).

Celecoxib und Fluconazol:

Das Antimykotikum Fluconazol ist ein bekannter Hemmer des Isoenzym CYP 2C9, über welches Celecoxib größtenteils verstoffwechselt wird. So kommt es bei gleichzeitiger Anwendung zu einem massiven Anstieg des Coxibs im Blutplasma. Um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden, sollte in diesem Fall an eine Dosisreduktion von Celecoxib gedacht werden (105).

Celecoxib und Rifampicin:

Das Antibiotikum Rifampicin ist ein sehr potenter Enzyminduktor und führt so zu einem starken Anstieg der Celecoxib-Clearance. Diese Interaktion hat eine Verminderung der Wirkung des NSAR zur Folge. Um dies zu verhindern, sollte die Dosis des Analgetikums für die Dauer der gemeinsamen Anwendung gesteigert werden (106), (3).

Celecoxib und Warfarin:

Die möglichen Wechselwirkungen zwischen Celecoxib und Warfarin wurden untersucht. Bei Patienten, die unter stabiler Warfarindauertherapie standen wurde ein signifikanter Anstieg der INR beobachtet. Dies hat einen Anstieg des Blutungsrisikos zur Folge. Deshalb sollte die Prothrombinzeit bei Komedikation dieser beiden Wirkstoffe genau kontrolliert werden (107), (105)

Celecoxib und Lithium:

Bei Patienten die unter einer Lithiumtherapie stehen, kann die Komedikation mit dem selektiven COX 2-Hemmer Celecoxib zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Lithium und zu einem signifikanten Abfall der Lithiumclearance führen. Aufgrund der engen therapeutischen Breite des Lithiums kommt es so schnell zur Intoxikation. Der Mechanismus der Interaktion ist noch nicht genau bekannt. Um die Patienten vor einer Vergiftung zu schützen, sollte an ein Monitoring der Plasmalithiumspiegel und an eine eventuelle Dosisreduktion gedacht werden (108), (10).

Celecoxib und Metoprolol:

Wie bereits erwähnt, ist Celecoxib ein Hemmer des CYP 2D6. Der häufig verwendete β -Blocker Metoprolol ist ein Substrat dieses Cytochrom P450 Isoenzym. Bei einer Untersuchung dieser Arzneimittelinteraktion kam es zum Anstieg der AUC von Metoprolol um rund das Doppelte. Besonders wichtig ist die Kenntnis der CYP 2D6 Hemmung durch Celecoxib bei Kombination mit Wirksubstanzen, die eine geringe therapeutische Breite besitzen (109).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Celecoxib zeigten :

Die Antazida **Aluminium- und Magnesiumhydroxid** haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Celecoxib (105), (3).

Da Celecoxib selektiv auf die Cyclooxygenase 2 wirkt, hat diese Substanz keine Wirkung auf die Thrombozytenaggregation. Die Komedikation mit einer **low-dose ASS**-Therapie ist im Gegensatz zur Komedikation mit unselektiven NSAR möglich, ohne den thrombozytenaggregationshemmenden Effekt des Aspirins zu beeinflussen (110), (10), (105), (111). Das Risiko, dabei eine gastrointestinale Komplikation zu erleiden ist jedoch bei dieser Kombination höher, als bei der Einnahme von Celecoxib alleine (3).

Das Antimykotikum **Ketoconazol** hat im Gegensatz zu Fluconazol keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Celecoxib bei gemeinsamer Anwendung (3).

Untersuchungen über das Interaktionspotential zwischen dem direkten Reninhemmer **Aliskiren** und Celecoxib zeigten bei gemeinsamer Anwendung keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen (112), (113).

Celecoxib und **Methotrexat** werden zur Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. Die renale Clearance des MTX wird nicht signifikant von Celecoxib beeinflusst. Bei älteren und nierengeschädigten Patienten sollten noch Untersuchungen in Bezug auf diese Interaktion durchgeführt werden (114).

3.1.1.13 Etoricoxib

Etoricoxib gehört ebenso zur Gruppe der COX 2-selektiven nichtsteroidalen Antiphlogistika. Zu den Anwendungsgebieten gehören Arthrosen, rheumatoide Arthritis und die Gichtarthritis. Bei oraler Einnahme mit fast vollständiger Bioverfügbarkeit ist die maximale Plasmaspiegelkonzentration von Etoricoxib nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Der Wirkstoff kommt im Plasma fast ausschließlich in an Albumin gebundener Form vor. Da die Plasmahalbwertszeit bis zu 26 Stunden beträgt, wird der Arzneistoff nur einmal pro Tag eingenommen. Etoricoxib wird hauptsächlich hepatisch über CYP 3A4 metabolisiert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann es daher zum Anstieg der AUC um fast 40% kommen.

Generell sollte die maximale Tagesdosis von 120 mg auf keinen Fall überschritten werden. Bei Untersuchungen bezüglich der gastrointestinalen Toxizität zeigte Etoricoxib eine signifikante Reduktion der gastrointestinalen Nebenwirkungen im Gegensatz zu unselektiven NSAR. Das Wechselwirkungspotential mit anderen Medikamenten wurde bis dato nur begrenzt untersucht (115).

Etoricoxib als Hemmer der Sulfotransferase:

Etoricoxib ist ein Hemmer der menschlichen Sulfotransferaseaktivität. Wenn Substrate dieses Enzyms, wie zum Beispiel Salbutamol oder Minoxidil gemeinsam mit Etoricoxib eingenommen werden, kommt es zum Anstieg dieser Medikamente im Plasma (3).

Etoricoxib und Ketoconazol:

Das Antimykotikum Ketoconazol ist ein starker Hemmer des CYP 3A4. Etoricoxib wird teilweise durch dieses Enzym verstoffwechselt. Daher führt eine gemeinsame Anwendung zu einem moderaten Anstieg des maximalen Plasmaspiegels dieses Coxibs. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist eher unwahrscheinlich, demnach sind auch keine Dosisanpassungen nötig (116), (3).

Etoricoxib und Rifampicin:

Als potenter Enzyminduktor verschiedener hepatischer Enzyme kann das Antibiotikum Rifampicin den Abbau von Etoricoxib beschleunigen. Wird Rifampicin regelmäßig mit dem Coxib eingenommen, sinkt die AUC von Etoricoxib um bis zu 65%. Um die Wirkung des Antiphlogistikums zu gewährleisten, sollte bei Komedikation dieser Medikamente an dessen Dosissteigerung gedacht werden (116).

Etoricoxib und orale Kontrazeptiva:

Einer neuen Studie zu Folge kommt es bei der Komedikation von oralen Kontrazeptiva und Etoricoxib zu einem signifikanten Anstieg des Ethinylöstradiolspiegels. Der Mechanismus dieser Interaktion ist noch nicht ausreichend erforscht. Aus diesem Grund müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden, bevor eine Aussage über die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung abgegeben werden kann (117).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Etoricoxib zeigten:

Laut Herstellerangaben kommt es bei Komedikation von **Antazida** und Etoricoxib nicht zum Auftreten von Arzneimittelinteraktionen (3).

Da Etoricoxib, ebenso wie Celecoxib, ein selektiver Hemmer der COX 2 ist, hat dieser Wirkstoff keinen Einfluss auf eine gleichzeitige **low-dose ASS**-Therapie (110).

Trotz des signifikanten Anstiegs von **Digoxin** im Blutplasma scheint es bei gemeinsamer Einnahme des Herzglycosids und Etoricoxib zu keiner klinisch bedeutenden Wechselwirkung zu kommen (118).

3.1.1.14 Parecoxib

Diese Wirksubstanz gehört ebenfalls zur Gruppe der COX 2-selektiven NSAR. Parecoxib ist das parenteral applizierbare Prodrug von Valdecoxib und wird zur Kurzzeitbehandlung von postoperativen Schmerzen eingesetzt.

Das nach enzymatischer Spaltung im Körper gebildete Valdecoxib hat eine Plasmahalbwertszeit von 6 bis 11 Stunden. In der Leber wird dieser Wirkstoff sowohl von CYP 2C9 als auch von CYP 3A4 verstoffwechselt.

Die therapeutische Dosis von Parecoxib beträgt 40 mg i.v., jedoch sollte die Tageshöchstdosis von 80 mg nicht überschritten werden.

Zum Thema Arzneimittelinteraktionen mit diesem Wirkstoff gibt es zurzeit noch sehr wenige objektive Studien. Jedoch warnt der Hersteller des Produkts Dynastat[®] vor einigen Interaktionen, die durch Hemmung oder Induktion von verschiedenen Cytochrom P450 Isoenzymen ausgelöst werden könnten. Da das im Körper entstandene Valdecoxib ein Hemmer des CYP 2C9 Isoenzym ist, soll es bei Kombination mit Substraten von CYP 2C9 wie **Omeprazol**, **Imipramin**, **Diazepam** und **Phenytoin** zu Wechselwirkungen kommen. Des Weiteren hemmt Valdecoxib den Abbau von Substanzen, die durch CYP 2D6 metabolisiert werden (z.B.: **Metoprolol**, **Propafenon**, **Dextromethorphan**). Die Hersteller des Produkts warnen auch vor Interaktionen mit Parecoxib und Enzyminduktoren wie **Rifampicin**, **Carbamazepin** und **Dexamethason**. Durch die Abbaubeschleunigung von Valdecoxib besteht die Gefahr eines Wirkungsverlustes (3).

Parecoxib und Azole:

Wie schon erwähnt, wird Parecoxib im Körper zu Valdecoxib metabolisiert und von CYP 2C9 als auch von CYP 3A4 in der Leber verstoffwechselt. **Fluconazol** ist ein potenter Hemmer des CYP 2C9 und **Ketoconazol** hemmt das CYP 3A4. Über diesen Interaktionsmechanismus kommt es zum Anstieg des Plasmaspiegels von Valdecoxib (3).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Parecoxib zeigten:

Da Parecoxib und **Paracetamol** häufig gemeinsam zur postoperativen Schmerzbekämpfung eingesetzt werden, wurde der Einfluss dieser Kombination auf die Thrombozytenfunktion untersucht. Es traten dabei keine Wechselwirkungen in Bezug auf die Thrombozytenaggregationshemmung auf. Parecoxib hat durch seine selektive COX 2-Hemmung keine Wirkung auf die Blutplättchen (119).

Parecoxib und das Benzodiazepin **Midazolam** sind beides Substrate des Isoenzym CYP 3A4. Eine klinische Studie untersuchte das Wechselwirkungspotenzial dieser

Medikamentenkombination. Dabei kam es zu keiner Veränderung der Pharmakokinetik von Midazolam. Daraus wurde geschlossen, dass Parecoxib und Valdecoxib mit großer Wahrscheinlichkeit keine Hemmer oder Induktoren der CYP 3A4-Aktivität sind (120). Eine Untersuchung über mögliche Wechselwirkungen zwischen einem einzelnen Bolus des Anästhetikums **Propofol** während einer laufenden Parecoxibtherapie ergab, dass es dabei nicht zu Veränderungen der Pharmakokinetik von Propofol kommt. Die Auswirkungen auf Propofolinfusionen wurden jedoch nicht untersucht. Obwohl Parecoxib ein bekannter Hemmer des CYP 2D9 ist und Propofol über dieses Enzym verstoffwechselt wird, kommt es laut dieser Studie zu keinem Anstieg des Serumpropofolspiegels (121).

3.1.2 Nicht saure antipyretische Analgetika

3.1.2.1 Paracetamol

Der Wirkmechanismus dieses nicht sauren, antipyretisch wirkenden Analgetikums aus der Gruppe der Anilin-Derivate ist noch nicht vollständig bekannt. Paracetamol bewirkt am Ort der Entzündung oder der Schmerzursache keine Hemmung der Prostaglandinsynthese. Jedoch kommt es nach überschreiten der Blut-Hirn-Schranke zu einer Unterbindung der Prostaglandinsynthese auf Rückenmarksebene und in zentralnervösen Zentren. Die Wirkqualitäten sind demnach vor allem antipyretisch und analgetisch. Die antiphlogistische Wirkkomponente fehlt, da es wie schon erwähnt, am Ort der Entzündung nicht zur Hemmung der COX kommt. So zeigt Paracetamol auch keine typischen Nebenwirkungen der peripher wirkenden NSAR, wie gastrointestinale Toxizität oder die Hemmung der Thrombozytenaggregation.

Zu den Indikationsgebieten gehören Schmerzzustände ohne entzündliche Komponente, Menstruations-, Zahn- und Kopfschmerzen, leichte postoperative Schmerzen. Es wird außerdem sehr gerne als Antipyretikum bei Kindern verwendet.

Im Körper wird der Wirkstoff zu 4-Aminophenol deacetyliert. Daraus entsteht im ZNS mit Hilfe der Fettsäureamidhydrolase (FAAH) und der Arachidonsäure das Arachidonylaminophenol (AM-404). Dieses AM-404 wirkt als unselektiver Hemmer der COX, im Gegensatz zu Paracetamol, das in therapeutischen Dosen keine Wirkung auf die Cyclooxygenasen hat.

Nach oraler Einnahme wird Paracetamol rasch und vollständig im Körper aufgenommen. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 2 bis 3 Stunden und die Plasmaeiweißbindung beträgt nur 30%. Die Ausscheidung erfolgt ausschließlich durch die Biotransformation über Glucuronidierung und Sulfatierung.

Zu Paracetamolintoxikationen kommt es, wenn die Sulfatierungs- und Glucuronidierungskapazitäten der Leber erschöpft sind. Es entstehen dann toxische Paracetamol-Metabolite, wie das N-Acetylchinonimin. Bei Lebergesunden bilden die SH-Gruppen von Glutathion daraus ungiftige Metabolite. Wenn jedoch die Glutathionspeicher wegen zu großer Paracetamoldosen oder Leberinsuffizienz verbraucht sind, beginnt das N-Acetylchinonimin an Hepatozyteneiweiß zu binden. Dieser Prozess endet in einer zytotoxischen Reaktion unter Bildung von Leberzellnekrosen.

Für die Therapie beim Erwachsenen liegt die Einzeldosis bei 500 bis 1000 mg, die Tageshöchstdosis von 4000 mg sollte auf keinen Fall überschritten werden. Eine Einzeldosis

für Kinder liegt bei 10 mg pro kg Körpergewicht und es sollten nicht mehr als 50 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden.

Paracetamol und Warfarin:

Warfarin gehört zur Gruppe der Vitamin K-Antagonisten und wird zur oralen Antikoagulation als Prävention und Therapie von thrombembolischen Ereignissen und

Vorhofflimmerarrhythmien eingesetzt. Paracetamol gilt als das Analgetikum und Antipyretikum der Wahl für Patienten, die unter einer stabilen Warfarintherapie stehen.

Eine Studie untersuchte den Einfluss von Paracetamol auf den antikoagulativen Effekt von Warfarin und den Mechanismus dieser Interaktion: Die Untersuchung zeigte bei der Einnahme von 4 g Paracetamol pro Tag einen signifikanten Anstieg der INR, was einem Anstieg der antikoagulativen Wirkung von Warfarin entspricht. Der Interaktionsmechanismus basiert höchstwahrscheinlich auf der Hemmung der Vitamin K-abhängigen Blutgerinnungsfaktorensynthese durch toxische Paracetamol-Metabolite. Das Risiko für warfarin-induzierte Blutungen steigt bei dieser Dosis von Paracetamol an. Deshalb ist ein genaues Monitoring der INR bei Komedikation dieser beiden Wirkstoffe unumgänglich. Trotzdem bleibt Paracetamol für die Autoren der Studie das sicherste Analgetikum für den Einsatz bei unter Antikoagulation stehenden Patienten, da das Risiko für gastrointestinale Blutungen gering ist und kein Einfluss auf die Thrombozytenfunktion besteht (122).

Eine andere Untersuchung berichtet ebenfalls von klinisch signifikanten Interaktionen zwischen dieser Medikamentenkombination. Die dabei untersuchten Paracetamoldosen lagen zwischen 2 und 4 g pro Tag und hatten ebenso einen signifikanten INR-Anstieg zur Folge (123).

Eine in-vitro Untersuchung des Interaktionsmechanismus ergab, dass der toxische Paracetamol-Metabolit N-acetyl-para-benzoquinon-imin (NAPQI) scheinbar in der Lage ist, mit der Vitamin K-abhängigen γ -Carboxylase (VKD-carb) zu interferieren: Es kommt einerseits zur Oxidation des Vitamin K-Cofaktors Hydrochinon und andererseits zur irreversiblen Inaktivierung der VKD-carb selbst. In höheren Konzentrationen hat NAPQI auch Einfluss auf die Vitamin K-Epoxidreduktase (VKOR). So kann NAPQI die Enzyme des Vitamin K-Zyklus hemmen, was zur Behinderung der Gerinnungsfaktorensynthese führt (124).

Die klinische Relevanz dieser Arzneimittelinteraktion ist von größter Bedeutung, da Millionen von Patienten weltweit unter einer stabilen Warfarintherapie stehen und Paracetamol eines der am häufigsten verwendeten Over-the-Counter-Medikamente ist.

Paracetamol und 5HT₃- Rezeptorantagonisten:

Diese beiden Substanzgruppen werden häufig gemeinsam zur Therapie von Krebspatienten, die an chemotherapiebedingter Übelkeit leiden, eingesetzt.

In der Studie von "Pickering et al., (2006)" wurde zum ersten Mal bewiesen, dass die gleichzeitige Anwendung der Antiemetika Tropisetron und Granisetron mit Paracetamol zur vollständigen Hemmung des analgetischen Effekts von Paracetamol führt. Die Antagonisierung der Analgesie beruht nicht auf einer pharmakokinetischen Wechselwirkung. In diesem Fall handelt es sich um eine pharmakodynamische Interaktion, die über die Hemmung der 5-Hydroxytryptamin-Synthese zur Reduktion des antinozizeptiven Effekts des Paracetamol führt. Die klinische Relevanz dieser Arzneimittelinteraktion ist von großer Bedeutung, da keine ausreichende Schmerztherapie bei Kombination dieser Medikamente möglich ist (125).

Da Paracetamol gerne zur Schmerzbekämpfung in der Pädiatrie eingesetzt wird, muss diese Arzneimittelinteraktion unbedingt verhindert werden.

Paracetamol und Antihypertensiva:

"Forman et al., (2005)" zeigten in einer Studie, dass Paracetamol bei regelmäßigem Konsum über einen längeren Zeitraum in der Lage ist den Blutdruck zu steigern. Dies geschieht wahrscheinlich über Beeinflussung der Endothelfunktion über Glutathion. So ist Paracetamol, wie auch Ibuprofen, Naproxen und andere NSAR in der Lage, die Wirkung von Antihypertensiva zu antagonisieren. Diese Interaktion ist klinisch bedeutsam, da Paracetamol zu den am häufigsten verwendeten Schmerzmedikamenten weltweit gehört (126).

Paracetamol und Nizatidin:

Es wurde bei gleichzeitiger Einnahme der beiden Arzneistoffe der Einfluss des H₂-Rezeptorblockers Nizatidin auf die Plasmakonzentration von Paracetamol untersucht: Es zeigten sich ein Anstieg der Plasmakonzentration von Paracetamol und eine Reduktion der Plasmakonzentrationen von Paracetamol-Glucuroniden. Verantwortlich für diese Interaktion ist wahrscheinlich die Hemmung der Glucuronyltransferase durch Nizatidin (127).

Paracetamol und Propranolol:

Der β -Blocker Propranolol kann bei Komedikation mit Paracetamol zur Hemmung der hepatischen Glucuronidierung von Paracetamol führen. Dies hat einen Anstieg der Plasmahalbwertszeit des Analgetikums zu Folge, was dessen Wirkdauer verlängert. Es gibt Hinweise darauf, dass es durch die Hemmung der Glucuronidierung nicht zur Bildung der hepatotoxischen Stoffwechselprodukte kommt. So könnte Propranolol eventuell sogar einen protektiven Effekt gegenüber paracetamolinduzierten Leberschäden haben (128).

Paracetamol und Cisaprid:

Die Komedikation des Prokinetikums Cisaprid und Paracetamol führt zum Anstieg der Plasmakonzentration des Analgetikums. Dies geschieht über die Hemmung der Glucuronyltransferase, was durch ein Absinken der Paracetamol-Glucuronid-Konjugate im Harn gemessen werden kann. Die gemeinsame Anwendung sollte auf jeden Fall aufmerksam verfolgt werden (129).

Paracetamol und Ciprofloxacin:

Paracetamol wird häufig bei bakteriellen Infekten gemeinsam mit dem Antibiotikum Ciprofloxacin verschrieben. Untersuchungen über mögliche Interaktionen bei gemeinsamer Anwendung dieser Arzneimittel zeigten einerseits einen leichten Anstieg der Plasmakonzentration von Ciprofloxacin (130) und andererseits einen verzögerten Wirkungseintritt von Paracetamol (131). Die klinische Relevanz dieser pharmakokinetischen Wechselwirkung ist jedoch fraglich.

Paracetamol und Probenecid*:

Das zur Therapie der Hyperurikämie verwendete Probenecid verursacht laut einer Studie eine signifikante Senkung der Paracetamol-Clearance. Die Paracetamol-Glucuronidierung wird scheinbar durch die Inhibition der Glucuronyltransferase durch Probenecid verursacht (132).

Paracetamol und Cholestyramin:

Eine Studie berichtet über eine verminderte Paracetamol-Resorption aus dem Magen bei gleichzeitiger Einnahme mit Cholestyramin. Diese pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung kann verhindert werden, wenn zwischen der Einnahme des Analgetikums und der des Cholestyramins einige Stunden liegen (133).

Paracetamol und Antiepileptika:

Die Antiepileptika Phenobarbital, Carbamazepin und Phenytoin sind bekannte Enzyminduktoren. Bei Komedikation mit Paracetamol kommt es zu dessen Abbaubeschleunigung und vorzeitigem Wirkungsverlust. Bei Patienten, die unter antiepileptischer Therapie stehen ist Paracetamol möglicherweise weniger analgetisch wirksam (134).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Paracetamol zeigten:

Laut "Stangier et al., (2000)" kommt es bei gleichzeitiger Einnahme des Angiotensin II-Rezeptorantagonisten **Telmisartan** mit Paracetamol nicht zum Auftreten von Wechselwirkungen (33).

Die gemeinsame Anwendung mit Paracetamol hat keinen Einfluss auf die Pharmakodynamik einer **low-dose ASS**-Therapie. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung und der daraus entstehende kardioprotektive Effekt der ASS, wird von Paracetamol nicht beeinflusst (24).

Der direkte Thrombinhemmer **Argatroban** wird zur Antikoagulation bei Patienten mit heparin-induzierter Thrombozytopenie vom Typ 2 eingesetzt. Es wurden bei einer Untersuchung über das Interaktionspotential zwischen Argatroban und Paracetamol keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen gefunden (135).

Zolmitriptan und Paracetamol werden zur Therapie schwerer Migräneanfälle eingesetzt. Eine Studie untersuchte das Interaktionspotential dieser Arzneimittelkombination: Obwohl sich ein leichter Anstieg der Bioverfügbarkeit des Triptans und eine Reduktion der Paracetamolabsorption zeigte, ergab diese Untersuchung keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen. Es gibt daher keinen Grund, auf die gemeinsame Anwendung dieser beiden Wirksubstanzen zu verzichten (136).

Das zentral wirksame Muskelrelaxans **Carisoprodol** hat bei gemeinsamer Einnahme mit Paracetamol keine signifikante Veränderung von dessen Pharmakokinetik zur Folge. Die Frage nach Interaktionen dieser Arzneimittelkombination stellt sich, da einige zentralwirksame Muskelrelaxanzien anticholinerg wirken und somit einen Einfluss auf die Resorptionsrate von Paracetamol haben könnten (137).

Omeprazol ist ein bekannter Protonenpumpenhemmer und scheint bei Komedikation mit Paracetamol keine klinisch relevanten Veränderungen in dessen Pharmakokinetik zu verursachen (3).

Die Resorption von Paracetamol wird durch gleichzeitige Einnahme von **Sucralfat** nicht beeinflusst. Es kommt zu keiner Veränderung der Bioverfügbarkeit von Paracetamol (138).

3.1.3 Pyrazol-Derivate

3.1.3.1 Metamizol

Das Pyrazol-Derivat Metamizol ist unter dem Handelsnamen Novalgin[®] bekannt. Es ist sehr leicht wasserlöslich und lässt sich gut intravenös applizieren, ist aber auch in Tropfen- und Tablettenform erhältlich. Zusätzlich zu der analgetischen, antipyretischen und leicht antiphlogistischen Komponente wirkt die Substanz auch spasmolytisch und ist somit bei starken kolikartigen Schmerzen sehr gut wirksam.

Der Wirkmechanismus von Metamizol ist bis heute nicht genau bekannt. Sicher ist nur, dass keines der hier erwähnten Pyrazol-Derivate einen Einfluss auf die Cyclooxygenasen 1 und 2 hat. Wenn Metamizol unverdünnt und zu schnell appliziert wird, kommt es in 50% der Fälle zu einer Schocksymptomatik. Deshalb sollte es unter strenger Indikationsstellung als langsame Kurzinfusion angewendet werden. Anwendungsgebiete sind Tumorschmerzen, starke akute und terminale Schmerzzustände, kolikartige Schmerzen und schwere Fieberschübe.

Im Gastrointestinaltrakt wird der Wirkstoff nach hydrolytischer Spaltung vollständig aufgenommen, dabei entsteht unter anderem 4-Methylaminophenazon. Dessen Halbwertszeit beträgt cirka 2 bis 5 Stunden, die Plasmaeiweißbindung liegt dabei nur bei etwa 60%. Die Ausscheidung der Abbauprodukte geschieht vor allem über die Nieren.

Eine Einzeldosis oral verabreicht, liegt bei 500 mg bis 1000 mg und parenteral zwischen 1000 mg bis 2500 mg. Die maximale Tagesdosis von 4000 mg sollte wegen gefährlicher Nebenwirkungen nicht überschritten werden. Bei längerer Anwendung sind Blutbildkontrollen indiziert.

Metamizol und Tramadol:

Es wurden mögliche Wechselwirkungen zwischen Tramadol und Metamizol untersucht.

Wenn die beiden Arzneistoffe gemeinsam im Verhältnis 1:1 kombiniert werden, wirken diese beiden Analgetika in Bezug auf den analgetischen Effekt und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen synergistisch. In anderen Dosierungen ist der Effekt dieser Arzneimittelkombination additiv (139).

Metamizol und Cimetidin:

Eine Studie untersuchte den Einfluss von Cimetidin, einem H₂-Rezeptorantagonisten, auf die Pharmakokinetik der Metabolite von Metamizol. Die Ergebnisse zeigten, dass es zur Steigerung der systemischen Verfügbarkeit, einer verlängerten Plasmahalbwertszeit und einer

verlängerten systemischen Clearance des 4-Methylaminometamizols kam. Das Ausmaß der klinischen Relevanz dieser Arzneimittelwirkung wurde in der Studie nicht beurteilt (140).

Metamizol und Rifampicin:

Metamizol ist in der Lage den maximalen Rifampicinspiegel anzuheben, die übrigen pharmakodynamischen Parameter bleiben jedoch unbeeinflusst. Der Mechanismus und die klinische Relevanz dieser Interaktion sind nicht genau bekannt (3).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Metamizol zeigten:

“Levy et al., (1995)“ kamen in ihrem Review zum Schluss, dass weder **Ethanol**, noch **Glibenclamid**, **Furosemid** (141) oder **orale Antikoagulantien** von einer Komedikation mit Metamizol beeinflusst werden (142).

Die kurzzeitige Komedikation von Metamizol und einer stabilen Dauertherapie mit **Cyclosporin A** bei Herz- und Lebertransplantierten wurde untersucht. Es kam am Beginn der Studie zu einem leichten Absinken der Plasmakonzentration von Cyclosporin A. Die Eliminationshalbwertszeit und die AUC veränderten sich während der Studie nicht. Es muss also bei kurzzeitiger Einnahme von Metamizol keine Dosisanpassung der Cyclosporintherapie durchgeführt werden. Jedoch sollen noch weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet durchgeführt werden, um sichere Aussagen treffen zu können (143).

Das Antazidum **Aluminium-/Magnesiumhydroxid** hat bei gleichzeitiger Anwendung mit Metamizol keinen Einfluss auf die Pharmakodynamik der Metamizolmetabolite (3).

3.1.3.2 Phenazon

Diese Substanz ist der Prototyp der Pyrazol-Derivate und wird im englischsprachigen Raum auch als Antipyrin bezeichnet. Phenazon wirkt analgetisch, antipyretisch, schwach antiphlogistisch und spasmolytisch. Die analgetische Wirkung kommt durch die Aktivierung hemmender Neurone im Gehirn zustande, doch der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt.

Der Wirkstoff wird bei migräneartigen Kopfschmerzen, Neuralgien, Glieder- und Muskelschmerzen und Menstruationsbeschwerden angewendet.

Die Substanz wird rasch in den Körper aufgenommen und bindet sich danach nur sehr wenig an Plasmaproteine. In der Leber wird Phenazon fast vollständig zu 4-Hydroxyantipyrin metabolisiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt rund 11 Stunden und die Exkretion geschieht hauptsächlich über die Nieren.

Einzeldosen für Erwachsene liegen zwischen 500 und 1000 mg. Die Tageshöchstdosis darf 4000 mg nicht überschreiten.

Phenazon wurde bei vielen Studien und Untersuchungen als Modellmedikament verwendet, um die medikamentenabbauende Kapazität der Leber zu untersuchen. Aus diesem Grund gibt es zu Phenazon viele Informationen über Interaktionen mit anderen Arzneistoffen.

Phenazon und Propranolol:

Der Effekt des β -Blockers Propranolol auf die Pharmakokinetik von Phenazon wurde untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl die Plasmahalbwertszeit des Analgetikums durch die Komedikation signifikant verlängert wurde, als auch die Clearance von Phenazon signifikant reduziert wurde. Propranolol scheint die Aktivität der mikrosomalen Enzyme der Leber, welche für die Medikamentenhydroxylierung verantwortlich sind, zu beeinflussen (144).

Phenazon und Interferon α und β :

Die zur Immuntherapie verwendeten Interferone α und β können in niedrigen Dosen das Cytochrom P450 Monooxidasystem hemmen und führen so zum Anstieg der Plasmahalbwertszeit und zur Verminderung der Clearance von Phenazon (145).

Phenazon und Diltiazem:

Eine Studie evaluierte den Effekt des Klasse IV Antiarrhythmikums Diltiazem auf eine gleichzeitige Phenazontherapie. Die orale Clearance von Phenazon war merklich reduziert, was in einer verlängerten Plasmahalbwertszeit resultiert. Eine längere orale Diltiazemtherapie behindert die Phenazon-Oxidation in der Leber, da Diltiazem ein potenter Hemmer der

hepatischen mikrosomalen Enzyme zu sein scheint (146). Eine andere Untersuchung kam zu sehr ähnlichen Ergebnissen (147).

Phenazon und Cimetidin:

Eine Untersuchung der Arzneimittelinteraktion zwischen dem H₂-Rezeptorblocker Cimetidin und Phenazon bei jüngeren und älteren Probanden kam zum Ergebnis, dass Cimetidin sowohl die Phenazon-Halbwertszeit verlängert als auch die Clearance in beiden Gruppen reduziert. Das Alter an sich hat ebenso einen Einfluss auf die Phenazon-Halbwertszeit, da die ältere Studienpopulation schon eine geringere Fähigkeit hat, Medikamente zu verstoffwechseln (148).

Phenazon und Piroxicam:

Bei der Komedikation von Piroxicam und Phenazon kommt es zu einer signifikanten Verlängerung der Phenazon-Halbwertszeit und einer Reduktion der metabolischen Ausscheidung. Der Mechanismus dieser Arzneimittelinteraktion hat mit einer Verminderung der Aktivität des Cytochrom P450 Systems zu tun. Als Konsequenz dieser Wechselwirkung ist mit einer Akkumulation von Phenazon im Plasma und weiters mit einer Intoxikation zu rechnen (149).

Phenazon und Antiepileptika:

Die zur antiepileptischen Therapie verwendeten Wirkstoffe **Phenytoin** und **Carbamazepin** sind potente Enzyminduktoren des Phenazon-Metabolismus. Eine Studie untersuchte diese Arzneimittelinteraktionen und kam dabei zum Schluss, dass es sowohl bei gemeinsamer Einnahme mit Phenytoin als auch mit Carbamazepin zu einem sehr starken Anstieg der Phenazon-Clearance kommt. Durch den schnellen Abbau des Analgetikums ist eine ausreichende Schmerztherapie in diesem Fall nicht möglich (150).

Phenazon und Phenobarbital:

Eine Studie untersuchte die Wechselwirkungen der Komedikation von Phenazon und Phenobarbital. Es kommt dabei zu einer phenobarbital-induzierten Verkürzung der Phenazon-Plasmahalbwertszeit. Jedoch unterliegt das Ausmaß dieser Interaktion interindividuellen Variationen und ist somit genetisch bedingt. Dies wirft das Problem der richtigen Dosierung auf: In diesem Fall könnten langsame Metabolisierer eine Intoxikation bekommen und bei schnellen Metabolisierern könnte der analgetische Effekt ausbleiben (151).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Phenazon zeigten:

Eine gleichzeitige Behandlung mit dem β -Blocker **Atenolol** in therapeutischen Dosen hat keinen Effekt auf die Verteilung, Plasmahalbwertszeit und die Clearance von Phenazon. Im Gegensatz zu Propranolol und Metoprolol kommt es in keiner Art und Weise zur Hemmung des Metabolismus von Phenazon (152).

Eine Studie untersuchte die Auswirkungen des Azols **Ketoconazol**, einem bekannter CYP 3A4 Hemmer auf die Pharmakokinetik von Phenazon und kam zu dem Schluss, dass Ketoconazol keine Veränderungen der Clearance und der Plasmahalbwertszeit von Phenazon bewirkt (153).

Das zur Ulkustherapie eingesetzte Parasympatholytikum **Pirenzepin** hat keinen signifikanten Einfluss auf die Aufnahme, die Verteilung und die Elimination von Phenazon (154).

Der Einfluss von therapeutischen Dosen **Ibuprofen** auf die Verteilung und Clearance von Phenazon wurde untersucht. Es kam zu keinen signifikanten pharmakokinetischen Unterschieden zwischen der Kontrollstudie und der Ibuprofenstudie (155).

Die H₂-Rezeptorantagonisten **Ranitidin** und **Famotidin** haben im Gegensatz zu Cimetidin keinen Einfluss auf den Phenazon-Metabolismus (156), (157).

Das Antiarrhythmikum **Encainid** hat keinen Einfluss auf die orale Clearance, die Plasmahalbwertszeit, die Metabolitbildung und die oxidative Metabolisierung von Phenazon (147).

Das Antiepileptikum **Gabapentin** kann mit Phenazon gemeinsam eingenommen werden, da dieser Wirkstoff keinen Einfluss auf die Phenazon-Clearance hat (158).

3.2 Schwache Opioidanalgetika - Schmerzmedikamente der Stufe 2 des WHO Stufenschemas und deren Wechselwirkungen

3.2.1 Codein

Codein ist ein Morphin-Derivat und ein reiner μ -Rezeptor-Agonist. Codein ahmt, wie alle Opioidanalgetika, die Wirkung der endogenen Opioidpeptide nach. Einerseits aktivieren Opioide das antinozizeptive System, durch welches die Schmerzreizweiterleitung gehemmt wird und andererseits wird die schmerzwahnehmende Struktur im limbischen System verändert.

Im Unterschied zu Morphin besitzt Codein eine Methylgruppe, die den first-pass-Mechanismus vermindert und so die Bioverfügbarkeit steigern soll. Im Körper wird Codein durch CYP 2D6 zu Morphin demethyliert und wirkt analgetisch und antitussiv. Die analgetische Stärke von Codein beträgt cirka ein Zehntel der von Morphin.

Indikationsgebiete des Codeins sind: Schwache bis mittelstarke akute und chronische Schmerzen. Ebenso kann die Substanz zur Therapie von Reizhusten eingesetzt werden. Bei einer Plasmaproteinbindung von 10 bis 20% liegt die orale Bioverfügbarkeit von Codein zwischen 40 und 60%. Codein wird in der Leber hauptsächlich durch Glucuronidierung metabolisiert. Nebenabbauewege sind die N-Demethylierung zu Norcodein und die O-Demethylierung zu Morphin. Seine Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 3 bis 5 Stunden. Die mittlere Tagesdosis liegt in Form von Codeinphosphat zwischen 60 und 120 mg, diese sollte aber nicht überschritten werden.

Die O-Demethylierung zu Morphin ist vom genetischen Polymorphismus der CYP 2D6 abhängig. Es werden nur rund 10% des Codeins durch CYP 2D6 zu Morphin umgewandelt, deshalb ist der analgetische Effekt bei langsamen Metabolisierern dieses Cytochrom P450 Isoenzym unzureichend. Im Gegensatz dazu kann es bei sehr schnellen Metabolisierern zu Intoxikationen kommen.

Codein und Carbamazepin:

Eine Studie untersuchte die Induzierbarkeit des Codein-Metabolismus durch das bekannte Antiepileptikum Carbamazepin. Es wurde ein Anstieg der N-Demethylierung von Codein beobachtet. Dies führt zur vermehrten Bildung Normorphin, ein stark wirksamer und aktiver Metabolit von Codein. Die O-Demethylierung, durch welche Codein zu Morphin metabolisiert wird, wurde durch das Antiepileptikum nicht beeinflusst. Diese Wechselwirkung zwischen Codein und Carbamazepin könnte im positiven Sinn ausgenutzt

werden, um den analgetischen Effekt von Codein zu verstärken. Um genauere Aussagen treffen zu können, müssen noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden (159).

Codein und Benzodiazepine:

Die Kombination von Benzodiazepinen und Opioiden kommt im klinischen Alltag zum Beispiel in der Anästhesie, in der Schmerztherapie und auch bei der Substitutionstherapie bei Heroinabhängigen zur Anwendung. Die Wechselwirkungen, die dabei auftreten, sind sowohl pharmakodynamischer als auch pharmakokinetischer Art (160). Unter anderem kommt es zur Addition der Wirkungen auf die Atmung und zur Verstärkung des sedierenden Effekts beider Medikamente (3).

Codein und Secobarbital:

Die Komedikation von Secobarbital, einem Barbiturat und Codein wurde in einer Studie untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Codein den sedierenden Effekt von Secobarbital synergistisch beeinflusst. Da Barbiturate wie auch Opiate atemdepressiv und blutdrucksenkend wirken, sollte die gemeinsame Anwendung unbedingt vermieden werden (3).

Codein und Δ^9 -Tetrahydrocannabinoid:

Eine Untersuchung an Tieren überprüfte den Effekt von Δ^9 -Tetrahydrocannabinoid (Δ^9 -THC), dem psychoaktiven Bestandteil des Cannabis, auf die antinozizeptive Wirkung von Codein. Die Studie kam zu dem Schluss, dass niedrige Dosen Δ^9 -THC einen Anstieg der Wirkpotenz von Opioiden bewirken, ohne dass es zum Anstieg der unerwünschten Arzneimittelreaktionen kommt. Dieser Effekt kann zur Opiatdosisreduktion ausgenutzt werden. Der Interaktionsmechanismus dieser Wirkstoffkombination ist noch nicht genau bekannt, jedoch lässt sich die Δ^9 -THC-induzierte Verstärkung der antinozizeptiven Wirkung auch mit einer Naloxongabe antagonisieren (161).

Codein und Diclofenac:

Der antinozizeptive Effekt der Kombination von Codein und Diclofenac wurde in einer Tierstudie evaluiert. Es zeigte sich ein signifikanter Synergismus des antinozizeptiven Effekts bei gemeinsamer Anwendung der beiden Wirkstoffe. Laut dieser Untersuchung von "Jimenez-Andrade et al., (2003)" kann diese Arzneimittelkombination in der klinischen Schmerztherapie angewendet werden (162).

Eine in-vivo Studie kommt zum Ergebnis, dass eine Einzeldosis Diclofenac keinen Einfluss auf die Glucuronidierung von Codein hat. Somit kommt diese Untersuchung zum Schluss,

dass es bei Komedikation von Codein und Diclofenac keine pharmakokinetischen Interaktionen gibt (78), (3).

Codein und Acemetacin:

Eine Tierstudie kam bei der Untersuchung der potenziellen Wechselwirkungen zwischen Acemetacin und Codein zu dem Ergebnis, dass die Kombination dieser beiden Medikamente einen synergistischen Effekt auf deren antinozizeptive Wirkung hat. Laut dieser Studie stellt diese Erkenntnis einen therapeutischen Fortschritt in der Schmerztherapie dar (163).

Codein und Chinidin:

Das Klasse I Antiarrhythmikum Chinidin kann durch CYP 2D6-Hemmung die hepatische O-Demethylierung von Codein zu Morphin behindern. Eine Studie untersuchte diesen hypoanalgetische Effekt der Medikamenteninteraktion bei schnellen Metabolisierern. Die maximalen Plasmamorphinwerte waren vermindert und die klinische Konsequenz dieser Wechselwirkung kann bis zum vollständigen Verlust der analgetischen Wirkung von Codein führen (164), (3).

Codein und Rifampicin:

Eine Studie untersuchte das Interaktionspotential zwischen Codein und Rifampicin. Das Antibiotikum Rifampicin führt bei Komedikation mit Codein zu dessen vermehrtem Abbau sowohl bei schnellen, als auch bei langsamen Metabolisierern des CYP 2D6 Isoenzym. Es kommt zur Induktion der Glucuronidierung und der N-Demethylierung bei beiden Metabolisierungstypen. Zur O-Demethylierung von Codein kommt es jedoch nur beim schnellen Metabolisierer von CYP 2D6. Das Ausmaß der analgetischen Wirkungsverminderung der beiden Metabolisierungstypen muss noch genauer untersucht werden, um eine objektive Aussage darüber treffen zu können. Rifampicin reduziert die Atemdepression und die psychomotorischen Effekte bei schnellen Metabolisierern (3).

Codein und Ocreotid:

Das Somatostatinanalogon Ocreotid ist in der Lage, bei gemeinsamer Anwendung mit Codein, dessen N- und O-Demethylierung über das Cytochrom P450 System zu hemmen. Die Glucuronidierung und die totale Clearance von Codein werden nicht von dieser Arzneimittelinteraktion beeinflusst. Trotzdem kann Ocreotid die analgetische Wirkung des Opioids reduzieren (165).

Codein und Gluthetimid:

Gluthetimid wird als Alternative zu Barbituraten gegen Schlaflosigkeit eingesetzt. Bei der Komedikation mit Codein kam es im Rahmen einer Tierstudie zu einem signifikanten Anstieg von Morphin im Plasma. Dies wird über die Hemmung der Glucuronidierung von Morphin durch Gluthetimid verursacht. Die klinischen Folgen dieser pharmakokinetischen Wechselwirkung sind eine Verstärkung und eine Verlängerung des analgetischen Effekts von Codein (166). Um eine Aussage über die Relevanz dieser Interaktion beim Menschen treffen zu können, müssen noch weitere Studien gemacht werden.

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Codein zeigten:

Therapeutische Dosen von Codein haben keinen Einfluss auf den Metabolismus und die totale Clearance von **Paracetamol** (167).

Die Komedikation von Codein und **Ibuprofen** hat laut "Laneury et al., (1998)" keinen Einfluss auf deren Bioverfügbarkeit (168).

3.2.2 Dihydrocodein

Dihydrocodein gehört zur Gruppe der Dihydromorphin-Derivate und ist ebenso ein reiner μ -Agonist. Der Wirkmechanismus geschieht ebenfalls über Hemmung der Weiterleitung des Schmerzreizes und der Veränderung des Schmerzempfindens im ZNS.

Dihydrocodein, in Österreich als Codidol[®] bekannt, ist ein halbsynthetisches Codein-Derivat mit höherer analgetischer Wirkung bei gleichzeitiger Toxizitätsminderung im Vergleich mit Codein. Die Wirkstärke dieser Substanz beträgt rund ein Sechstel der des Morphins.

Indikationen für Dihydrocodein sind: Mäßig starke bis starke Schmerzen, Reizhusten.

Nach oraler Aufnahme in den Körper wird Dihydrocodein vor allem in der Leber zu Dihydromorphin umgewandelt. Dessen Bioverfügbarkeit beträgt wegen des starken first-pass-Effekts nur cirka 20%. Die maximale Plasmakonzentration ist etwa nach 1 Stunde erreicht.

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über Glucuronidierung. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 4,5 Stunden.

Einzeldosen von Dihydrocodein sollten zwischen 10 bis 60 mg per oral liegen. Die maximale Tagesdosis für den Wirkstoff beträgt 180 mg.

Die Umwandlung von Dihydrocodein zu Dihydromorphin geschieht durch O-Demethylierung über das CYP 2D6 Isoenzym. Dessen Aktivität unterliegt jedoch genetischen Polymorphismen, was bedeutet, dass langsame Metabolisierer weniger aktive Metabolite bilden können und somit eine viel geringere analgetische Wirkung eintritt.

Dihydrocodein und Benzodiazepine:

Die Kombination von Benzodiazepinen und Opioiden kommt im klinischen Alltag zum Beispiel in der Anästhesie, in der Schmerztherapie und auch bei der Substitutionstherapie bei Heroinabhängigen zur Anwendung. Die Wechselwirkungen, die dabei auftreten sind sowohl pharmakodynamischer als auch pharmakokinetischer Art (160). Unter anderem kommt es zur Addition der Wirkungen auf die Atmung und zur Verstärkung des sedierenden Effekts beider Medikamente (3).

Dihydrocodein und Ritonavir:

Es gibt Hinweise darauf, dass Ritonavir ein Hemmer des CYP 2D6 Isoenzym ist. Bei gemeinsamer Anwendung mit Dihydrocodein sollte an eine Dosisanpassung von Dihydrocodein gedacht werden, da es zum Anstieg der wirksamen Metabolite des Opioids im Plasma kommt. Um diese Wechselwirkung genauer beurteilen zu können, müssen noch weitere in-vivo Untersuchungen durchgeführt werden (3).

Dihydrocodein und Chinidin:

Dihydrocodein wird im Körper über CYP 2D6 in den aktiven Metaboliten Dihydromorphon umgewandelt. Das Antiarrhythmikum Chinidin kann die Aktivität dieses Isoenzym hemmen. Obwohl die Dihydromorphon-Plasmaspiegel durch Chinidin reduziert werden kommt es nicht zur Veränderung der analgetischen Wirkung von Dihydrocodein. Zur genauen Evaluierung müssen weitere Studien durchgeführt werden (169).

Dihydrocodein und Sildenafil:

Sildenafil ist weitgehend unter dem Handelsnamen Viagra[®] bekannt und wird zur Therapie der erektilen Dysfunktion eingesetzt. In der Literatur wird von zwei Fällen berichtet, bei denen es zu Arzneimittelinteraktionen bei der gemeinsamen Einnahme von Dihydrocodein und Sildenafil kam. Dabei kam es bei den Betroffenen zu einer Verlängerung der Erektion. Es wird vermutet, dass die akute Opioid-Einnahme während der Sildenafilwirkung zu stark erhöhten Guanosinmonophosphat-Konzentrationen in den peripheren Nervenendigungen geführt hat. Zu dieser Wechselwirkung müssen genauere Studien durchgeführt werden (170).

Dihydrocodein und Proglumid:

Eine placebokontrollierte doppelblinde Studie untersuchte den Einfluss von Proglumid auf den analgetischen Effekt von Dihydrocodein. Dieser spezifische Cholezystokininrezeptor-Antagonist ist in der Lage, den analgetischen Effekt einer Opiatanalgesie zu verstärken und außerdem senkt er die Morphintoleranz (171), (172).

3.2.3 Tramadol

Tramadol ist eines der am häufigsten eingesetzten Opiate weltweit, in Österreich ist es unter dem Namen Tramal® in Form eines Razemats im Handel.

(+)Tramadol und dessen Metabolit (+)-O-Desmethyl-Tramadol, sind Agonisten am μ -Rezeptor. Zusätzlich stimuliert (+)Tramadol die präsynaptische Freisetzung von Serotonin und hemmt dessen Rückaufnahme. (-)Tramadol hemmt hingegen die Rückaufnahme von Noradrenalin. Das Razemat dieses Opioids wirkt analgetisch über Hemmung der Weiterleitung des Schmerzes im Rückenmark und durch Veränderung der Wahrnehmung der Schmerzen im Gehirn (173).

Die maximale Wirkstärke beträgt cirka ein Zehntel des Morphins, jedoch ist die atemdepressive und suchterzeugende Wirkung auch weitaus geringer. Die Hemmung der Serotoninrückaufnahme hat jedoch den Nachteil, dass es bei der Anwendung von Tramadol oft zu Übelkeit und Erbrechen kommt.

Anwendungsgebiete für Tramadol sind: Mäßig starke bis starke Schmerzzustände, postoperative Schmerzen und chronische Schmerzzustände wie neuropathische Schmerzen, Schmerzen bei Osteoarthritis und Durchbruchschmerzen.

Der Wirkstoff wird nach oraler Gabe bis zu 95% resorbiert. Da der first-pass-Effekt relativ gering ausfällt, beträgt die Bioverfügbarkeit cirka 70%, bei einer Plasmaeiweißbindung von 20%. Die maximale Plasmakonzentration ist nach 2 Stunden erreicht und die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 6 Stunden. Die O-Demethylierung von Tramadol erfolgt in der Leber über CYP 2D6. Dabei entsteht der analgetisch wirkende Metabolit. Die N-Demethylierung wird von CYP 3A4 und CYP 2B6 katalysiert. Die Ausscheidung erfolgt renal.

Die mittlere Tagesdosis liegt zwischen 100 und 300 mg. Einzeldosen betragen, je nach Verabreichungsform zwischen 50 und 100mg. Die Tageshöchstdosis von 400 mg sollte keinesfalls überschritten werden (174).

Tramadol und Warfarin:

In der Literatur wird über zwei Fälle berichtet, bei denen es zu Arzneimittelinteraktionen zwischen Tramadol und einer Therapie mit dem Vitamin K-Antagonisten Warfarin kam. Die Komedikation führte zum Anstieg der INR (175). Um das Blutungsrisiko zu senken, sollten am Beginn der Komedikation mit Tramadol häufige INR-Kontrollen stattfinden, um wenn notwendig, eine Dosisreduktion von Warfarin durchzuführen (176).

Tramadol und Odansetron:

Odansetron ist ein 5HT₃-Rezeptor-Antagonist und wird zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt. Tramadol wirkt wie schon erwähnt, auch über Hemmung der Serotoninrückaufnahme und verursacht dadurch meist am Therapiebeginn häufig starke Übelkeit und Erbrechen. Bei Komedikation dieser beiden Wirkstoffe kommt es zur Senkung des analgetischen Effekts von Tramadol durch die antagonistische Wirkung des Odansetron an den 5HT₃-Rezeptoren im Rückenmark (177). Diese Arzneimittelinteraktion ist klinisch sehr bedeutsam. Als Folge auf die Verminderung der analgetischen Wirkung von Tramadol wird meist die Dosis gesteigert, was zu verstärktem Erbrechen führt (178). Da Odansetron keinen Einfluss auf Morphin oder Alfentanil hat, sind diese beiden Opiate in diesem Fall ein guter Ersatz (3).

Tramadol und Carbamazepin:

Es gibt Hinweis darauf, dass eine gleichzeitige Einnahme des Antiepileptikums Carbamazepin die maximalen Plasmaspiegel und die Plasmahalbwertszeit von Tramadol signifikant senken kann. Dies führt zur Reduktion der Dauer und der Stärke der analgetischen Wirkung von Tramadol (3).

Tramadol und Gabapentin:

Eine Studie untersuchte an Mäusen, ob geschlechterspezifische Unterschiede der antinozizeptiven Wirkung von Tramadol und Gabapentin alleine oder in kombinierter Gabe vorliegen. Die Ergebnisse zeigten, dass die weibliche Studienpopulation weniger sensibel für die Wirkung von Tramadol ist. Bei der Komedikation der beiden Wirkstoffe zeigt sich ein synergistischer Effekt auf deren antinozizeptive Wirkung. Da bei Frauen die Prävalenz für Schmerzen höher ist und sie weniger sensibel auf Opioide reagieren, könnte diese Interaktion für den klinischen Alltag hilfreich sein. Natürlich müssen noch genaue Untersuchungen am Menschen durchgeführt werden (179).

Eine weitere Untersuchung an Ratten kam ebenfalls zum Ergebnis, dass eine kombinierte Anwendung von Tramadol und Gabapentin synergistische Effekte auf die analgetische Wirkung hat (180).

Tramadol und Benzodiazepine:

Die Kombination von Benzodiazepinen und Opioiden kommt im klinischen Alltag zum Beispiel in der Anästhesie, in der Schmerztherapie und auch bei der Substitutionstherapie bei Heroinabhängigen zur Anwendung. Die Wechselwirkungen, die dabei auftreten sind sowohl pharmakodynamischer als auch pharmakokinetischer Art (160). Unter anderem kommt es zur

Addition der Wirkungen auf die Atmung und zur Verstärkung des sedierenden Effekts beider Medikamente (3).

Eine Untersuchung zum diesem Thema kommt zum Schluss, dass eine Überdosierung von Tramadol in Kombination mit auch nur geringen Dosen eines Benzodiazepins zum Tod führen kann (181).

Tramadol und Opiate:

Die Kombination von mehreren μ -Rezeptor-Agonisten kann eine Steigerung der Analgesie, aber auch eine Zunahme der Opioidtoleranz und der Nebenwirkungen bewirken (3).

Tramadol und Ritonavir:

Es gibt Hinweise darauf, dass Ritonavir ein Induktor des CYP 2D6 Isoenzym ist. Bei gemeinsamer Anwendung mit Tramadol und auch Dihydrocodein sollte an eine Dosisanpassung dieser Opioide gedacht werden, da es zum Anstieg der wirksamen Metabolite des Opioids im Plasma kommt. Um diese Wechselwirkung genauer beurteilen zu können, müssen weitere in-vivo Untersuchungen durchgeführt werden (3).

Tramadol und Antidepressiva:

Generell führt die Komedikation von Antidepressiva und den meisten Opioiden zur Steigerung der Sedierung und zur Zunahme der Atemdepression, da sich deren dämpfende Wirkungen auf das ZNS addieren.

Im speziellen Fall von Tramadol kann es bei Kombination mit verschiedenen Antidepressiva zur Ausbildung des Serotoninsyndroms kommen. Dieses iatrogen verursachte Zustandsbild ist gekennzeichnet durch Verwirrung, muskuläre Hyperaktivität, Myoklonien, Schwitzen, Tachycardie, Delirium, Diarrhoe, Hypertonie, kognitive Funktionsstörungen, Rötung der Haut, Koma, Elektrolytentgleisung und Anstieg der Lebertransaminasen. Die exzessive serotonerge Aktivierung des zentralen und peripheren Nervensystems kann zum Tod führen. Zum Serotoninsyndrom kommt es, weil Tramadol neben der partiellen μ -Rezeptorwirkung auch noch zur Rückaufnahmemhemmung von Serotonin und Noradrenalin führt. Die Antidepressiva steigern ihrerseits ebenfalls die Serotoninausschüttung oder -rückaufnahme. Dies gilt für die gemeinsame Anwendung von Tramadol mit Clomipramin und Amitriptylin (182), mit Mirtazepin (183), mit Venlafaxine (184), (185) und mit Paroxetin (186).

Die Komedikation von Tramadol und Antidepressiva sollte aus diesem Grund unbedingt vermieden werden. In der Literatur finden sich zahlreiche Todesfälle (3).

Tramadol und Paracetamol:

Die Kombination von Schmerzmedikamenten mit unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften kann bei geringerer Anzahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine bessere Wirksamkeit zeigen. Hierzu wurde eine Studie durchgeführt, die die Analgesie und den antihyperanalgetischen Effekt der Medikamentenkombination Tramadol und Paracetamol untersuchte. Bei gemeinsamer Anwendung der beiden Substanzen mit jeweils halber Dosis kam es zur supra-additiven Schmerzreduktion und es zeigte sich eine Verstärkung des antihyperanalgetischen Effekts im Vergleich zu den Einzelgaben der beiden Wirkstoffe (187). Das Review von "Schnitzer (2003)" kam ebenfalls zu diesen Ergebnissen und lobt den raschen Wirkbeginn und die Stärke der Schmerzbehandlung dieser Kombination (188). Diese Wirkstoffkombination ist bereits als fixes Kombinationspräparat unter dem Namen Zaldiar[®] im Handel erhältlich.

Tramadol und Metamizol:

Die kombinierte Anwendung von Tramadol und Metamizol im Verhältnis 1:1 zeigt laut "Montes et al., (2000)" synergistische Auswirkungen auf die Analgesie der beiden Substanzen (139).

Tramadol und Dexamethason:

Dexamethason ist ein Glucocorticoid und wird unter anderem zur Therapie der tramadol-induzierten Übelkeit eingesetzt. Eine Tierstudie evaluierte mögliche Auswirkungen auf das Ausmaß der analgetischen Wirkung dieser Medikamentenkombination. Bei der Untersuchung zeigte sich eine synergistische Interaktion zwischen Tramadol und Dexamethason. Dieses Erkenntnis könnte in der postoperativen Schmerztherapie hilfreich sein. Es müssen weitere Studien am Menschen durchgeführt werden, um diese Interaktion zu bestätigen (189).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Tramadol zeigten:

Eine Studie untersuchte den Einfluss von Tramadol auf eine stabile Therapie mit

Phenprocoumon zur Antikoagulation. Dabei stellte sich heraus, dass Tramadol keinen Einfluss auf die INR hatte (190), (191).

Celecoxib und **Rofecoxib** sind nicht in der Lage, die Pharmakokinetik von Tramadol signifikant zu verändern (192).

Bei der Komedikation von **Cimetidin** und Tramadol scheint es nicht zu signifikanten Arzneimittelinteraktionen zu kommen (3).

Obwohl **Chinidin** die O-Demethylierung von Tramadol in seinen aktiven Metaboliten durch Hemmung des CYP 2D6 Isoenzym beeinträchtigt, kommt es nicht zu einer signifikanten

Verminderung der analgetischen Wirkung von Tramadol. Die Blockade des aktiven Metaboliten scheint nur einen geringen Effekt auf die analgetische Wirkung von Tramadol zu haben. Es spricht nichts gegen die Komedikation dieser beiden Wirkstoffe (3).

3.2.4 Pethidin

Das synthetische Opioid Pethidin gehört zur Gruppe der Phenylpiperidin-Derivate. Der Wirkmechanismus entspricht dem der übrigen Opioide. Zusätzlich hemmt Pethidin die Noradrenalin-Rückaufnahme an den Nervenendigungen und wirkt negativ dromo- und bathmotrop. Des Weiteren zeigt der Wirkstoff spasmolytische und parasympholytische Eigenschaften.

Die antinozizeptive Wirkstärke von Pethidin ist etwa 5mal schwächer als die von Morphin. Demnach liegt es der analgetischen Potenz nach zwischen Codein und Morphin.

Anwendungsgebiete von Pethidin sind: Schwere akute Schmerzzustände, wie die postoperative Schmerzbekämpfung. Aufgrund der spasmolytischen Eigenschaften kann der Wirkstoff auch bei Koliken des Urogenitaltraktes eingesetzt werden.

Nach oraler Einnahme beträgt die Bioverfügbarkeit rund 40%. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 2 und 6 Stunden. Bei der hepatischen N-Demethylierung von Pethidin entsteht der toxische Metabolit Norpethidin. Dieser hat wenig analgetische, aber dafür umso mehr prokonvulsive Eigenschaften und kann bei chronischer Anwendung kumulieren. Deshalb ist Pethidin für eine Dauertherapie nicht geeignet. Die Ausscheidung des Wirkstoffs geschieht über die Nieren.

Die intravenöse Einzeldosis liegt zwischen 10 und 25 mg. Die maximale Tagshöchstdosis von 500 mg sollte nicht überschritten werden.

Pethidin und Phenytoin:

Das Antikonvulsivum Phenytoin scheint in der Lage zu sein, den Metabolismus von Pethidin zu beschleunigen. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Bildung des neurotoxischen Metaboliten Norpethidin. Bei der Komedikation dieser beiden Substanzen kann es zur Ausbildung von Krämpfen, Myoklonien und Tremor kommen. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist unsicher, da es wenige Informationen dazu gibt (3).

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass es bei gemeinsamer Anwendung dieser Substanzen zum Anstieg der systemischen Clearance und zum Absinken der Eliminationshalbwertszeit von Pethidin kam. Der beschleunigte Abbau von Pethidin führt zu einer verminderten und verkürzten Wirksamkeit von Pethidin (193).

Pethidin und Phenobarbital:

Eine Untersuchung berichtet über eine Arzneimittelinteraktion zwischen dem Barbiturat Phenobarbital und Pethidin. Phenobarbital erhöht die Produktion des neurotoxischen Metaboliten Norpethidin über Steigerung der hepatische N- Demethylierung von Pethidin. Da

Norpethidin wenig analgetisch wirksam ist, kommt es bei Kombination dieser beiden Wirkstoffe zu einer Reduktion der antinozizeptiven Wirkung von Pethidin (194). Außerdem kommt es durch die Neurotoxizität von Norpethidin zu einer Zunahme der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (195). Die gemeinsame Anwendung sollte mit größter Vorsicht vorgenommen werden.

Pethidin und Benzodiazepine:

Die Kombination von Benzodiazepinen und Opioiden kommt im klinischen Alltag zum Beispiel in der Anästhesie, in der Schmerztherapie und auch bei der Substitutionstherapie bei Heroinabhängigen zur Anwendung. Die Wechselwirkungen, die dabei auftreten sind sowohl pharmakodynamischer als auch pharmakokinetischer Art (160). Unter anderem kommt es zur Addition der Wirkungen auf die Atmung und zur Verstärkung des sedierenden Effekts beider Medikamente (3).

Pethidin und Δ^9 -Tetrahydrocannabinoid:

Eine Tierstudie untersuchte die Komedikation und den Effekt von Δ^9 -THC, dem psychoaktiven Bestandteil des Cannabis, auf die Wirkung von Pethidin. Es zeigte sich, dass niedrige Dosen Δ^9 -THC einen Anstieg der Wirkpotenz von Opioiden bewirken (161). Dieser Effekt könnte zur Opioid-Dosisreduktion ausgenutzt werden. Um den Interaktionsmechanismus dieser Wirkstoffkombination besser verstehen zu können, müssen weitere Forschungen betrieben werden (3).

Pethidin und Cimetidin:

Cimetidin, ein H₂-Rezeptorantagonist, kann die hepatische N-Demethylierung von Pethidin zu Norpethidin hemmen. In einer Studie zeigte sich eine signifikante Reduktion der Pethidin-Clearance (196). Der Anstieg der Bioverfügbarkeit von Pethidin kann in einer Opiatintoxikation mit Atemdepression und Sedierung resultieren. Die Informationen zu dieser Arzneimittelinteraktion sind limitiert und die klinische Relevanz ist nicht sicher. Dennoch sollte die Komedikation dieser beiden Wirkstoffe aufmerksam verfolgt werden (3).

Pethidin und Phenothiazine:

Eine Studie untersuchte die Komedikation des Neuroleptikums **Chlorpromazin** mit Pethidin und die Auswirkungen der gemeinsamen Anwendung auf den Metabolismus von Pethidin. Dabei kam es zu einer signifikanten Zunahme der Norpethidin-Ausscheidung. Die Probanden zeigten sich zunehmend lethargisch und es wurde ein stärkerer Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks als bei alleiniger Einnahme von Pethidin festgestellt (197).

Weiters kommt es bei Kombination dieser beiden Wirkstoffe zu einer Zunahme der pethidin-induzierten Atemdepression. Der Mechanismus dieser Arzneimittelinteraktion ist folgender: Chlorpromazin steigert die Umwandlung von Pethidin zu Norpethidin in der Leber. Es kommt so zur vermehrten Bildung von Norpethidin. Dieser Metabolit wirkt, wie schon erwähnt neurotoxisch und verursacht neben einer Lethargie Krämpfe und Hypotonie. Beide Substanzen haben ZNS-dämpfende Eigenschaften, die sich bei Komedikation addieren. Viele Opioidhersteller warnen vor diesen Interaktionen mit Neuroleptika der Phenothiazidgruppe. Im Falle einer gemeinsamen Anwendung ist ein genaues Monitoring indiziert und wenn nötig, sollten Dosisreduktionen durchgeführt werden (3).

Pethidin und Ritonavir:

Die Wirkung des Proteaseinhibitors Ritonavir auf die Pharmakokinetik von Pethidin und Norpethidin wurde in einer Studie evaluiert. Dabei zeigte sich, dass Ritonavir die Bildung des toxischen Metaboliten Norpethidin aus Pethidin erhöht. Norpethidin ist weniger analgetisch wirksam, hat dafür prokonvulsive Wirkungen auf das ZNS (198).

Pethidin und Aciclovir:

Es gibt Hinweise auf eine mögliche Arzneimittelinteraktion zwischen Pethidin und dem Virustatikum Aciclovir. Die Komedikation dieser beiden Wirkstoffe sollte aufmerksam verfolgt werden, da Aciclovir zur verstärkten Bildung des toxischen Pethidin-Metaboliten Norpethidin führt (3).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Pethidin zeigten:

Die Komedikation des H₂-Rezeptorantagonisten **Ranitidin** und Pethidin wurde untersucht. Ranitidin hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Opioids (199).

3.3 Starke Opioidanalgetika - Schmerzmedikamente der Stufe 3 des WHO Stufenschemas und deren Wechselwirkungen

3.3.1 Morphin

Das natürliche Opiumalkaloid Morphin gilt nach wie vor als das wichtigste und am längsten bekannte Opioid und ist somit das Standardopiod. Es wirkt als reiner Agonist am μ -Rezeptor und hemmt so einerseits die Weiterleitung des Schmerzreizes auf Rückenmarksebene und andererseits verändert es die Schmerzwahrnehmung im limbischen System.

In unseren Breiten ist es unter den Handelsnamen Mundidol[®] und Vendal[®] weitreichend bekannt. Der Wirkstoff kann parenteral, oral als Retardpräparat und rektal angewendet werden.

Morphin wird bei starken und stärksten akuten und chronischen Schmerzen eingesetzt. Dazu gehören postoperative Schmerzen und Tumorschmerzen. Außerdem ist Morphin das Mittel der Wahl zur patienten-kontrollierten Analgesie.

Nach langsamer Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt ist Morphin einem starken first-pass-Effekt unterworfen. Damit liegt die Bioverfügbarkeit einer unretardierten Darreichungsform bei nur 25%, die einer retardierten immerhin bei rund 40%. Die Plasmaproteinbindung beträgt 35% und der maximale Plasmaspiegel der Substanz ist bereits nach 30 Minuten erreicht. Morphin wird beim ersten Kontakt mit der Leber zum ebenfalls μ -agonistisch wirkenden Morphin-6-Glucuronid umgewandelt. Das Hauptabbauprodukt ist das unwirksame Morphin-3-Glucuronid. Nach einer Plasmahalbwertszeit von 1,5 bis 4 Stunden erfolgt die Ausscheidung nach Glukuronierung renal.

Die mittlere Tagesdosis, parenteral verabreicht, liegt zwischen 10 und 60 mg. Bei oraler Einnahme beträgt diese 60 bis 120 mg. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zur Ansammlung von Morphin-6-Glucuronid kommen. Deshalb sollte in diesem Fall besser ein anderes Opioid angewendet werden.

Morphin und Amphetamine:

Die Kombination des Amphetamins Dexamphetamin und Morphin zeigt einen synergistischen Effekt auf die analgetische Wirksamkeit des Morphins. Weiters ist Dexamphetamin in der Lage, die atemdepressive Wirkung des Morphins zu antagonisieren. Dies funktioniert aber nur bei niedriger Morphindosierung, bei höheren Dosen gelingt die Antagonisierung nicht vollständig (200).

Morphin und Metoclopramid:

Metoclopramid ist ein D₂-Rezeptorantagonist und wird zur Beschleunigung der Magenentleerung und der Darmpassage, als Prokinetikum und Antiemetikum eingesetzt. Die Komedikation mit Morphin führt, dank der beschleunigten Magenentleerung, zu einer gesteigerten Resorption von oral eingenommenem Morphin im Dünndarm. Im Vergleich mit der alleinigen Morphineinnahme kommt es bei der gleichzeitigen Anwendung zu einem schnelleren Wirkungsbeginn und einem erhöhten Ausmaß an Sedierung. Die starke Sedierung kann für Patienten, die eine Morphinlangzeittherapie bekommen ein Problem sein (201).

Morphin und Gabapentin:

Eine Studie untersuchte die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen einer Komedikation von Morphin und dem Antiepileptikum Gabapentin. Dabei zeigte sich, dass Gabapentin den analgetischen Effekt von Morphin steigert. Weiters kommt es bei der gemeinsamen Anwendung zum Anstieg der Plasmakonzentrationen von Gabapentin. Laut dieser Studie wurde die Kombination der beiden Substanzen durchaus gut vertragen und sie könnte Anwendung in der Schmerztherapie finden (202). Beim Auftreten von unerwünschten Wirkungen wie Somnolenz und starker Sedierung müssen jedoch unverzüglich Dosisreduktionen vorgenommen werden (3).

Morphin und Ketoconazol:

Eine in-vitro Untersuchung kam zu dem Schluss, dass Ketoconazol in der Lage ist, die Glucuronidierung von Morphin in Morphin-3- und in Morphin-6-Glucuronid zu hemmen. Der Mechanismus dieser Interaktion ist noch nicht vollständig geklärt und es müssen weitere in-vivo Studien durchgeführt werden, um den Hinweisen auf eine Arzneimittelinteraktion beim Menschen nachzugehen (203).

Morphin und Baclofen:

Der GABA_B-Rezeptoragonist Baclofen gehört zur Gruppe der Muskelrelaxanzien. Eine placebo-kontrollierte und doppelblinde Studie kam zum Ergebnis, dass Baclofen bei der gemeinsamen Anwendung mit Morphin zu einer signifikanten Zunahme der Morphinanalgesie führt. Baclofen alleine hat hingegen keinen Einfluss auf den postoperativen Schmerz (204). Der Grund für diese Wechselwirkung ist noch unbekannt. Es könnte jedoch mit der Wirkung von Baclofen auf die GABA-Rezeptoren zu tun haben, die auch in der Opioidanalgesie eine Rolle spielen (3).

Morphin und Barbiturate:

Eine Untersuchung an gesunden Probanden ergab, dass die gemeinsame Anwendung von Morphin und **Secobarbital** eine starke Atemdepression verursachte. Die Dauer der Atemdepression war bei der Komedikation dieser beiden Substanzen länger als bei jedem Wirkstoff alleine. Bei Verwendung dieser Kombination ist größte Vorsicht angebracht (205). Weiters zeigte eine Tierstudie an Ratten, dass **Pentobarbital** den antinozizeptiven Effekt von Morphin potenzieren kann (206). Da sowohl Barbiturate als auch Opioide einen ZNS-depressiven Effekt haben, sollte die Komedikation dieser Substanzgruppen aufmerksam verfolgt werden (3).

Morphin und Benzodiazepine:

Benzodiazepine wirken über Aktivierung der GABA_A-Rezeptoren und werden häufig zur Sedierung präoperativ verabreicht. Es wird angenommen, dass die Aktivierung der supraspinalen γ -Aminobuttersäure-A-Rezeptoren zur Antagonisierung der Opioidanalgesie führt (207). Dies zeigt eine Studie, in der die postoperativen Schmerzen von den Probanden als signifikant höher angezeigt wurden, wenn diese präoperativ **Diazepam** und Morphin bekamen (208).

Eine weitere Untersuchung über Benzodiazepin- und Opioidwechselwirkungen kommt zum Ergebnis, dass der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil die Morphinanalgesie bei postoperativen Patienten signifikant verstärkt, wenn diese präoperativ mit Diazepam behandelt wurden (207).

Außerdem kommt es bei der Kombination von Opioiden und Benzodiazepinen zur Addition der Wirkungen auf die Atmung und zur Verstärkung des sedierenden Effekts (3).

Morphin und Δ^9 -Tetrahydrocannabinoid:

In der Literatur finden sich Fallberichte von Patienten mit chronischen nicht-malignombedingten Schmerzen, die geringe Mengen an Cannabis konsumierten. Es zeigte sich in allen Fallberichten, dass Δ^9 -THC, der psychoaktive Bestandteil des Cannabis, den antinozizeptiven Effekt des Morphins potenzierte. Die Patienten konnten eine Dosisreduktion ihrer Morphintherapie vornehmen (209).

Auch im Tierversuch wurde bewiesen, dass Δ^9 -THC die analgetische Stärke von Morphin anhebt (210).

Morphin und Chlorprocain:

Laut "Eisenach et al., (1997)" reduziert das Lokalanästhetikum 2-Chlorprocain die analgetische Wirksamkeit einer epiduralen Morphinwirkung. Aus diesem Grund sollte die

Wirkstoffkombination unbedingt vermieden werden (211). Bei einer weiteren Studie stellte sich heraus, dass der postoperative Morphinbedarf bei Patienten, die Chloroprocain zur Epiduralanästhesie erhielten erhöht war, im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit Lidocain (212).

Morphin und Ketoprofen:

Ketoprofen kann der Untersuchung von "Moren et al., (1997)" zu Folge, bei gemeinsamer Anwendung die morphin-induzierte Atemdepression vermindern. Dabei kam es nicht zu Veränderungen des Morphin-Plasmaspiegels (213).

Andere Untersuchungen kamen zum Schluss, dass die Komedikation dieser Wirkstoffe eine bessere Schmerzbekämpfung mit Reduktion der Nebenwirkungen ermöglicht (3).

Morphin und Coxibe:

Mehrere Studien stellten bei gemeinsamer Anwendung der Coxibe Rofecoxib (214), Celecoxib (215) und Parecoxib (216) eine Senkung des Morphinbedarfs und der morphinbedingten Nebenwirkungen fest.

Morphin und Opioide:

Die Kombination von mehreren μ -Rezeptor-Agonisten kann eine Steigerung der Analgesie, aber auch eine Zunahme der Opioidtoleranz und der Nebenwirkungen bewirken (3).

Morphin und Rifampicin:

Eine Studie untersuchte den Einfluss des potenten Enzyminduktors Rifampicin auf die Pharmakokinetik und die analgetische Wirkung von Morphin. Dabei kam es zum starken Anstieg der Morphin-Clearance, was zum völligen Verlust der analgetischen Wirkung von Morphin führte (217). Der Mechanismus dieser Interaktion muss genauer erforscht werden, aus diesem Grund sind noch weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet nötig (3).

Morphin und Antidepressiva:

Das trizyklische Antidepressivum Desipramin ist in der Lage, die Dauer und das Ausmaß einer Morphinanalgesie anzuheben. Dies geschieht wahrscheinlich über die noradrenerge Wirkkomponente von Desipramin, die Einfluss auf die endogenen Opioide nimmt (218).

Da Morphin ausschließlich über Agonismus zum μ -Rezeptor wirkt, löst die Kombination mit serotonergen Medikamenten kein Serotoninsyndrom aus (219).

Morphin und Diltiazem:

Eine Untersuchung an Rhesusaffen über das Interaktionspotential zwischen Morphin und dem Kalziumkanalblocker Diltiazem zeigte, dass dieser die analgetische Wirkung von Morphin

potenziert, ohne dessen atemdepressive Wirkung zu beeinflussen (220). Es scheint, dass es bei gleichzeitiger Einnahme von Kalziumkanalblockern und Opioiden neben der Zunahme des analgetischen Effekts auch zu einem vermehrten Auftreten von Hypotension und Bradykardie kommt (3).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Morphin zeigten:

Eine Studie untersuchte den Einfluss von **Odansetron**, einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten auf die Pharmakokinetik und die analgetische Wirkung einer Einzeldosis Morphin und dessen Metabolite. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigten, dass die Komedikation von Odansetron weder die Pharmakokinetik von Morphin, Morphin-3-Glucuronid und Morphin-6-Glucuronid, noch deren analgetische Wirkung in klinisch signifikantem Ausmaß veränderte (221).

Eine Untersuchung zeigte, dass der H₂-Rezeptorblocker **Cimetidin** bei Komedikation mit Morphin keinen Einfluss auf dessen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu haben scheint (222). Eine andere Studie untersuchte das Potential für respiratorische Interaktionen dieser Arzneistoffkombination. Dieser Untersuchung zu Folge ist Cimetidin in der Lage, die von Morphin ausgelöste Atemdepression zu verlängern. Das Ausmaß dieser Interaktion ist bei gesunden Probanden zu gering und klinisch nicht signifikant (223). Diese Wechselwirkung stellt jedoch eine Gefahr für Patienten mit vorbestehenden respiratorischen Erkrankungen dar (3).

3.3.2 Hydromorphon

Hydromorphon gehört zur Gruppe der halbsynthetischen Opiumalkaloide und ist ein Dihydromorphin-Derivat. Der Wirkmechanismus entspricht dem der anderen Opioide. Als hydrogenisiertes Morphin-derivat ist diese Substanz etwa 7,5mal wirksamer als Morphin und bildet im Gegensatz dazu auch keine klinisch wirksamen Metabolite.

In Österreich ist Hydromorphon als Hydral[®] im Handel.

Der Wirkstoff wird zur Linderung von schweren und schwersten Schmerzen eingesetzt.

Die orale Bioverfügbarkeit von Hydromorphon beträgt wegen eines ausgeprägten first-pass-Effekts 40 bis 50%. Die maximale Plasmakonzentration ist nach ca. einer Stunde erreicht, die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 3 Stunden. Hydromorphon wird in der Leber zum größeren Teil über das CYP 3A4 Isoenzym metabolisiert. Zu einem kleineren Teil ist auch das CYP 2C9 Isoenzym beteiligt. Das Hauptabbauprodukt ist das analgetisch unwirksame Hydromorphon-3-Glucuronid. Es wird vorwiegend renal ausgeschieden.

Die mittlere Tagesdosis für Retardkapseln liegt zwischen 8 und 32 mg.

Hydromorphon und Methylphenidat:

Die amphetamin-ähnliche Substanz Methylphenidat, im Handel als Ritalin[®] bekannt, wird zur Therapie des Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms (ADHS) eingesetzt. Es gibt Hinweise darauf, dass Methylphenidat bei Komedikation mit Hydromorphon und anderen Opioiden deren analgetische Wirkung verstärkt und gleichzeitig deren sedierende und atemdepressive Wirkung reduziert (224). Es wird angenommen, dass der Opioidbedarf in solchen Fällen geringer ausfällt (3).

Hydromorphon und Droperidol:

Der Dopaminrezeptor-Antagonist Droperidol wird zur Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV), als auch bei opioidanalgesie-induzierter Übelkeit und Erbrechen eingesetzt. In der Literatur findet sich ein Fallbericht einer jungen Patientin nach Kaiserschnitt, die Hydromorphon und eine geringe Dosis Droperidol bekam. Es entwickelte sich in kurzer Zeit eine schwere Atemdepression, die sich auch nicht auf Naloxongaben besserte (225). Der Interaktionsmechanismus ist nicht genau bekannt, aber möglicherweise beeinflusst Droperidol Opioidrezeptoren im ZNS, über die es zum Ansteigen der atemdepressiven Wirkung von Hydromorphon kommt. Der kombinierte Einsatz von Dopaminrezeptor-Antagonisten zur Therapie von PONV und opioid-induziertem Erbrechen kommt im klinischen Alltag häufig vor. Die Signifikanz dieser Arzneimittelinteraktion lässt sich nicht ausreichend beurteilen (3).

Hydromorphon und Ketoconazol:

Eine in-vitro Studie kam zum Ergebnis, dass das Azol Ketoconazol in der Lage ist, die Bildung von Norhydromorphon zu behindern. Dies geschieht über Hemmung des hepatischen CYP 3A4 Isoenzym durch Ketoconazol (226).

Um die Signifikanz der Arzneimittelinteraktion beim Menschen beurteilen zu können müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Hydromorphon und Barbiturate:

Zahlreiche Hersteller von Opioiden weisen darauf hin, dass Barbiturate das Ausmaß der opioid-induzierten Sedierung, Atemdepression und Hypotension potenzieren können. Bei Komedikationen sollte unbedingt an eine Dosisreduktion gedacht werden (3).

Hydromorphon und Benzodiazepine:

Die Kombination von Opioiden und Benzodiazepinen führt zur Addition der Wirkungen auf die Atmung und zur Verstärkung des sedierenden Effekts. Bei einigen Opioiden kommt es durch die gemeinsame Anwendung auch zur Senkung der analgetischen Potenz (3).

Hydromorphon und Δ^9 -Tetrahydrocannabinoid:

Eine Studie überprüfte den Effekt von Δ^9 -THC, dem psychoaktiven Bestandteil des Cannabis, auf die antinozizeptive Wirkung von Hydromorphon. Die Untersuchung zeigte, dass niedrige Dosen Δ^9 -THC einen Anstieg der Wirkpotenz von Opioiden bewirken (161). Dieser Effekt könnte zur Opiatdosisreduktion ausgenutzt werden. Um den Interaktionsmechanismus dieser Wirkstoffkombination besser verstehen zu können, müssen weitere Forschungen betrieben werden (3).

Hydromorphon und Troleandomycin:

Troleandomycin gehört zur Gruppe der Makrolide und ist ein Hemmer des CYP 3A4 Isoenzym. Eine in-vitro Studie zeigt, dass Troleandomycin die N-Demethylierung von Hydromorphon zu Norhydromorphon signifikant reduzieren kann (226). Da Hydromorphon neben CYP 3A4 auch noch durch CYP 2D9 metabolisiert wird, ist die klinische Relevanz dieser Interaktion noch nicht geklärt.

Hydromorphon und Opiode:

Die Kombination mehrerer μ -Rezeptor-Agonisten kann eine Steigerung der Analgesie, aber auch eine Zunahme der Opioidtoleranz und der Nebenwirkungen bewirken (3).

Eine Studie untersuchte den Einfluss des Opioid-Agonist-Antagonisten **Nalbuphin** auf die Gabe von Hydromorphon im Rahmen einer patienten-kontrollierten Analgesie. Nalbuphin

senkte den opioid-indizierten Juckreiz, Harnverhalt und die Übelkeit. Die Komedikation der beiden Opioide hatte keinen Einfluss auf den Hydromorphonbedarf. So konnte die Inzidenz der unerwünschten Arzneimittelwirkungen gesenkt werden (227).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Hydromorphon zeigten:

Laut Herstellerangaben soll es bei der gemeinsamen Einnahme von Hydromorphon und den H₂-Rezeptorantagonisten **Cimetidin**, **Famotidin** und **Ranitidin** keine pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen geben (228).

Die Protonenpumpenhemmer **Omeprazol** und **Lansoprazol** zeigen laut Herstellerangaben bei Komedikation mit Hydromorphon keinen Einfluss auf dessen Pharmakokinetik. Es spricht nichts gegen eine gleichzeitige Einnahme dieser beiden Wirkstoffgruppen (228).

Die Komedikation von **Chinidin** hat laut einer in-vitro Studie keinen Einfluss auf die Metabolisierung von Hydromorphon zu Norhydromorphon. Chinidin ist zwar Hemmer des hepatischen CYP 2D6 Isoenzym, jedoch wird Hydromorphon nur zu einem kleinen Teil von diesem verstoffwechselt (226), (3).

3.3.3 Oxycodon

Das halbsynthetische Opiumalkaloid Oxycodon gehört ebenfalls zur Gruppe der Dihydromorphin-Derivate. Der Wirkstoff ist ein Agonist am μ - und κ -Rezeptor und wirkt wie alle Opioide über die Aktivierung des antinozizeptiven Systems, durch das die Schmerzreizweiterleitung gehemmt wird. Des Weiteren verändern Opioide die schmerzwahrnehmende Struktur im limbischen System.

Oxycodon wirkt rund 2mal so stark wie Morphin und bildet keine wirksamen Metabolite. Der Wirkstoff ist unter dem Namen Oxycotin[®] im Handel und wird zur Behandlung von starken Schmerzen wie Tumorschmerzen oder Osteoporose eingesetzt.

Die Bioverfügbarkeit von Oxycodon liegt, je nach Darreichungsform, zwischen 60 und 80%. Die Verstoffwechslung geschieht durch die O-Demethylierung von Oxycodon über die hepatischen Cytochrom P450 Isoenzyme 2D6 und 3A4 zu Oxymorphon. Die Eliminationshalbwertszeit wird mit 3 bis 6 Stunden angenommen und die Ausscheidung erfolgt renal.

Die mittlere Tagesdosis beträgt 20 bis 40 mg.

Oxycodon und Methylphenidat:

Wie bereits erwähnt, wird die amphetamin-ähnliche Substanz Methylphenidat zur Therapie des ADHS eingesetzt. Es gibt Hinweise darauf, dass Methylphenidat bei Komedikation mit Oxycodon und anderen Opioiden deren analgetische Wirkung verstärkt und gleichzeitig deren sedierende und atemdepressive Wirkung reduziert (224), (3).

Oxycodon und Ketoconazol:

Den Herstellerangaben zu Folge scheint das Azol Ketoconazol den Metabolismus von Oxycodon über CYP 3A4-Hemmung zu behindern (229). Die klinische Signifikanz dieser Interaktion ist unklar (3).

Oxycodon und Barbiturate:

Zahlreiche Hersteller von Opioiden weisen darauf hin, dass Barbiturate das Ausmaß der opioid-induzierten Sedierung Atemdepression und Hypotension potenzieren können. Bei Komedikationen sollte unbedingt an eine Dosisreduktion gedacht werden (3).

Oxycodon und Benzodiazepine:

Die Kombination von Opioiden und Benzodiazepinen führt zur Addition der Wirkungen auf die Atmung und zur Verstärkung des sedierenden Effekts. Bei einigen Opioiden kommt es durch die gemeinsame Anwendung auch zur Senkung der analgetischen Potenz (3).

Oxycodon und Carisoprodol:

Das zentral wirkende Muskelrelaxans Carisoprodol scheint in der Lage zu sein die zentral dämpfenden Wirkungen einer konkomidanten Oxycodontherapie zu verstärken (230). Die Hersteller des Muskelrelaxans warnen vor der gemeinsamen Anwendung mit Opioiden und machen auch auf das Suchtpotential von Carisoprodol aufmerksam (3).

Oxycodon und Erythromycin:

Oxycodon wird in der Leber von CYP 2C9 und CYP 3A4 metabolisiert. Die Hersteller dieses Opioids sind der Meinung, dass eine Komedikation mit dem CYP 3A4-Hemmer Erythromycin zur Hemmung der Metabolisierung von Oxycodon führt (229). Die klinische Signifikanz dieser Interaktion ist demnach unwahrscheinlich.

Oxycodon und Ritonavir:

Ritonavir scheint ein Hemmer des CYP 2D6 Isoenzym zu sein. Bei gemeinsamer Anwendung mit Oxycodon sollte an eine Dosisanpassung des Opioids gedacht werden, da es zum Anstieg des Oxycodon-Plasmaspiegels kommen kann. Um diese Wechselwirkung genauer beurteilen zu können müssen noch weitere in-vivo Untersuchungen durchgeführt werden (3).

Oxycodon und Rifampicin:

Eine Studie untersuchte das Interaktionspotential zwischen Oxycodon und dem Enzyminduktor Rifampicin. Durch Induktion des CYP 3A4 Isoenzym kam es zur Senkung der Plasmakonzentration von Oxycodon und zum Anstieg von dessen Clearance. Um bei dieser Medikamentenkombination die analgetische Wirkung aufrecht zu erhalten, sollte eine Dosisanpassung vorgenommen werden (231).

Oxycodon und Antidepressiva:

“Gillman, (2005)“ ist der Meinung dass, die Kombination von Oxycodon mit serotonergen Medikamenten kein Serotoninsyndrom auslöst (219). (Serotoninsyndrom: Siehe 3.2.3 Tramadol und Antidepressiva) “Karunatilake und Buckley, (2006)“ berichten jedoch von einer Patientin mit Serotoninsyndrom, das durch gemeinsame Anwendung von Oxycodon und dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluvoxamin ausgelöst worden sein soll. Oxycodon hemmt die Rückaufnahme von Serotonin nicht, deshalb scheinen bei dieser Interaktion andere pharmakologische Mechanismen eine Rolle zu spielen. Diese bedürfen weiterer Abklärung (232).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Oxycodon zeigten:

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Arzneimittelkombination **Ibuprofen** mit Oxycodon wurden in einer Studie untersucht. Die gemeinsame Einnahme dieser beiden Wirkstoffe hat keine Veränderung derer Pharmakokinetik zur Folge (233). Der analgetische Effekt dieser Komedikation wurde nicht untersucht.

Das Antiarrhythmikum **Chinidin** ist ein Hemmer des CYP 2D6 Isoenzym. Bei der gemeinsamen Anwendung mit Oxycodon kam es in einer Studie zur vollständigen Hemmung der Bildung von Oxymorphon, dem Metaboliten von Oxycodon. Es scheint jedoch, dass der Mangel dieses Metaboliten keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Oxycodon hat. Die Analgesie wurde in der Studie leider nicht beurteilt (234), (3).

3.3.4 Fentanyl

Fentanyl ist ein synthetisches Opioid und gehört zur Gruppe der Phenylpiperidin-Derivate. Es wirkt als Agonist am μ -Rezeptor und ist rund 100mal stärker analgetisch wirksam als Morphin.

Fentanyl gibt es in oraler Darreichungsform als Lutscher (Actiq[®]) und als Buccaltableten (Effentora[®]) im Handel. Zur transdermalen Anwendung steht der Wirkstoff als Depotpflaster (z.B.: Durogesic[®]) zur Verfügung. Außerdem gibt es Fentanyl auch zur parenteralen Anwendung.

Zu den Indikationsgebieten gehören: Durchbruchschmerzen, starke und sehr starke akute und chronische Schmerzzustände, die perioperative Analgesie und die Analgesie im Rahmen der Notfallmedizin.

Die Pharmakokinetik von Fentanyl ist von der jeweiligen Darreichungsform abhängig.

Die bukkale Anwendung des Wirkstoffs erfolgt über den Lutscher oder die Buccaltablette. Da Fentanyl lipophil ist, wird der Wirkstoff rasch über die Mundschleimhaut und den Darm resorbiert. In der Leber unterliegt er jedoch einem ausgeprägten first-pass-Effekt. Die maximale Plasmakonzentration ist nach rund 20 Minuten erreicht.

Die transdermale Darreichungsform ermöglicht eine kontinuierliche systemische Aufnahme des Wirkstoffs über 72 Stunden. Ein konstanter Wirkstoffspiegel ist nach 12 bis 24 Stunden erreicht und die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt 16 Stunden.

Nach intravenöser Verabreichung einer Fentanyllösung tritt der analgetische Effekt innerhalb weniger Minuten ein und hält cirka 30 Minuten an. Die Plasmaalbuminbindung liegt bei 80%. Nach hepatischer Metabolisierung über CYP 3A4 erfolgt die Ausscheidung über die Nieren. Die mittlere Einzeldosis der Fentanyllösung liegt für Erwachsene zwischen 0,2 und 0,6 mg.

Fentanyl und Antiepileptika:

Eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass Probanden, die unter einer Langzeitbehandlung mit Antiepileptika wie **Carbamazepin** und **Phenytoin** stehen, bei gemeinsamer Anwendung einen höheren Fentanylverbrauch haben, als ihre Kontrollgruppe. Diese Antiepileptika gelten als potente Enzyminduktoren, die die Metabolisation von Fentanyl über CYP 3A4 in der Leber beschleunigen. So kommt es zur Reduktion der Plasmafentanylspiegel und zum vorzeitigen Wirkungsverlust (3).

Fentanyl und Azole:

Eine randomisierte cross-over Studie prüfte potentielle Arzneimittelinteraktionen zwischen Fentanyl und den Azolen **Voriconazol** und **Fluconazol**. Dabei zeigte sich ein signifikanter Abfall der Plasmaclearance von Fentanyl nach oraler Azoleinnahme. Zu dieser pharmakokinetischen Wechselwirkung kommt es, weil Voriconazol und Fluconazol die Metabolisierung von Fentanyl über CYP 3A4 in der Leber hemmen. Besonders problematisch ist diese Interaktion bei Patienten, die eine länger andauernde Fentanyllherapie bekommen, da die Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs zur Atemdepression führen kann (235).

Fentanyl und Baclofen:

Das Muskelrelaxans Baclofen wirkt als Agonist am GABA_B-Rezeptor. Untersuchungen berichten über eine mögliche Verlängerung der Anästhesie und Reduktion des Fentanylverbrauchs bei der Komedikation mit dem Muskelrelaxans (236). Es gibt über diese Interaktion nur wenige Informationen, aber es scheint, dass Baclofen die Wirkung des Opioids verstärkt. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist noch nicht ausreichend geklärt. Es könnte jedoch mit der Wirkung von Baclofen auf die GABA-Rezeptoren zu tun haben, die auch in der Opioidanalgesie eine Rolle spielen. Da es nicht nur zur Zunahme der Analgesie, sondern auch zur Zunahme der Opioidnebenwirkungen kommt, ist ein genaues Monitoring der Atmung und der Kreislauffunktionen angebracht (3).

Fentanyl und Midazolam:

Die Komedikation von Fentanyl und dem Benzodiazepin Midazolam führt weder zur Steigerung noch zur Abnahme der analgetischen Wirkung von Fentanyl (237). Jedoch besteht die Möglichkeit, dass es bei gleichzeitiger Anwendung zur Addition der Nebenwirkungen der beiden Wirksubstanzen kommt. Dies kann zu einer Verstärkung der Hypotension und der Atemdepression führen (238).

Eine Studie berichtet zusätzlich von einer pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktion bei Komedikation dieser beiden Wirkstoffe: Fentanyl ist in der Lage, die systemische Clearance von Midazolam zu senken. Die Reduktion des Midazolammetabolismus hat erhöhte Plasmaspiegel zur Folge (239).

Bei der Anwendung dieser Arzneimittelkombination sollte unbedingt an eine Dosisreduktion gedacht werden (3).

Fentanyl und Cimetidin:

Es gibt Hinweise darauf, dass der H₂-Rezeptorantagonist Cimetidin den hepatischen Metabolismus von Fentanyl beeinflusst. Dies führt zum Anstieg der Plasmahalbwertszeit und zum Abfall der Clearance von Fentanyl, wenn diese beiden Wirkstoffe gemeinsam verwendet

werden. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist bis dato nicht ausreichend untersucht worden. Bei Komedikation ist allerdings auf eine Zunahme der Fentanylwirkung zu achten (3).

Fentanyl und Chlorprocain:

Eine Studie berichtet, dass das Lokalanästhetikum Chlorprocain die Dauer einer epiduralen Fentanylanalgesie senken kann. Der Mechanismus, der zur Antagonisierung der Fentanylwirkung führt, ist noch nicht bekannt (240).

Fentanyl und Ritonavir:

Ritonavir gehört zur Gruppe der Proteaseinhibitoren und wird zur Therapie von HIV eingesetzt. Des Weiteren gilt Ritonavir als Potenter Hemmer des hepatischen Cytochrom P450 3A4 Isoenzym. Fentanyl ist ein Substrat dieses Isoenzym. So kommt es bei der gemeinsamen Anwendung der beiden Wirkstoffe zur signifikanten Reduktion der Fentanyl-Clearance. Diese Interaktion führt zum Anstieg der Bioverfügbarkeit von Fentanyl (241).

Fentanyl und Rifampicin:

Rifampicin ist ein potenter Enzyminduktor des CYP 3A4 Isoenzym. Bei Komedikation mit Fentanyl kommt es zur Reduktion der Fentanyl-Plasmaspiegel und zum Anstieg von dessen Clearance. Diese Arzneimittelinteraktion führt zum Verlust der analgetischen Wirkung von Fentanyl. Um dies zu verhindern, muss an eine Dosiserhöhung des Opioids gedacht werden (242).

Fentanyl und Chinidin:

Das Antiarrhythmikum Chinidin scheint in der Lage zu sein, das intestinale P-Glycoprotein zu hemmen. Dies führt zum Anstieg der oralen Fentanyl-Resorption. Eine Studie untersuchte diese Arzneimittelinteraktion und dabei zeigte sich ein Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentration, jedoch ohne Auswirkungen auf die Clearance von Fentanyl (243).

Fentanyl und Ketamin:

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie untersuchte den Einfluss von Ketamin auf die analgetischen und sedierenden Eigenschaften von Fentanyl. Dabei zeigte sich bei gemeinsamer Anwendung eine Potenzierung der analgetischen Wirkung von Fentanyl ohne die fentanyl-induzierte Sedierung zu steigern. Diese synergistische Interaktion könnte im klinischen Alltag Anwendung finden (244).

Fentanyl und Antidepressiva:

“Ailawadhi et al., (2007)“ berichten von einer Patientin mit Serotoninsyndrom, das durch die Komedikation von transdermalen Fentanyl mit dem SSRI **Citalopram** ausgelöst worden sein soll. Die Autoren sind der Meinung, dass es sich bei Fentanyl um einen leichten Serotonin-Wiederaufnahmehemmer handelt. So soll es durch die Komedikation dieser serotonergen Wirkstoffe zur Ausbildung des Serotoninsyndroms gekommen sein. Eine pharmakokinetische Interaktion kommt für diese Interaktion eher nicht in Frage, da die beiden Wirkstoffe nicht über die gleichen hepatischen Enzyme metabolisiert werden.

Bei Kombination von SSRI und Phenylpiperidin-Opioiden muss den Therapeuten die Möglichkeit der Entstehung eines Serotoninsyndroms bewusst sein (245).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Fentanyl zeigten:

Das Interaktionspotential zwischen Fentanyl und **Parecoxib** wurde untersucht. Obwohl beide Wirkstoffe über CYP 3A4 verstoffwechselt werden, scheint es zu keiner pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktion zu kommen. Eine Einzeldosis Parecoxib hat ebenso keinen Einfluss auf die Fentanylwirkung (246).

3.3.5 Nalbuphin

Nalbuphin gehört zur Gruppe der agonistisch-antagonistisch wirkenden Opioide. Der allgemeine Wirkmechanismus, der über Aktivierung des antinozizeptiven Systems und Veränderung der Schmerzwahrnehmung geschieht, gilt auch für dieses Opiat. Jedoch wirkt die Substanz am μ -Rezeptor als partieller Antagonist und am κ -Rezeptor als reiner Agonist. Die analgetische Potenz des Nalbuphins entspricht der Hälfte des Morphins. Durch die partielle Antagonisierung am μ -Rezeptor ist die atemdepressorische und kreislaufdepressorische Potenz von Nalbuphin weitaus geringer. Jedoch kann es bei Einnahme des Wirkstoffs durch die Antagonisierung bei Süchtigen und oder Kranken, die unter Opioideinfluß stehen, zum raschen Auftreten von Entzugssymptomen kommen. Indikationen für Nalbuphin sind mittelstarke bis starke Schmerzen nach Operationen und akute Schmerzen (Herzinfarkt). Der Wirkstoff kann auch als Antidot bei Überdosierung mit einem reinen μ -Agonisten angewendet werden.

Im Plasma ist Buprenorphin zwischen 25 und 40% an Proteine gebunden. Die Wirkdauer liegt zwischen 3 und 6 Stunden. Je nach Applikationsform beträgt die Eliminationshalbwertszeit zwischen 3 und 5 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils renal.

Nalbuphin sollte in Einzeldosen bis zu 20 mg alle 3 bis 6 Stunden angewendet werden. Die maximale Tagesdosis sollte 160 mg nicht überschreiten.

Nalbuphin und Benzodiazepine:

Die Kombination von Opioiden und Benzodiazepinen führt zur Addition der Wirkungen auf die Atmung und zur Verstärkung des sedierenden Effekts. Bei einigen Opioiden kommt es durch die gemeinsame Anwendung auch zur Senkung der analgetischen Potenz (3).

Nalbuphin und Opiate:

Opioide mit agonistischen und antagonistischen Eigenschaften wie Nalbuphin unterstützen bei Patienten, die unter Langzeittherapie mit reinen μ -Rezeptor-Agonisten stehen die Ausbildung einer Entzugssymptomatik. Als Beispiel für diese Interaktion findet sich in der Literatur ein Fallbericht über eine Patientin, die unter einer **Morphindauertherapie** stand. Als ihr wegen einer Femurfraktur zusätzlich Nalbuphin verabreicht wurde zeigte die Patientin typische Opioidentzugssymptome wie vermehrtes Schwitzen, Agitation, Tachykardie und Hypertonie. Die Komedikation von agonistisch-wirkenden und gemischt-wirkenden Opioiden sollte aus diesem Grund vermieden werden (247).

Weiters untersuchte eine Studie den Einfluss von Nalbuphin auf **Hydromorphon** im Rahmen einer postoperativen PCA. Dabei zeigt sich, dass es durch die antagonistische Wirkung von

Nalbuphin am μ -Rezeptor zur Reduktion der opioid-induzierten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Juckreiz und Harnverhalt kam, jedoch ohne den Hydromorphonverbrauch zu steigern. Durch diese Arzneimittelinteraktion könnte die Inzidenz der unerwünschten Arzneimittelwirkungen gesenkt werden (227).

Nalbuphin und Acemetacin:

Die Komedikation von Nalbuphin und Acemetacin zeigte einen synergistischen Effekt auf die Analgesie bei entzündlich-bedingten Schmerzen. Die Kombination von Opiaten und NSAR ermöglicht eine Reduktion der Dosis und dadurch eine Senkung der Nebenwirkungen (163).

Nalbuphin und Antidepressiva:

Der antinozizeptive Effekt der gemeinsamen Anwendung von Nalbuphin mit **Clomipramin** und **Fluoxetin** wurde untersucht. Durch die Komedikation dieser Serotonin-Wiederaufnahmehemmer mit Nalbuphin kam es im Tierexperiment zum Anstieg der analgetischen Wirkung von Nalbuphin, ohne Zunahme der Nebenwirkungen. Diese Ergebnisse lassen eine gemeinsame Anwendung von serotonerg-wirksamen Antidepressiva und Opioiden als sinnvoll erscheinen (248).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Nalbuphin zeigten:

Der analgetische Effekt der Wirkstoffkombination von Nalbuphin und **Paracetamol** wurde in einer Studie mit Patienten, die unter postoperativen Schmerzen litten evaluiert. Dabei zeigte sich die Kombination dieser beiden Wirkstoffe als therapeutisch sinnvoll, da keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Nebenwirkungen nachzuweisen waren (249).

3.3.6 Buprenorphin

Das Endoethylen-Morphinan-Derivat Buprenorphin ist ein halbsynthetisches Opioid. Der Wirkstoff zeichnet sich durch eine dosisabhängige agonistisch-antagonistische Wirkung aus. Am μ -Rezeptor wirkt Buprenorphin als partieller Agonist, am δ -Rezeptor als Agonist und am κ -Rezeptor als Antagonist. Dadurch ist Buprenorphin stark analgetisch, mindert die Atemdepression von μ -Rezeptor-Agonisten und verhindert durch den Antagonismus am κ -Rezeptor die Entstehung von Toleranz und Abhängigkeit.

Der Wirkstoff ist circa 40mal stärker analgetisch wirksam als Morphin. Allerdings erfolgt die Rezeptorbindung von Buprenorphin nur sehr langsam, weshalb der analgetische Effekt nur verzögert eintritt.

Der Wirkstoff ist in Form von Sublingualtabletten, zur topischen Anwendung in Pflasterform und als Injektionslösung im Handel.

Indikationsgebiete sind starke und stärkste Schmerzzustände bei neoplastischen Erkrankungen und die postoperative Analgesie. Außerhalb der Schmerztherapie findet der Wirkstoff in der Substitution Drogenabhängiger Anwendung.

Buprenorphin ist sehr lipophil und wird gut resorbiert, unterliegt aber einem hohen first-pass-Effekt nach oraler Gabe. Die Bioverfügbarkeit liegt deshalb nur um 15%. Die Bioverfügbarkeit nach sublingualer Applikation liegt dagegen bei 55%. In Pflasterform wird Buprenorphin sehr gut über die Haut in den Körper aufgenommen. In der Leber wird Buprenorphin über CYP 3A4 zu Norbuprenorphin metabolisiert und anschließend glucuronidiert (250). Dieser Metabolit wirkt leicht μ -Rezeptor-agonistisch. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt zwischen 12 und 16 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zu 80% über den Faeces.

Die Einzeldosis der Sublingualtabletten liegt zwischen 0,2 und 0,4 mg, in Ampullenform bei 0,3 und 0,6 mg. Die Tageshöchstdosis von 5 mg sollte keinesfalls überschritten werden. Die maximal empfohlene Dosierung des Pflasters liegt bei 3,2 mg pro Tag.

Weil Buprenorphin sehr fest am Rezeptor bindet, sind bei einer Überdosierung hohe Dosen Naloxon nötig, um der Atemdepression entgegen zuwirken.

Buprenorphin und Antiepileptika:

Die Hersteller von Buprenorphin nehmen Arzneimittelwechselwirkungen mit Enzyminduktoren wie **Carbamazepin** und **Phenytoin** an. Diese Antiepileptika könnten CYP 3A4 induzieren, über das Buprenorphin verstoffwechselt wird. So kann es zur Reduktion der analgetischen Wirksamkeit des Opioids kommen. Da es auf diesem Gebiet bis dato keine

pharmakokinetischen Studien durchgeführt wurden, kann diese Interaktion nur hypothetisch angenommen werden (251), (3).

Buprenorphin und Ketoconazol:

Ketoconazol ist ein Hemmer des hepatischen CYP 3A4 Isoenzym und führt bei Komedikation mit Buprenorphin höchstwahrscheinlich zu dessen Abbauhemmung, weil das Opioid dadurch verstoffwechselt wird. Dies resultiert in einem Ansteigen des Plasmaspiegels von Buprenorphin. Bei Anwendung dieser Medikamentenkombination sollte unbedingt an eine Dosisreduktion gedacht werden. Die klinische Relevanz ist jedoch nicht signifikant (3).

Buprenorphin und Benzodiazepine:

In der Literatur finden sich einige Fallberichte über Todesfälle nach Überdosierung mit Buprenorphin und Benzodiazepinen (252). Als Ursache wird die exzessive ZNS-depressive Wirkung der beiden Wirkstoffklassen angenommen.

Eine in-vitro Studie kam zum Ergebnis, dass Midazolam in-vitro den Metabolismus von Buprenorphin zu Norbuprenorphin hemmen kann und es wird vermutet, dass dies auch in-vivo möglich ist. So könnte die in-vitro Interaktion auch in-vivo klinisch relevant sein (253).

Buprenorphin und Makrolide:

Es sind keine Ergebnisse von pharmakokinetischen Studien bezüglich Arzneimittelinteraktionen zwischen Makroliden und Buprenorphin in der Literatur zu finden. Die Hersteller der Makrolide Erythromycin und Troleandomycin vermuten, dass diese CYP 3A4 Hemmer den Metabolismus von Buprenorphin beeinflussen. Um den Anstieg des Opioids im Plasma und die daraus resultierenden Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte bei Komedikation dieser Wirkstoffe eine Dosisreduktion vorgenommen werden (251), (3).

Buprenorphin und Proteaseinhibitoren:

Ritonavir, **Indinavir** und **Saquinavir** sind potente Hemmer der CYP 3A4 und hemmen so die N-Demethylierung von Buprenorphin zu Norbuprenorphin. Um opioid-induzierte Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte die Buprenorphindosis bei Anstieg des Plasmaspiegels reduziert werden (254).

Buprenorphin und NNRTI:

Der nicht-nukleosidische Reversetranskriptase-Inhibitor **Evavirenz** ist ein Enzyminduktor des CYP 3A4 Isoenzym. Bei Komedikation mit Buprenorphin kommt es zur Zunahme der Buprenorphin-Clearance.

Im Gegensatz dazu ist **Delavirdin** ein Inhibitor der CYP 3A4 medierten Umwandlung von Buprenorphin, was zum Anstieg der Plasmakonzentration des Opioids führt (255).

Die Studien, die sich mit diesen Interaktionen beschäftigten wurden nicht an HIV-positiven Patienten durchgeführt. Um die klinische Relevanz zu sichern sind weitere Untersuchungen nötig. Die Hersteller empfehlen jedoch, Dosisanpassungen vorzunehmen, oder die gemeinsame Anwendung von Opioiden und antiretroviralen Therapeutika zu vermeiden (3).

Buprenorphin und Opioide:

Die Komedikation von reinen μ -Rezeptor-Agonisten und Opioiden mit gemischt agonistisch-antagonistischen Eigenschaften wie Buprenorphin kann bei Patienten, die eine Opioidtherapie gewöhnt sind, Entzugssymptome hervorrufen (3).

Buprenorphin und Δ^9 -Tetrahydrocannabinoid:

Eine Tierstudie überprüfte die Komedikation von Δ^9 -THC, dem psychoaktiven Bestandteil des Cannabis, und Buprenorphin. Die Untersuchung zeigte, dass Δ^9 -THC einen Anstieg der Wirkpotenz von transdermalen Opioiden bewirken kann (256). Um den Interaktionsmechanismus dieser Wirkstoffkombination besser verstehen zu können, müssen weitere Forschungen betrieben werden (3).

Substanzen, die nach wissenschaftlicher Untersuchung keine Interaktionen mit Buprenorphin zeigten:

Die Komedikation von Buprenorphin hat keinen Einfluss auf eine **Interferon**therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (257).

4 Diskussion

4.1 Schmerztherapie richtig gemacht

Es ist bekannt, dass unbehandelte Schmerzzustände die Lebensqualität des Patienten dramatisch senken können. Je länger der Schmerz untherapiert bleibt, desto höher ist das Risiko einer Chronifizierung. Weiters haben Schmerzen einen großen Einfluss auf den psychischen Zustand des Patienten und haben negative Auswirkungen auf den Heilungsprozess.

Deshalb ist das Ziel einer adäquaten Schmerztherapie die Chronifizierung der Schmerzen zu verhindern und die Lebensqualität durch das Erreichen von Schmerzfreiheit zu steigern. Damit dies gelingt, sollten dem Therapeuten einige wichtige Prinzipien der Schmerztherapie bekannt sein:

Grundsätzlich sollten Schmerzen nach dem WHO Stufenschema behandelt werden. Eine analgetische Therapie sollte so früh wie möglich begonnen werden, um die Chronifizierung von Schmerzen zu verhindern. Die Entstehung von absehbaren Schmerzen, wie zum Beispiel post- oder intraoperativ verursachte Schmerzzustände müssen von vornherein gestoppt werden. Die Dosis der medikamentösen Schmerztherapeutika sollte nach einem genauen Zeitplan erfolgen und kann bis zur Schmerzfreiheit gesteigert werden. Dies ist vor allem für die Therapie mit Opioiden wichtig. Die Art der Darreichung von Schmerzmedikamenten ist von der jeweiligen Situation abhängig zu machen. Wenn eine rasche Analgesie gefordert ist, sollte die parenterale Anwendung gewählt werden. Bei chronischen, stabilen Schmerzen stellen Schmerzpflaster eine gute Behandlungsmöglichkeit dar. Die Wahl des richtigen Analgetikums sollte nach Wirkqualität und Wirkungsstärke erfolgen (258).

4.2 Wechselwirkungen im Keim ersticken

Analgetika, sowohl nicht-steroidale Analgetika als auch starke und schwache Opiode, gehören zu den am häufigsten verwendeten Arzneimitteln weltweit. Besonders ältere und chronisch kranke Menschen nehmen neben ihren Schmerzmedikamenten oft noch eine Reihe weiterer Arzneistoffe ein. Die Komedikation von Wirkstoffen des WHO Stufenschemas zur Schmerztherapie und anderen häufig verwendeten Arzneimitteln wie Blutdrucksenker, Antikoagulanzen, Antidepressiva, Antiepileptika, Antibiotika und

Beruhigungsmitteln kann zur Entstehung von gefährlichen Arzneimittelinteraktionen führen.

Deshalb ist es für den Schmerztherapeuten außerordentlich wichtig zu wissen, welche Vorerkrankungen beim Patienten vorliegen und welche Medikation dieser bereits einnimmt, um der Entstehung von Arzneimittelwechselwirkungen entgegen wirken zu können.

Bei der Schmerztherapie mit NSAR muss dem behandelnden Arzt klar sein, dass diese in der Lage sind den Blutdruck anzuheben. Bei Patienten, die unter antihypertensiver Therapie mit Diuretika, β -Blocker oder ACE-Hemmer stehen, führt dies zur Antagonisierung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Bei Patienten, die niedrig dosiertes ASS zur Kardioprotektion einnehmen, führt eine Komedikation mit einem NSAR wie z.B. Ibuprofen zur Antagonisierung der irreversiblen Thrombozytenaggregation. Dies kann zum Auftreten von vaskulären Ereignissen wie Herzinfarkten oder Schlaganfällen führen.

Eine Schmerztherapie mit NSAR wie z.B. ASS, Oxycamen oder Mefenaminsäure kommt für Patienten, die unter einer stabilen Therapie mit Vitamin K-Antagonisten stehen, nicht in Frage, da beide Wirkstoffklassen synergistisch auf die Blutgerinnung wirken. Eine Komedikation von oralen Antikoagulanzen, SSRI und NSAR erhöht das Blutungsrisiko. Patienten die unter einer Dauertherapie mit Lithium stehen, sollten auf die Einnahme von NSAR verzichten, da dies zu schweren Lithiumintoxikationen führen kann.

MTX wird häufig zur Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eingesetzt. Der behandelnde Arzt sollte um eine mögliche MTX-Intoxikation bescheid wissen, wenn dieser Wirkstoff mit NSAR wie ASS oder Ibuprofen kombiniert wird.

Patienten unter Corticosteroidtherapie sollten keinesfalls von ihrem Arzt NSAR verordnet bekommen, da sich die schleimhautschädigende Wirkung der beiden Substanzgruppen potenziert.

Es ist wichtig zu wissen, dass das nicht saure antipyretische Analgetikum Paracetamol bei der gemeinsamen Anwendung mit Vitamin K-Antagonisten einen Anstieg der INR verursachen kann und so das Blutungsrisiko erhöht.

Weiters hat Paracetamol ebenso wie einige NSAR prohypertensive Eigenschaften und kann den antihypertensiven Effekt von Blutdrucksenkern antagonisieren.

Die Kenntnis über die Interaktion zwischen 5HT₃-Rezeptorantagonisten wie Tropiston und Paracetamol ist von besonderer Wichtigkeit. Es kommt dabei zur vollständigen Hemmung der Analgesie.

Dem behandelnden Arzt sollten Induktoren der verschiedenen Cytochrom P450 Isoenzyme wie z.B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Evavirenz bekannt sein. Bei gemeinsamer Anwendung mit nicht-steroidalen Analgetika wie Coxiben, Pyrazol-Derivaten, aber vor allem bei der Komedikation mit schwachen und starken Opioiden muss mit klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen gerechnet werden. Meist führen Enzyminduktoren durch die Beschleunigung des Abbaus der Analgetika zu deren vorzeitigem Wirkungsverlust. Der Therapeut kann dem durch vorsichtige Dosissteigerungen entgegenwirken.

Auch Hemmer von verschiedenen Cytochrom P450 Isoenzymen wie z.B. Voriconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Ritonavir und Cimetidin können vor allem bei der gemeinsamen Anwendung mit Opioidanalgetika Interaktionen hervorrufen. Die Enzymhemmer verhindern meist den Abbau der Analgetika und lassen so den Wirkstoffspiegel im Blut ansteigen, was zu Intoxikationen führen kann. Der Therapeut kann dem durch Dosisreduktionen entgegenwirken.

Bei Patienten die ZNS-dämpfende Arzneimittel wie z.B. Benzodiazepine, Barbiturate, Antidepressiva oder klassische Neuroleptika einnehmen, muss der Arzt wissen, dass es zu lebensbedrohlichen Wechselwirkungen kommen kann. Die opioid-induzierte Atemdepression und Sedierung addiert sich bei Komedikation mit ebenfalls zentral wirksamen Medikamenten.

Das schwache Opioid Tramadol verursacht häufig starke Übelkeit und Erbrechen. Keinesfalls sollte dieses Analgetikum mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten wie Ondansetron zu Behandlung der Übelkeit kombiniert werden, da dieser die analgetische Wirksamkeit des Tramadol stark vermindert.

Eine der gefährlichsten Wechselwirkungen in der Therapie mit Opioiden und anderen serotonerg wirkenden Medikamenten stellt die Ausbildung eines Serotoninsyndroms dar. Bei der gemeinsamen Einnahme von Opioiden wie z.B. Tramadol, Oxycodon oder Fentanyl mit Antidepressiva wie z.B. Citalopram, Fluvoxamin, Paroxetin, Clomipramin oder Amitriptylin kann es zu einer exzessiven serotonergen Aktivierung des peripheren und zentralen Nervensystems kommen, die bis zum Tod führen kann. Da Antidepressiva häufig als Adjuvantien in der Schmerztherapie eingesetzt werden, sollte dem behandelnden Arzt das Risiko dieser gefährlichen Interaktion unbedingt bewusst sein.

Einige Wirksubstanzen sind bei gemeinsamer Anwendung in der Lage, die Wirkstärke von Analgetika zu verstärken. Dazu gehören z.B. Gabapentin, Methylphenidat, Baclofen und der psychoaktive Bestandteil des Cannabis. Dabei kommt es zu einem synergistischen

Effekt auf die analgetische Wirkung der Opioide. Diese Interaktionen könnten in der Schmerztherapie im positiven Sinn genutzt werden. Auf diesem Gebiet müssen noch viele Studien durchgeführt werden, um sicher zustellen, dass es dabei nicht zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommt.

Die Kombination aus nichtsteroidalen Analgetika und Opioidanalgetika findet im Stufenschema der WHO zur Schmerztherapie seit langer Zeit Anwendung. Bei der Komedikation dieser Wirkstoffgruppen wird der synergistische Effekt auf die Analgesie therapeutisch genutzt. Es sind bereits Fixkombinationen wie z.B. Zaldiar® im Handel erhältlich.

Das beste Mittel um Arzneimittelinteraktionen zu verhindern ist die genaue Kenntnis der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der zu kombinierenden Arzneistoffe. Außerdem sollte sich der behandelnde Arzt vor Therapiebeginn einen Überblick über die Vorerkrankungen des Patienten machen.

Trotzdem hängt die Entstehung von Arzneimittelwechselwirkungen zusätzlich von vielen noch unbekanntem Variablen ab. Um es mit den Worten von "Salazar et al., (2007)" zu sagen: "Expect the unexpected, think the unthinkable." (259)

5 Literaturverzeichnis

1. Pharmazeutische Zeitung online, Orale Antikoagulanzen und Salizylate. 2008;31
2. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 1991;114:735-740.
3. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions*, 8th Edition. Pharmaceutical Press; 2007
4. Kubacka RT, Antal EJ, Juhl RP, Welshman IR. Effects of aspirin and ibuprofen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy subjects. *Ann Pharmacother.* 1996;30:20-26.
5. Miners JO. Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. *Clin Pharmacokinet.* 1989;17:327-344.
6. Grace EM, Mewa AA, Sweeney GD, Rosenfeld JM, Darke AC, Buchanan WW. Lowering of plasma isoxicam concentrations with acetylsalicylic acid. *J Rheumatol.* 1986;13:1119-1121.
7. Day RO, Paull PD, Lam S, Swanson BR, Williams KM, Wade DN. The effect of concurrent aspirin upon plasma concentrations of tenoxicam. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;26:455-462.
8. Stewart CF, Fleming RA, Germain BF, Seleznick MJ, Evans WE. Aspirin alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1514-1520.
9. Furst DE. Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995;34:20-25.
10. Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin Ther.* 2007;29 Suppl:2477-2497.
11. van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ.* 2001;323:655-658.
12. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9:47-59.
13. Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG, Egberts AC. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med.* 2004;164:2367-2370.

14. Oyekan AO, Lanionu AA, Ashorobi RB. Interaction between frusemide and aspirin. *Gen Pharmacol.* 1984;15:163-166.
15. Harris M, Bryant LR, Danaher P, Alloway J. Effect of low dose daily aspirin on serum urate levels and urinary excretion in patients receiving probenecid for gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:2873-2876.
16. Sweeney CJ, Takimoto CH, Latz JE et al. Two drug interaction studies evaluating the pharmacokinetics and toxicity of pemetrexed when coadministered with aspirin or Ibuprofen in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:536-542.
17. Mallikaarjun S, Forbes WP, Bramer SL. Interaction potential and tolerability of the coadministration of cilostazol and aspirin. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37 Suppl 2:87-93.
18. Gensthaler BM, Gräfe KA. Cilostazol und Perflutren. 2007;5
19. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor--are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:981-990.
20. Oo C, Barrett J, Dorr A, Liu B, Ward P. Lack of pharmacokinetic interaction between the oral anti-influenza prodrug oseltamivir and aspirin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1993-1995.
21. Kovarik JM, Mueller EA, Gaber M, Johnston A, Jahnchen E. Pharmacokinetics of cyclosporine and steady-state aspirin during coadministration. *J Clin Pharmacol.* 1993;33:513-521.
22. Neuvonen PJ, Kivisto KT. Enhancement of drug absorption by antacids. An unrecognised drug interaction. *Clin Pharmacokinet.* 1994;27:120-128.
23. Maenpaa J, Tarpila A, Jouhikainen T et al. Magnesium hydroxide in ibuprofen tablet reduces the gastric mucosal tolerability of ibuprofen. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:41-45.
24. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345:1809-1817.
25. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, Zeng IS, Park R, Ruijne N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 2008;101:1060-1063.
26. Gengo FM, Rubin L, Robson M et al. Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:117-122.

27. Kristoff CA, Hayes PE, Barr WH, Small RE, Townsend RJ, Ettigi PG. Effect of ibuprofen on lithium plasma and red blood cell concentrations. *Clin Pharm*. 1986;5:51-55.
28. Maeda A, Tsuruoka S, Kanai Y et al. Evaluation of the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate using human organic anion transporter 3-transfected cells. *Eur J Pharmacol*. 2008;596:166-172.
29. Gurwitz JH, Everitt DE, Monane M et al. The impact of ibuprofen on the efficacy of antihypertensive treatment with hydrochlorothiazide in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996;51:M74-9.
30. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993;153:477-484.
31. Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K et al. Effects of the antifungals voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of s-(+)- and R-(-)-Ibuprofen. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1967-1972.
32. Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Stereoselective interaction between the CYP2C8 inhibitor gemfibrozil and racemic ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:463-469.
33. Stangier J, Su CA, Fraunhofer A, Tetzloff W. Pharmacokinetics of acetaminophen and ibuprofen when coadministered with telmisartan in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:1338-1346.
34. Sanchez Garcia P, Carcas A, Zapater P et al. Absence of an interaction between ibuprofen and zaleplon. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57:1137-1141.
35. Caille G, du Souich P, Vezina M, Pollock SR, Stalker DJ. Pharmacokinetic interaction between flurbiprofen and antacids in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 1989;10:607-615.
36. Small RE, Cox SR, Adams WJ. Influence of H₂ receptor antagonists on the disposition of flurbiprofen enantiomers. *J Clin Pharmacol*. 1990;30:660-664.
37. Symmons DP, Kendall MJ, Rees JA, Hind ID. The effect of flurbiprofen on the responses to frusemide in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1983;21:350-354.
38. Rudge SR, Lloyd-Jones JK, Hind ID. Interaction between flurbiprofen and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13:448-451.
39. Brooks PM, Khong TK. Flurbiprofen-aspirin interaction: a double-blind crossover study. *Curr Med Res Opin*. 1977;5:53-57.

40. Tracy TS, Worster T, Bradley JD, Greene PK, Brater DC. Methotrexate disposition following concomitant administration of ketoprofen, piroxicam and flurbiprofen in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37:453-456.
41. Pawlotsky Y, Louboutin JY, Chales G, Flouvat B, Roux A. [Ketoprofen-aspirin interaction]. *Sem Hop*. 1983;59:3218-3220.
42. Upton RA, Williams RL, Buskin JN, Jones RM. Effects of probenecid on ketoprofen kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1982;31:705-712.
43. Li Kam Wa TC, Lawson M, Jackson SHD, Hitoglou-Makedou A, P T. Interaction of ketoprofen and frusemid in man. *Postgrad Med J*. 1991;67:655-658.
44. Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5:53-57.
45. Verbeeck RK, Corman CL, Wallace SM, Herman RJ, Ross SG, Le Morvan P. Single and multiple dose pharmacokinetics of enteric coated ketoprofen: effect of cimetidine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;35:521-527.
46. Neuvonen PJ. The effect of magnesium hydroxide on the oral absorption of ibuprofen, ketoprofen and diclofenac. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;31:263-266.
47. Tugwell P, Ludwin D, Gent M et al. Interaction between cyclosporin A and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*. 1997;24:1122-1125.
48. Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf*. 1997;17(5):277-289.
49. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1295-1301.
50. Flipo RM. [Are the NSAIDs able to compromising the cardio-preventive efficacy of aspirin?]. *Presse Med*. 2006;35 Suppl 1:53-60.
51. Knijff-Dutmer EA, Kalsbeek-Batenburg EM, Koerts J, van de Laar MA. Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:458-461.
52. Klassen D, Goodfriend TL, Schuna AA, Young DY, Peterson CA. Assessment of blood pressure during treatment with naproxen or ibuprofen in hypertensive patients treated with hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol*. 1993;33:971-978.

53. Ragheb M, Powell AL. Lithium interaction with sulindac and naproxen. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6:150-154.
54. Caille G, Du Souich P, Gervais P, Besner JG. Single dose pharmacokinetics of ketoprofen, indomethacin, and naproxen taken alone or with sucralfate. *Biopharm Drug Dispos*. 1987;8:173-183.
55. Calvo MV, Dominguez-Gil A. Interaction of naproxen with cholestyramine. *Biopharm Drug Dispos*. 1984;5:33-42.
56. Houston MC, Weir M, Gray J et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressures of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med*. 1995;155:1049-1054.
57. Klassen DK, Jane LH, Young DY, Peterson CA. Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patients treated with nicardipine. *Am J Hypertens*. 1995;8:146-153.
58. Whiting B, Williams RL, Lorenzi M, Varady JC, Robins DS. Effect of naproxen on glucose metabolism and tolbutamide kinetics and dynamics in maturity onset diabetics. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11:295-302.
59. Sachse G, Willms B, Becker R. [Interaction between naproxen and tolbutamide on metabolism in diabetics]. *Arzneimittelforschung*. 1979;29:835-836.
60. Andersson T, Bredberg E, Lagerstrom PO, Naesdal J, Wilson I. Lack of drug-drug interaction between three different non-steroidal anti-inflammatory drugs and omeprazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:399-404.
61. Toothaker RD, Barker SH, Gillen MV et al. Absence of pharmacokinetic interaction between orally co-administered naproxen sodium and diphenhydramine hydrochloride. *Biopharm Drug Dispos*. 2000;21:229-233.
62. Awni WM, Braeckman RA, Cavanaugh JH et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton and the cyclo-oxygenase inhibitor naproxen in human volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29 Suppl 2:112-124.
63. Sahai J, Gallicano K, Garber G et al. Evaluation of the in vivo effect of naproxen on zidovudine pharmacokinetics in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52:464-470.
64. Galeazzi RL. The effect of an antacid on the bioavailability of indomethacin. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977;12:65-68.

65. Polonia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology*. 1997;88 Suppl 3:47-51.
66. Jorgensen HS, Christensen HR, Kampmann JP. Interaction between digoxin and indomethacin or ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;31:108-110.
67. Hitoglou-Makedou A, Lawson M, Turner P, Ferber HP. Comparison of chlortenoxicam and indomethacin on frusemide-induced diuresis. *Postgrad Med J*. 1989;65:821-823.
68. Delhotal-Landes B, Flouvat B, Liote F et al. Pharmacokinetic interactions between NSAIDs (indomethacin or sulindac) and H₂-receptor antagonists (cimetidine or ranitidine) in human volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;44:442-452.
69. al-Balla SR, el-Sayed YM, al-Meshal MA, Gouda MW. The effects of cholestyramine and colestipol on the absorption of diclofenac in man. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994;32:441-445.
70. de Cassia Bergamaschi C, Motta RH, Franco GC et al. Effect of sodium diclofenac on the bioavailability of amoxicillin. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:417-422.
71. Kovarik JM, Mueller EA, Gerbeau C, Tarral A, Francheteau P, Guerret M. Cyclosporine and nonsteroidal antiinflammatory drugs: exploring potential drug interactions and their implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol*. 1997;37:336-343.
72. Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of diclofenac. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21:651-656.
73. Reimann IW, Frolich JC. Effects of diclofenac on lithium kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:348-352.
74. Dammann HG, Simon-Schultz J, Steinhoff I, Damaschke A, Schmoltdt A, Sallowsky E. Differential effects of misoprostol and ranitidine on the pharmacokinetics of diclofenac and gastrointestinal symptoms. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;36:345-349.
75. Bliesath H, Huber R, Steinijs VW, Koch HJ, Wurst W, Mascher H. Lack of pharmacokinetic interaction between pantoprazole and diclofenac. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996;34:S76-80.
76. Ungethum W. Study on the interaction between sucralfate and diclofenac/piroxicam in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 1991;41:797-800.
77. Karim A, Smith M. Biopharmaceutical profile of diclofenac-misoprostol combination tablet, Arthrotec. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1992;96:37-48.

78. Ammon S, Marx C, Behrens C et al. Diclofenac does not interact with codeine metabolism in vivo: a study in healthy volunteers. *BMC Clin Pharmacol*. 2002;2:2.
79. Guentert TW, Defoin R, Mosberg H. The influence of cholestyramine on the elimination of tenoxicam and piroxicam. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;34:283-289.
80. Benveniste C, Striberni R, Dayer P. Indirect assessment of the enterohepatic recirculation of piroxicam and tenoxicam. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;38:547-549.
81. Ferry DG, Gazeley LR, Busby WJ, Beasley DM, Edwards IR, Campbell AJ. Enhanced elimination of piroxicam by administration of activated charcoal or cholestyramine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39:599-601.
82. Mailhot C, Dahl SL, Ward JR. The effect of cimetidine on serum concentrations of piroxicam. *Pharmacotherapy*. 1986;6:112-117.
83. Said SA, Foda AM. Influence of cimetidine on the pharmacokinetics of piroxicam in rat and man. *Arzneimittelforschung*. 1989;39:790-792.
84. Pavlicevic I, Kuzmanic M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol*. 2008;15:e372-82.
85. Bonnabry P, Desmeules J, Rudaz S, Leemann T, Veuthey JL, Dayer P. Stereoselective interaction between piroxicam and acenocoumarol. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41:525-530.
86. Hobbs DC, Twomey TM. Piroxicam pharmacokinetics in man: aspirin and antacid interaction studies. *J Clin Pharmacol*. 1979;19:270-281.
87. Ollier C, Faaij RA, Santoni A et al. Absence of interaction of fondaparinux sodium with aspirin and piroxicam in healthy male volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41 Suppl 2:31-37.
88. Dixon JS, Lacey LF, Pickup ME, Langley SJ, Page MC. A lack of pharmacokinetic interaction between ranitidine and piroxicam. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39:583-586.
89. Ravic M, Salas-Herrera I, Johnston A, Turner P, Foley K, Rosenow DE. A pharmacokinetic interaction between cimetidine or ranitidine and lornoxicam. *Postgrad Med J*. 1993;69:865-866.
90. Ravic M, Johnston A, Turner P. Clinical pharmacological studies of some possible interactions of lornoxicam with other drugs. *Postgrad Med J*. 1990;66 Suppl 4:S30-4.
91. Masche UP, Rentsch KM, von Felten A, Meier PJ, Fattinger KE. Opposite effects of lornoxicam co-administration on phenprocoumon pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;54:857-864.

92. Kohl C, Steinkellner M. Prediction of pharmacokinetic drug/drug interactions from In vitro data: interactions of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam with oral anticoagulants. *Drug Metab Dispos.* 2000;28:161-168.
93. Dittrich P, Radhofer-Welte S, Magometschnigg D, Kukovetz WR, Mayerhofer S, Ferber HP. The effect of concomitantly administered antacids on the bioavailability of lornoxicam, a novel highly potent NSAID. *Drugs Exp Clin Res.* 1990;16:57-62.
94. Masche UP, Rentsch KM, von Felten A, Meier PJ, Fattinger KE. No clinically relevant effect of lornoxicam intake on acenocoumarol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;54:865-868.
95. Busch U, Heinzl G, Narjes H, Nehmiz G. Interaction of meloxicam with cimetidine, Maalox, or aspirin. *J Clin Pharmacol.* 1996;36:79-84.
96. Busch U, Heinzl G, Narjes H. The effect of cholestyramine on the pharmacokinetics of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;48:269-272.
97. Turck D, Heinzl G, Luik G. Steady-state pharmacokinetics of lithium in healthy volunteers receiving concomitant meloxicam. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50:197-204.
98. Muller FO, Middle MV, Schall R, Terblanche J, Hundt HK, Groenewoud G. An evaluation of the interaction of meloxicam with frusemide in patients with compensated chronic cardiac failure. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44:393-398.
99. Turck D, Su CA, Heinzl G, Busch U, Bluhmki E, Hoffmann J. Lack of interaction between meloxicam and warfarin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;51:421-425.
100. Neuvonen PJ, Kivisto KT. Effect of magnesium hydroxide on the absorption of tolfenamic and mefenamic acids. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35:495-501.
101. Chan TY. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother.* 1995;29:1274-1283.
102. Shelley RK. Lithium toxicity and mefenamic acid. A possible interaction and the role of prostaglandin inhibition. *Br J Psychiatry.* 1987;151:847-848.
103. MacDonald J, Neale TJ. Toxic interaction of lithium carbonate and mefenamic acid. *BMJ.* 1988;297:1339.
104. Maier TJ, Tausch L, Hoernig M et al. Celecoxib inhibits 5-lipoxygenase. *Biochem Pharmacol.* 2008;76:862-872.
105. Pfizer Inc., Celebrex(Celecoxib), US Prescribing Information. 2008

106. Jayasagar G, Krishna Kumar M, Chandrasekhar K, Madhusudan Rao Y. Influence of rifampicin pretreatment on the pharmacokinetics of celecoxib in healthy male volunteers. *Drug Metabol Drug Interact.* 2003;19:287-295.
107. Schaefer MG, Plowman BK, Morreale AP, Egan M. Interaction of rofecoxib and celecoxib with warfarin. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60:1319-1323.
108. Phelan KM, Mosholder AD, Lu S. Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1328-1334.
109. Werner U, Werner D, Rau T, Fromm MF, Hinz B, Brune K. Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2D6 substrate metoprolol in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74:130-137.
110. Ouellet M, Riendeau D, Percival MD. A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selectivity is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:14583-14588.
111. Wilner KD, Rushing M, Walden C et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:1027-1030.
112. Ayalasomayajula S, Tchaloyan S, Yeh CM et al. A study of the pharmacokinetic interactions of the direct renin inhibitor aliskiren with allopurinol, celecoxib and cimetidine in healthy subjects. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:717-726.
113. Dieterle W, Corynen S, Vaidyanathan S, Mann J. Pharmacokinetic interactions of the oral renin inhibitor aliskiren with lovastatin, atenolol, celecoxib and cimetidine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43:527-535.
114. Karim A, Tolbert DS, Hunt TL, Hubbard RC, Harper KM, Geis GS. Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, has no significant effect on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26:2539-2543.
115. Takemoto JK, Reynolds JK, Remsberg CM, Vega-Villa KR, Davies NM. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of etoricoxib. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:703-720.
116. Agrawal NG, Matthews CZ, Mazenko RS et al. The effects of modifying in vivo cytochrome P450 3A (CYP3A) activity on etoricoxib pharmacokinetics and of etoricoxib administration on CYP3A activity. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:1125-1131.
117. Schwartz J, Hunt T, Smith WB et al. The Effect of Etoricoxib on the Pharmacokinetics of Oral Contraceptives in Healthy Participants. *J Clin Pharmacol.* 2009

118. Schwartz JI, Agrawal NG, Wehling M et al. Evaluation of the pharmacokinetics of digoxin in healthy subjects receiving etoricoxib. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:811-817.
119. Munsterhjelm E, Niemi TT, Ylikorkala O, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Influence on platelet aggregation of i.v. parecoxib and acetaminophen in healthy volunteers. *Br J Anaesth.* 2006;97:226-231.
120. Ibrahim A, Karim A, Feldman J, Kharasch E. The influence of parecoxib, a parenteral cyclooxygenase-2 specific inhibitor, on the pharmacokinetics and clinical effects of midazolam. *Anesth Analg.* 2002;95:667-73, table of contents.
121. Ibrahim A, Park S, Feldman J, Karim A, Kharasch ED. Effects of parecoxib, a parenteral COX-2-specific inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Anesthesiology.* 2002;96:88-95.
122. Mahe I, Bertrand N, Drouet L et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica.* 2006;91:1621-1627.
123. Parra D, Beckey NP, Stevens GR. The effect of acetaminophen on the international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy. *Pharmacotherapy.* 2007;27:675-683.
124. Thijssen HH, Soute BA, Vervoort LM, Claessens JG. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. *Thromb Haemost.* 2004;92:797-802.
125. Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschalier A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:371-378.
126. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension.* 2005;46:500-507.
127. Itoh H, Nagano T, Takeyama M. Effect of nizatidine on paracetamol and its metabolites in human plasma. *J Pharm Pharmacol.* 2002;54:869-873.
128. Baraka OZ, Truman CA, Ford JM, Roberts CJ. The effect of propranolol on paracetamol metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;29:261-264.
129. Itoh H, Nagano T, Takeyama M. Cisapride raises the bioavailability of paracetamol by inhibiting its glucuronidation in man. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53:1041-1045.
130. Issa MM, Nejem RM, El-Abadla NS, El-Naby MK, Roshdy AA, Kheiralla ZA. Effects of paracetamol on the pharmacokinetics of ciprofloxacin in plasma using a microbiological assay. *Clin Drug Investig.* 2007;27:463-467.

131. Issa MM, Nejem RM, El-Abadla NS. Oral ciprofloxacin affects the pharmacokinetics of paracetamol in saliva. *Clin Drug Investig.* 2006;26:223-226.
132. Kamali F. The effect of probenecid on paracetamol metabolism and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;45:551-553.
133. Dordoni B, Willson RA, Thompson RP, Williams R. Reduction of absorption of paracetamol by activated charcoal and cholestyramine: a possible therapeutic measure. *Br Med J.* 1973;3:86-87.
134. Perucca E, Richens A. Paracetamol disposition in normal subjects and in patients treated with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7:201-206.
135. Inglis AM, Sheth SB, Hursting MJ, Tenero DM, Graham AM, DiCicco RA. Investigation of the interaction between argatroban and acetaminophen, lidocaine, or digoxin. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59:1258-1266.
136. Seaber EJ, Ridout G, Layton G, Posner J, Peck RW. The novel anti-migraine compound zolmitriptan (Zomig 311C90) has no clinically significant interactions with paracetamol or metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;53:229-234.
137. Saano V, Elo HA, Paronen P. Effect of central muscle relaxants on single-dose pharmacokinetics of peroral paracetamol in man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1990;28:39-45.
138. Kamali F, Fry JR, Smart HL, Bell GD. A double-blind placebo controlled study to examine effects of sucralfate on paracetamol absorption. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;19:113-114.
139. Montes A, Warner W, Puig MM. Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. *Br J Anaesth.* 2000;85:217-223.
140. Bacracheva N, Tyutyulkova N, Drenska A et al. Effect of cimetidine on the pharmacokinetics of the metabolites of metamizol. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997;35:275-281.
141. Rosenkranz B, Lehr KH, Mackert G, Seyberth HW. Metamizole-furosemide interaction study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42:593-598.
142. Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28(3):216-234.
143. Caraco Y, Zylber-Katz E, Fridlander M, Admon D, Levy M. The effect of short-term dipyron administration on cyclosporin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:475-478.

144. Greenblatt DJ, Franke K, Huffman DH. Impairment of antipyrine clearance in humans by propranolol. *Circulation*. 1978;57:1161-1164.
145. Brockmeyer NH, Barthel B, Mertins L, Goos M. Changes of antipyrine pharmacokinetics during influenza and after administration of interferon-alpha and -beta. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36:309-311.
146. Carrum G, Egan JM, Abernethy DR. Diltiazem treatment impairs hepatic drug oxidation: studies of antipyrine. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;40:140-143.
147. Bottorff MB, Lalonde RL, Kazierad DJ, Hoon TJ, Tsiu SJ, Mirvis DM. The effects of encainide versus diltiazem on the oxidative metabolic pathways of antipyrine. *Pharmacotherapy*. 1989;9:315-321.
148. Divoll M, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Shader RI. Cimetidine impairs clearance of antipyrine and desmethyldiazepam in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1982;30:684-689.
149. Battellino LJ, Dorronsoro de Cattoni ST, Ragagnin C. Impairment of human antipyrine metabolism by piroxicam. *Can J Physiol Pharmacol*. 1990;68:711-717.
150. Shaw PN, Houston JB, Rowland M, Hopkins K, Thiercelin JF, Morselli PL. Antipyrine metabolite kinetics in healthy human volunteers during multiple dosing of phenytoin and carbamazepine. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20:611-618.
151. Vesell ES, Page JG. Genetic control of the phenobarbital-induced shortening of plasma antipyrine half-lives in man. *J Clin Invest*. 1969;48:2202-2209.
152. Tucker GT, Bax ND, Lennard MS, Crewe K, Woods HF. Lack of effect of atenolol on antipyrine clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;14:743-744.
153. Daneshmend TK, Warnock DW, Ene MD et al. Multiple dose pharmacokinetics of ketoconazole and their effects on antipyrine kinetics in man. *J Antimicrob Chemother*. 1983;12:185-188.
154. Paxton JW, Foote SE, Paton DM. No impairment of antipyrine elimination by the selective anticholinergic drug pirenzepine. *Digestion*. 1983;27:44-46.
155. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Ibuprofen does not impair antipyrine clearance. *J Clin Pharmacol*. 1983;23:517-522.
156. Sakaue H, Akamatsu K, Hirabayashi Y et al. Effects of prolonged oral cimetidine, ranitidine, and famotidine therapy on antipyrine elimination. *Clin Ther*. 1987;9:602-606.
157. Staiger C, Koroknay B, DeVries JX et al. [Comparative study of the effect of famotidine and cimetidine on antipyrine pharmacokinetics in the human]. *Arzneimittelforschung*. 1984;34:1041-1042.

158. Allen E, Tsanaclis LM, Wroe SJ, Reece PA, Sedman AJ. Gabapentin does not affect antipyrine clearance. *J Clin Pharmacol*. 1999;39:934-935.
159. Yue QY, Tomson T, Sawe J. Carbamazepine and cigarette smoking induce differentially the metabolism of codeine in man. *Pharmacogenetics*. 1994;4:193-198.
160. Megarbane B, Gueye P, Baud F. [Interactions between benzodiazepines and opioids]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2003;154 Spec No 2:S64-72.
161. Cichewicz DL, Martin ZL, Smith FL, Welch SP. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289:859-867.
162. Jimenez-Andrade JM, Ortiz MI, Perez-Urizar J, Aguirre-Banuelos P, Granados-Soto V, Castaneda-Hernandez G. Synergistic effects between codeine and diclofenac after local, spinal and systemic administration. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003;76:463-471.
163. Ortiz MI, Ponce-Monter H, Fernandez-Martinez E et al. Evaluation of the interaction between acetaminophen and opioids on the hargreaves model of thermal hyperalgesia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;88:47-54.
164. Sindrup SH, Arendt-Nielsen L, Broesen K et al. The effect of quinidine on the analgesic effect of codeine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42:587-591.
165. Rasmussen E, Eriksson B, Oberg K, Bondesson U, Rane A. Selective effects of somatostatin analogs on human drug-metabolizing enzymes. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:150-159.
166. Popa D, Loghin F, Imre S, Curea E. The study of codeine-gluthetimide pharmacokinetic interaction in rats. *J Pharm Biomed Anal*. 2003;32:867-877.
167. Sonne J, Poulsen HE, Loft S et al. Therapeutic doses of codeine have no effect on acetaminophen clearance or metabolism. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;35:109-111.
168. Laneury JP, Duchene P, Hirt P et al. Comparative bioavailability study of codeine and ibuprofen after administration of the two products alone or in association to 24 healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998;23:185-189.
169. Wilder-Smith H, Hufschmid E, Thormann W. The visceral and somatic antinociceptive effects of dihydrocodeine and its metabolite, dihydromorphine. A cross-over study with extensive and quinidine-induced poor metabolizers. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45:575-581.
170. Goldmeier D, Lamba H. Prolonged erections produced by dihydrocodeine and sildenafil. *BMJ*. 2002;324:1555.

171. McCleane GJ. The cholecystinin antagonist proglumide enhances the analgesic effect of dihydrocodeine. *Clin J Pain*. 2003;19:200-201.
172. McRoberts JW. Cholecystinin and pain: a review. *Anesth Prog*. 1986;33:87-90.
173. Keskinbora K, Aydinli I. [An atypical opioid analgesic: tramadol]. *Agri*. 2006;18(1):5-19.
174. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879-923.
175. Sabbe JR, Sims PJ, Sims MH. Tramadol-warfarin interaction. *Pharmacotherapy*. 1998;18:871-873.
176. Dumo PA, Kielbasa LA. Successful anticoagulation and continuation of tramadol therapy in the setting of a tramadol-warfarin interaction. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1654-1657.
177. Arcioni R, della Rocca M, Romano S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg*. 2002;94:1553-7, table of contents.
178. De Witte JL, Schoenmaekers B, Sessler DI, Deloof T. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth Analg*. 2001;92:1319-1321.
179. Dai X, Brunson CD, Rockhold RW, Loh HH, Ho IK, Ma T. Gender differences in the antinociceptive effect of tramadol, alone or in combination with gabapentin, in mice. *J Biomed Sci*. 2008;15:645-651.
180. Granados-Soto V, Arguelles CF. Synergic antinociceptive interaction between tramadol and gabapentin after local, spinal and systemic administration. *Pharmacology*. 2005;74:200-208.
181. Clarot F, Gouille JP, Vaz E, Proust B. Fatal overdoses of tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality? *Forensic Sci Int*. 2003;134:57-61.
182. Kitson R, Carr B. Tramadol and severe serotonin syndrome. *Anaesthesia*. 2005;60:934-935.
183. Freeman WD, Chabolla DR. 36-Year-old woman with loss of consciousness, fever, and tachycardia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:667-670.
184. Ripple MG, Pestaner JP, Levine BS, Smialek JE. Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. *Am J Forensic Med Pathol*. 2000;21:370-374.
185. Houlihan DJ. Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine, and mirtazapine. *Ann Pharmacother*. 2004;38:411-413.

186. Laugesen S, Enggaard TP, Pedersen RS, Sindrup SH, Brosen K. Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77:312-323.
187. Filitz J, Ihmsen H, Gunther W et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain.* 2008;136:262-270.
188. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2003;28:13-17.
189. Dursteler C, Miranda HF, Poveda R, Mases A, Planas E, Puig MM. Synergistic interaction between dexamethasone and tramadol in a murine model of acute visceral pain. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007;21:515-520.
190. Boeijinga JK, van Meegen E, van den Ende R, Schook CE, Cohen AF. Lack of interaction between tramadol and coumarins. *J Clin Pharmacol.* 1998;38:966-970.
191. Boeijinga JK, van Meegen E, van den Ende R, Schook CE, Cohen AF. Is there interaction between tramadol and phenprocoumon? *Lancet.* 1997;350:1552-1553.
192. Punwani NG. Tramadol pharmacokinetics and its possible interactions with cyclooxygenase 2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75:363-365.
193. Pond SM, Kretschmar KM. Effect of phenytoin on meperidine clearance and normeperidine formation. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:680-686.
194. Stambaugh JE, Hemphill DM, Wainer IW, Schwartz I. A potentially toxic drug interaction between pethidine (meperidine) and phenobarbitone. *Lancet.* 1977;1:398-399.
195. Stambaugh JEJ, Wainer IW, Schwartz I. The effect of phenobarbital on the metabolism of meperidine in normal volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1978;18:482-490.
196. Guay DR, Meatherall RC, Chalmers JL, Grahame GR. Cimetidine alters pethidine disposition in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18:907-914.
197. Stambaugh JEJ, Wainer IW. Drug interaction: meperidine and chlorpromazine, a toxic combination. *J Clin Pharmacol.* 1981;21:140-146.
198. Piscitelli SC, Kress DR, Bertz RJ, Pau A, Davey R. The effect of ritonavir on the pharmacokinetics of meperidine and normeperidine. *Pharmacotherapy.* 2000;20:549-553.
199. Guay DR, Meatherall RC, Chalmers JL, Grahame GR, Hudson RJ. Ranitidine does not alter pethidine disposition in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;20:55-59.
200. Bourke DL, Allen PD, Rosenberg M, Mendes RW, Karabelas AN. Dextroamphetamine with morphine: respiratory effects. *J Clin Pharmacol.* 1983;23:65-70.

201. Manara AR, Shelly MP, Quinn K, Park GR. The effect of metoclopramide on the absorption of oral controlled release morphine. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;25:518-521.
202. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg.* 2000;91:185-191.
203. Takeda S, Kitajima Y, Ishii Y et al. Inhibition of UDP-glucuronosyltransferase 2b7-catalyzed morphine glucuronidation by ketoconazole: dual mechanisms involving a novel noncompetitive mode. *Drug Metab Dispos.* 2006;34:1277-1282.
204. Gordon NC, Gear RW, Heller PH, Paul S, Miaskowski C, Levine JD. Enhancement of morphine analgesia by the GABAB agonist baclofen. *Neuroscience.* 1995;69:345-349.
205. Zsigmond EK, Flynn K. Effect of secobarbital and morphine on arterial blood gases in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1993;33:453-457.
206. Craft RM, Leidl MD. Potentiation of morphine antinociception by pentobarbital in female vs. male rats. *Pain.* 2006;121:115-125.
207. Gear RW, Miaskowski C, Heller PH, Paul SM, Gordon NC, Levine JD. Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia. *Pain.* 1997;71:25-29.
208. Caumo W, Hidalgo MP, Schmidt AP et al. Effect of pre-operative anxiolysis on postoperative pain response in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anaesthesia.* 2002;57:740-746.
209. Lynch ME, Clark AJ. Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25:496-498.
210. Smith FL, Cichewicz D, Martin ZL, Welch SP. The enhancement of morphine antinociception in mice by delta9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;60:559-566.
211. Eisenach JC, Schlauret TJ, Dobson CEn, Hood DH. Effect of prior anesthetic solution on epidural morphine analgesia. *Anesth Analg.* 1991;73:119-123.
212. Karambelkar DJ, Ramanathan S. 2-Chloroprocaine antagonism of epidural morphine analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:774-778.
213. Moren J, Francois T, Blanloeil Y, Pinaud M. The effects of a nonsteroidal antiinflammatory drug (ketoprofen) on morphine respiratory depression: a double-blind, randomized study in volunteers. *Anesth Analg.* 1997;85:400-405.
214. Riest G, Peters J, Weiss M et al. Does perioperative administration of rofecoxib improve analgesia after spine, breast and orthopaedic surgery? *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:219-226.

215. Ekman EF, Wahba M, Ancona F. Analgesic efficacy of perioperative celecoxib in ambulatory arthroscopic knee surgery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthroscopy*. 2006;22:635-642.
216. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT et al. Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006;104:518-526.
217. Fromm MF, Eckhardt K, Li S et al. Loss of analgesic effect of morphine due to coadministration of rifampin. *Pain*. 1997;72:261-267.
218. Levine JD, Gordon NC, Smith R, McBryde R. Desipramine enhances opiate postoperative analgesia. *Pain*. 1986;27:45-49.
219. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*. 2005;95:434-441.
220. Kishioka S, Ko MC, Woods JH. Diltiazem enhances the analgesic but not the respiratory depressant effects of morphine in rhesus monkeys. *Eur J Pharmacol*. 2000;397:85-92.
221. Crews KR, Murthy BP, Hussey EK et al. Lack of effect of ondansetron on the pharmacokinetics and analgesic effects of morphine and metabolites after single-dose morphine administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51:309-316.
222. Mojaverian P, Fedder IL, Vlasses PH et al. Cimetidine does not alter morphine disposition in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;14:809-813.
223. Lam AM, Clement JL. Effect of cimetidine premedication on morphine-induced ventilatory depression. *Can Anaesth Soc J*. 1984;31:36-43.
224. Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, Hanson J, MacDonald RN. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep*. 1987;71:67-70.
225. Cohen SE, Rothblatt AJ, Albright GA. Early respiratory depression with epidural narcotic and intravenous droperidol. *Anesthesiology*. 1983;59:559-560.
226. Benetton SA, Borges VM, Chang TK, McErlane KM. Role of individual human cytochrome P450 enzymes in the in vitro metabolism of hydromorphone. *Xenobiotica*. 2004;34:335-344.
227. Parker RK, Holtmann B, White PF. Patient-controlled epidural analgesia: interactions between nalbuphine and hydromorphone. *Anesth Analg*. 1997;84:757-763.
228. Purdue Pharma L.P., Palladone (Hydromorphone hydrochloride), US Prescribing Information. 2004

229. Napp Pharmaceuticals Ltd., OxyNorm (Oxycodone Hydrochlorid), UK Summary of Product Characteristics. 2007
230. Reeves RR, Mack JE. Possible dangerous interaction of oxycontin and carisoprodol. *Am Fam Physician*. 2003;67:941-942.
231. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI et al. Rifampin greatly reduces the plasma concentrations of intravenous and oral oxycodone. *Anesthesiology*. 2009;110:1371-1378.
232. Karunatilake H, Buckley NA. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and oxycodone. *Ann Pharmacother*. 2006;40:155-157.
233. Kapil R, Nolting A, Roy P, Fiske W, Benedek I, Abramowitz W. Pharmacokinetic properties of combination oxycodone plus racemic ibuprofen: two randomized, open-label, crossover studies in healthy adult volunteers. *Clin Ther*. 2004;26:2015-2025.
234. Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:603-611.
235. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:25-30.
236. Panerai AE, Massei R, de Silva E, Sacerdote P, Monza G, Mantegazza P. Baclofen prolongs the analgesic effect of fentanyl in man. *Br J Anaesth*. 1985;57:954-955.
237. Zacny JP, Coalson DW, Klawns JM et al. Midazolam does not influence intravenous fentanyl-induced analgesia in healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;55:275-280.
238. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JW, East KA, Stanley TH. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology*. 1990;73:826-830.
239. Hase I, Oda Y, Tanaka K, Mizutani K, Nakamoto T, Asada A. I.v. fentanyl decreases the clearance of midazolam. *Br J Anaesth*. 1997;79:740-743.
240. Camann WR, Hartigan PM, Gilbertson LI, Johnson MD, Datta S. Chloroprocaine antagonism of epidural opioid analgesia: a receptor-specific phenomenon? *Anesthesiology*. 1990;73:860-863.
241. Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology*. 1999;91:681-685.
242. Takane H, Nosaka A, Wakushima H, Hosokawa K, Ieiri I. Rifampin reduces the analgesic effect of transdermal fentanyl. *Ann Pharmacother*. 2005;39:2139-2140.

243. Kharasch ED, Hoffer C, Altuntas TG, Whittington D. Quinidine as a probe for the role of p-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of fentanyl. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:224-233.
244. Tucker AP, Kim YI, Nadeson R, Goodchild CS. Investigation of the potentiation of the analgesic effects of fentanyl by ketamine in humans: a double-blinded, randomised, placebo controlled, crossover study of experimental pain[ISRCTN83088383]. *BMC Anesthesiol*. 2005;5:2.
245. Ailawadhi S, Sung KW, Carlson LA, Baer MR. Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32:199-202.
246. Ibrahim AE, Feldman J, Karim A, Kharasch ED. Simultaneous assessment of drug interactions with low- and high-extraction opioids: application to parecoxib effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*. 2003;98:853-861.
247. Smith J, Guly H. Nalbuphine and slow release morphine. *BMJ*. 2004;328:1426.
248. Gatch MB, Negus SS, Mello NK. Antinociceptive effects of monoamine reuptake inhibitors administered alone or in combination with mu opioid agonists in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;135:99-106.
249. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Smith G. Comparison of oral nalbuphine, acetaminophen, and their combination in postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;39:295-299.
250. Iribarne C, Picart D, Dreano Y, Bail JP, Berthou F. Involvement of cytochrome P450 3A4 in N-dealkylation of buprenorphine in human liver microsomes. *Life Sci*. 1997;60:1953-1964.
251. Ltd. S-P. Temgesic Sublingual Tablets (Buprenorphine hydrochloride)-Summary of Product Characteristics. 2004
252. Kintz P. A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clin Biochem*. 2002;35:513-516.
253. Chang Y, Moody DE. Effect of benzodiazepines on the metabolism of buprenorphine in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60:875-881.
254. Bruce RD, McCance-Katz E, Kharasch ED, Moody DE, Morse GD. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. *Clin Infect Dis*. 2006;43 Suppl 4:S216-23.

255. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD et al. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. I. The nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors efavirenz and delavirdine. *Clin Infect Dis*. 2006;43 Suppl 4:S224-34.
256. Cichewicz DL, Welch SP, Smith FL. Enhancement of transdermal fentanyl and buprenorphine antinociception by transdermal delta9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol*. 2005;525:74-82.
257. Verrando R, Robaey G, Mathei C, Buntinx F. Methadone and buprenorphine maintenance therapies for patients with hepatitis C virus infected after intravenous drug use. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005;68:81-85.
258. Beubler E. *Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie*. Wien: Springer-Verlag; 2003:1.
259. Salazar JA, Poon I, Nair M. Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected, think the unthinkable. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6:695-704.

6 Weiterführende Literatur

Fachbücher

- E. Mutschler, (2008), Arzneimittelwirkungen, Aufl.9, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- H.P.T. Ammon, (2001), Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen, Aufl. 4, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, (2005), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Aufl., Urban&Fischer Verlag, München
- E. Beubler, (2003), Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie, Aufl. 2, Springer-Verlag Wien
- H. Burchardi, R. Larsen, R. Kuhlen, K.-W. Jauch, J. Schölmerich, (2008), Die Intensivmedizin, Aufl.10, Springer Verlag
- S. Silbernagl, F. Lang, (2005), Taschenatlas der Pathophysiologie, Aufl. 2, Thieme Verlag, Stuttgart
- B.Koletzko, (2007), Kinder- und Jugendmedizin, Aufl. 13, (655-658), Springer Verlag
- Austria Codex, (2008), Schnellhilfe 2008/2009, Österreichische Apotheker Verlagsgesellschaft

Online

- IASP, (2009) www.iasp-pain.org
- Österreichische Schmerzgesellschaft, (2009) www.oesg.at
- Schmerznetz Österreich, (2009) www.schmerznetz.at

Curriculum vitae

Name *Simone Leustik*
Geburtsdatum *21. Februar 1983*
Geburtsort *Klagenfurt*
Staatsbürgerschaft *Österreich*
Familienstand *ledig*
Kontakt *0660/6868485*
Simonchen0@yahoo.de



Schulischer Werdegang:

1989-1993 Volksschule Köttmannsdorf
1993-2001 BG/BRG Lerchenfeldstrasse, Klagenfurt

Hochschulischer Werdegang:

*2001-2009 Studium der Humanmedizin an der
Medizinischen Universität Graz*

Zusatzbildungen während des Studiums:

Spezielle Studienmodule:

2005 Hypnose und erweiterte Kommunikation im ärztlichen Bereich
2005 Gesundheits- und Medizinökonomie
2007 Modernste Methoden zur Messung der Body Composition
2007 Case-based Learning in Klinik und Praxis
2008 Kardiologie in der Praxis

Famulaturen:

12/2005 Allgemein Chirurgie, LKH Klagenfurt (2 Wochen)
07/2006 Röntgendiagnostisches Zentralinstitut, LKH Klagenfurt (3 Wochen)
*07/2007 Gynäkologie und Geburtsmedizin, Vivantes Klinikum im
Friedrichshain, Berlin (3 Wochen)*

12/2007 *Unfallchirurgie, UKH Klagenfurt (2 Wochen)*
03/2008 *2.Medizinische Abteilung, LKH Klagenfurt (2 Wochen)*
07/2008 *2.Medizinische Abteilung, LKH Klagenfurt (4 Wochen)*

Praktisches Jahr (6.Studienjahr):

10/2008-12/2008 *Universitätsklinik für Neurologie,
LKH Graz (10 Wochen)*
12/2008-01/2009 *Allgemeinmedizin Famulatur bei Dr. Hatzenbichler,
St.Veit/Glan, Kärnten (5 Wochen)*
03/2009-04/2009 *Universitätsklinik für Psychiatrie,
LKH Graz (5 Wochen)*
04/2009-07/2009 *Universitätsklinik für Unfallchirurgie,
LKH Graz (10 Wochen)*

Diplomarbeit:

01/2009-07/2009 *Diplomandin bei Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler, Vorstand
des Instituts für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
Thema: Wichtige Wechselwirkungen in der Schmerztherapie nach
dem WHO Stufenschema*

Zusatzqualifikationen:

*Fremdsprachen: Englisch, Französisch, Latein
Praxis im Arbeiten mit Pubmed, Ovid, Cochrane Library....
Gute EDV-Kenntnisse (Microsoft und Apple)
B Führerschein*

Persönliche Interessen:

Reisen, Unternehmungen mit Familie und Freunden, Menschen an sich, ...

Graz, am 29.Juli 2009

Simone Leustik
