

Klinisch relevante Interaktionen bei Opioiden

M. Anditsch
Klinische Pharmazeutin
Donauspital



Klinische Pharmazeutin



Patient 36a, 177cm, 60kg
Z.p.KlappenOP, im Methadonprogramm
Depression, Schlafstörung,

Aufnahmegrund: Verdacht auf Endokarditis

Medikation:

Methadon 80mg/Tag

Pantoloc 40mg 1-0-0

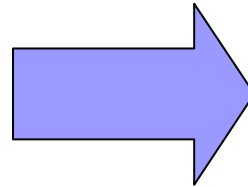
Tramal ret.100mg 1-0-1

Fluctine 40mg 1-0-0

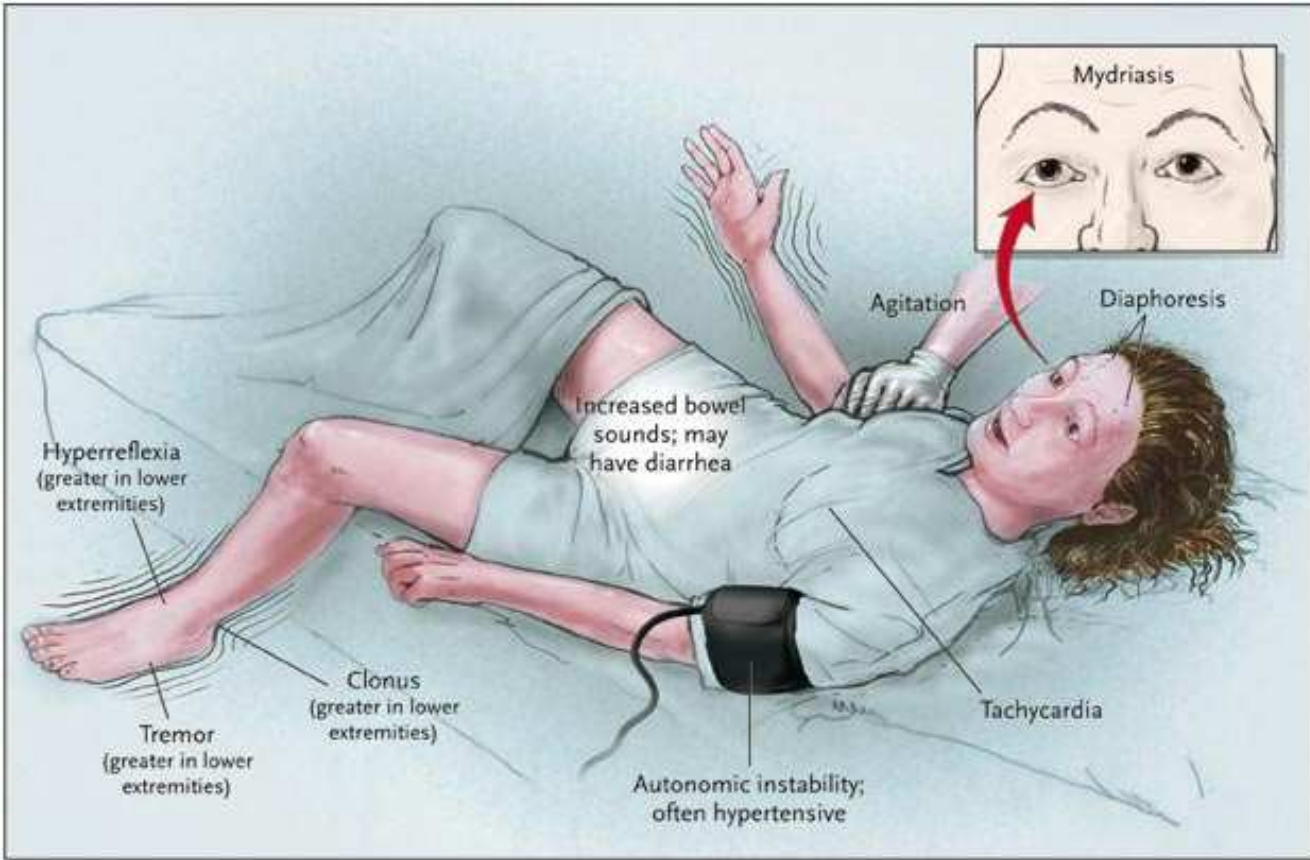
Seroquel 100mg 0-0-1

Rohypnol 2mg 0-0-2

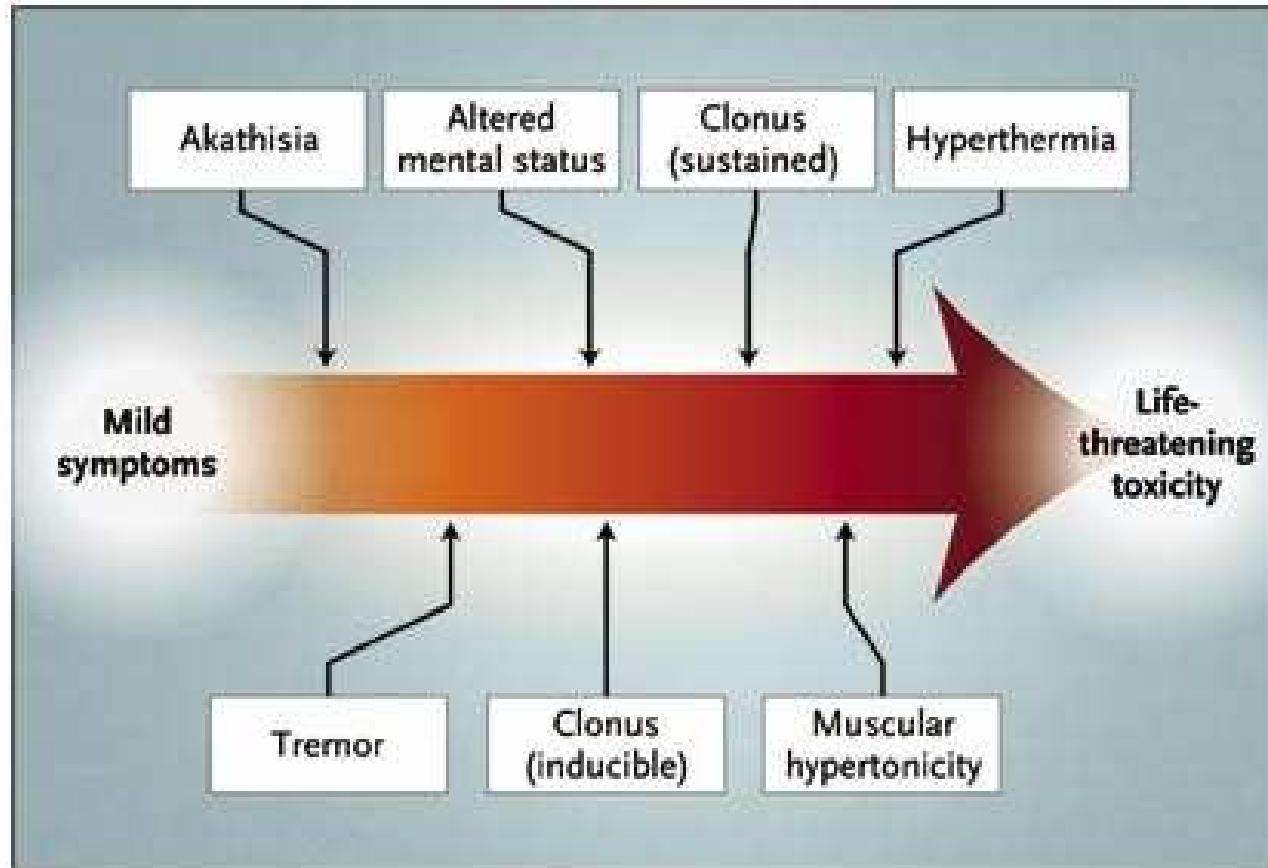
Fragmin 5000mg 1-0-1



**+Zyvoxid 600mg
1-0-1**



Serotoninsyndrom





Serotonin

- SSRI, SNRI
- TCA
- Johanniskrautextrakt
- L-Thryptophan
- Buspar, Mirtazapin, Trazodon
- Unselektive MAO-Hemmer (Selegilin, Rasagilin, Linezolid, ...)
- Tramadol, Opiate (v.a. Fentanyl, Oxycontin, Methadon)
- Lithium
- Triptane
- Atypische Neuroleptika
- Antiemetika (Metoclopramid)
- Oxcarbazepin, Carbamazepin

Nach Boyer und Rossi 2005

Patient 36a, 177cm, 60kg
Z.p.KlappenOP, im Methadonprogramm
Depression, Schlafstörung,

Aufnahmegrund: Verdacht auf Endokarditis

Medikation:

Methadon 80mg/Tag

Pantoloc 40mg 1-0-0

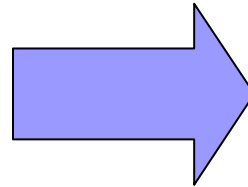
Tramal ret.100mg 1-0-1

Fluctine 40mg 1-0-0

Seroquel 100mg 0-0-1

Rohypnol 2mg 0-0-2

Fragmin 5000mg 1-0-1



**+Zyvoxid 600mg
1-0-1**

Interaktionen

■ *Pharmakodynamisch*

Synergistische Wirkung

- WW mit Rezeptoren,
- Beeinflussung der Enzymaktivität
- Öffnung/Blockade von Ionenkanälen
- Beeinflussung von
- Transportsystemen

■ *Pharmakokinetisch*

Wirkung des Körpers auf den Arzneistoff

(Alter, Geschlecht, Nahrung, Organschäden)



Pharmakokinetik

Methadon/Buprenorphin/Morphin

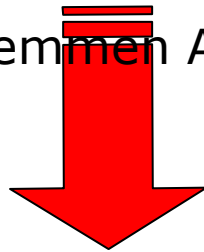
Substanz	Präparat	Abbau	Kinetik	Nieren/Leber-schädigung
Methadon		Substrat von CYP 3A4 2D6,1A2	85%Bioverfüg- barkeit, t1/2:28-72h	Cave Leber- schäden
Buprenorphin	Subutex	Substrat von CYP3A4	t1/2:32h,lipophil s.l.resorbiert Part.Agonist	Cave Leber- schäden
+Naloxon	Suboxone			
Morphinsulfat Morphinhydro- chlorid	Substitol ret Compensan ret.	Glucoronier- ung (Morphin3G Morphin6G)	35% Bioverfüg- barkeit	Cave Leber- und Nieren- schäden

Cytochrom P450 3A4

Inhibitoren von CYP 3A4

**Ketokonazol, Itraconazol, Voriconazol
Flukonazol, Amiodaron, Verapamil, Diltiazem
Erythromycin, Clarithromycin
Paroxetin, Fluoxetin
Ritonavir, Indinavir, Modafinil
Cimetidin, Grapefruitsaft**

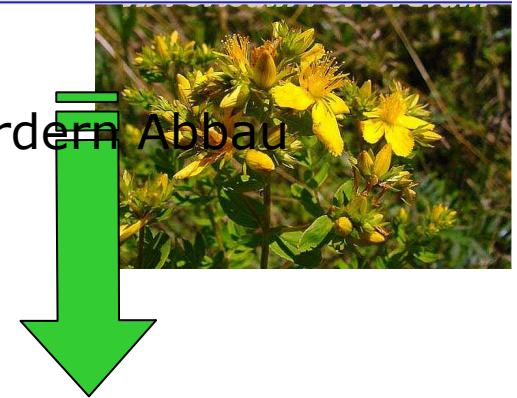
Hemmen Abbau



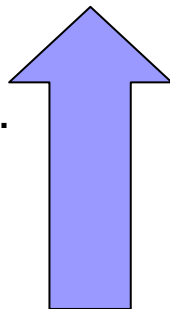
Induktoren von CYP 3A4

**Barbiturate, Carbamazepin
Phenytoin, Johanniskraut
Rifampicin, Nelfinavir,
Lopinavir,
Efavirenz, Nevirapin**

Fördern Abbau



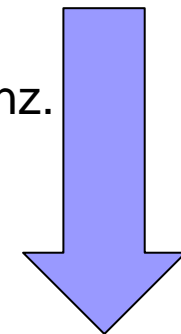
Konz.



Substrate von CYP 3A4

**Methadon
(Buprenorphin)**

Konz.

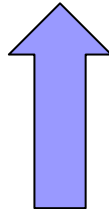


Patient 36a, 177cm, 60kg
Z.p.KlappenOP, im Methadonprogramm
Depression, Schlafstörung,

Aufnahmegrund: Verdacht auf Endokarditis

Medikation:

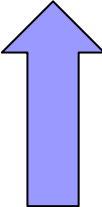
Methadon 80mg/Tag	
Pantoloc 40mg	1-0-0
Tramal ret.100mg	1-0-1
Fluctine 40mg	1-0-0
Seroquel 100mg	0-0-1
Rohypnol 2mg	0-0-2
Fragmin 5000mg	1-0-1



Patient 36a, 177cm, 60kg
Z.p.KlappenOP, im Methadonprogramm
Depression, Schlafstörung,

Aufnahmegrund: Verdacht auf Endokarditis

Medikation:

Methadon 80mg/Tag 
Pantoloc 40mg 1-0-0
Tramal ret.100mg 1-0-1
Fluctine 40mg 1-0-0
Seroquel 100mg 0-0-1
Rohypnol 2mg 0-0-2
Fragmin 5000 IE 1-0-1

Medikationsänderung:

Methadon 80mg/Tag
Pantoloc 20mg 1-0-0
Diclofenac 100mg ret. 1-0-0
Efectin ER 150mg 1-0-0
Seroquel 100mg 0-0-1
Rohypnol 2mg 0-0-1
Fragmin 5000 IE 1-0-1
Dalacin 600mg 1-1-1

ART-Substanz	Effekt auf Methadon	Effekt auf Buprenorphin	Effekt auf ART	Kommentar
Evavirenz (Stocrin)	AUC ↓ 57%	AUC ↓ 50%		Entzugssyndr. bei Methadon
Nevirapin (Viramun)	AUC ↓ 46%	n.b.		Entzugssyndr. bei Methadon
Atazanavir (Reyataz)	0	AUC ↑ signifikant		BUP Dosis reduz.
Ritonavir (Norvir,Kaletra)	Widerspr.D	AUC ↑ signifikant		BUP Dosis reduz.
Lopinavir (Kaletra)	AUC ↓ 40%			Entzugssyndr. bei Methadon
Tipranavir (Aptivus)	AUC ↓ 50%	BUP ↓		Entzugssyndr. bei Methadon
Zidovudin (Retrovir)	0	0	AUC ↑ um 41% mit Methadon	Methadon= UGT-Inh.

ART-Substanz	Effekt auf Methadon	Effekt auf Buprenorphin	Effekt auf ART	Kommentar
Indinavir (Crixivan)	AUC ↑	AUC ↑		Dosisredukt. Methadon,BUP
Nelfinavir (Viracept)	AUC ↓47%	0		Dosiserhöhung

Wirkung der Induktoren erst nach 7-10 Tagen!

Entzugserscheinungen Methadon: Tachykardie, Unruhe, Angst,
Muskelkrämpfe

Cytochrom P450 3A4

Inhibitoren von CYP 3A4

**Proteasehemmer
(Ritonavir)**



Hemmen Abbau

Induktoren von CYP 3A4

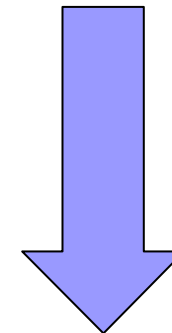
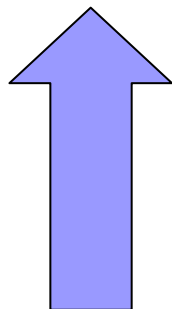
Barbiturate
Carbamazepin
Phenytoin
Johanniskraut(Hypericin)
Rifampicin

Fördern Abbau



Substrate von CYP 3A4

Methadon, Buprenorphin
Alprazolam, Midazolam, **Triazolam**,
Zolpidem, Atorvastatin, **Simvastatin**,
Lovastatin, Buspiron, TCA, Trazodon
Mirtazapin, Fentanyl, Lansoprazol
Amlodipin, Nifedipin, (Es)Omeprazol
Sitagliptin, Paracetamol, **Coumarine**
Sildenafil, Pioglitazon, Theophyllin, ...



Protonenpumpenblocker: Erhöhung des ph-Werts im Magen(>3,5)

nicht gleichzeitig mit Indinavir, Atazanavir, Nelfinavir
Tipranavir, (AUC<40-90%)

mit Posaconazol(AUC< 50%)

mit Itraconazol(AUC<80%)

mit Sorafenib, Erlotinib(AUC<46%)

mit Eisen

mit Vit B12 oral

mit Calciumcarbonat



**Resorptionsstörung von
schwachen Basen!!!**

Leberschädigende Arzneistoffe

Antibiotika: Clavulansäure
Cephalosporine: Ceftriaxon
Makrolide: Erythromycin, Clarithromycin
Chinolone: Trovafloxazin (Trovan®)-Katastrophe !!
Sulfonamide, Rifoldin, INH,....

Antimykotika: Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol,

NSAR: (Transaminasenanstieg)

Nimesulid > Meloxicam

Indometacin > Diclofenac > Ibuprofen

Analgetika: Paracetamol, (>6g/d)

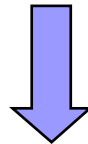
Antiarrhythmika: Amiodaron (dosisabhängig, $t_{1/2} > 70d$)

Neuroleptika: Haloperidol, Clozapin,

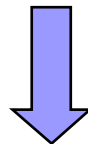
Valproinsäure, MTX,....

Paracetamol

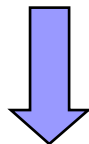
- Bioverfügbarkeit: 70-90%
- PPB: 10%, TMD: 4-6g, Wirkdauer: 4-6h
- 90-95% in Leber über **CYP 3A4** metabolisiert:



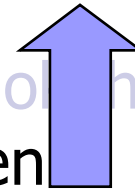
toxischer Metabolit



Durch Glutathion neutralisiert



CAVE: Carbamazepin, Phenytoin, Alkohol
Gefahr von Leberzellnekrosen



Pharmakodynamische WW von Opioiden

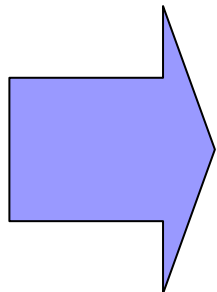
■ Entzugssyndrom:

Dauertherapie mit vollem Agonisten

Zugabe eines partiellen Agonisten/Antagonisten

Abschwächung der analgetischen Wirkung
durch höhere Affinität des part. Agonisten am
Rezeptor;

Auslösung einer lebensbedrohlichen Entzugssymptomatik!



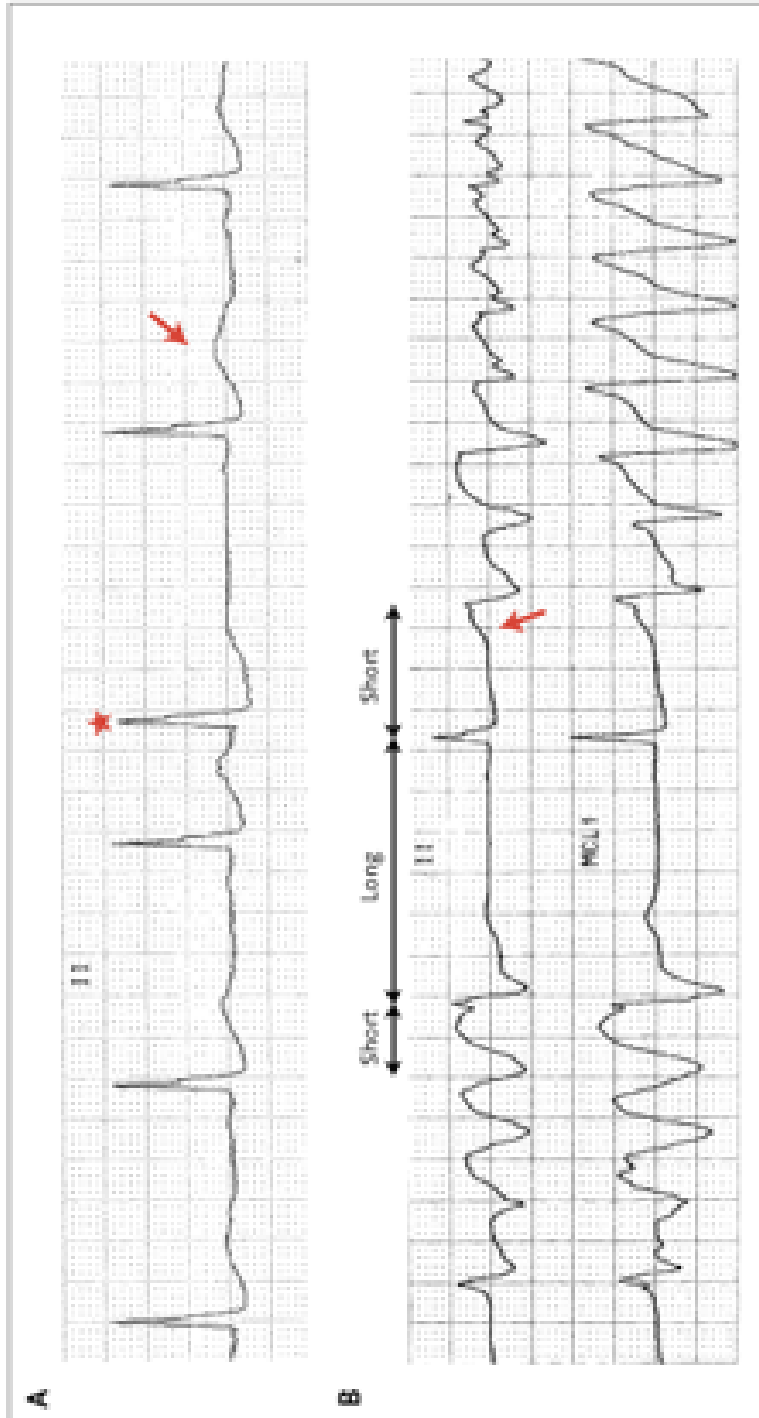
Transtec ist KI bei Methadon und Heroingabe!
Kombination Agonisten und partielle Agonisten meiden!

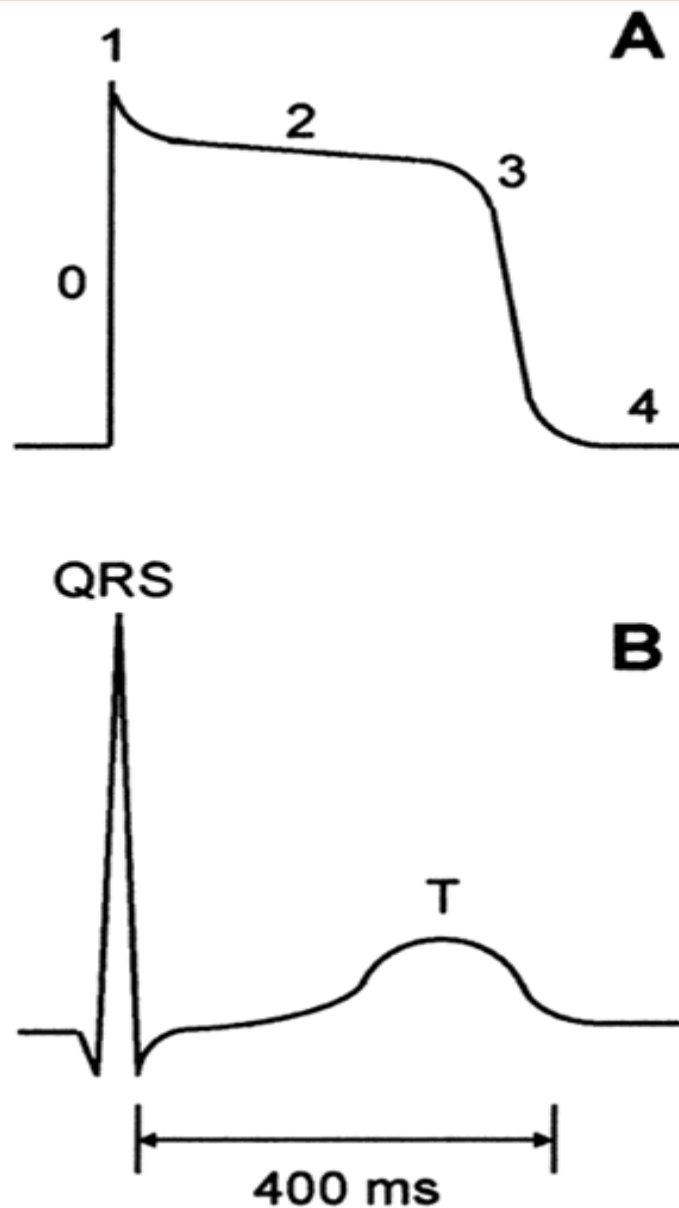


Pharmakodynamische WW von Opioiden

- *Atemdepression:* (**Opioide**+Benzodiazepine,
Antipsychotika
Sedativa, Antiepileptika, Alkohol)
- *Hypotension, Sedierung:* (**Methadon**)
+Urapidil, Clonidin, Prazosin,)
- *Verstärkung der Neurotoxizität :* *Opiode*+MAO
Hemmer (*Rasagilin,*
Selegilin, Moclobemid, Linezolid)
2 Wochen Auswaschphase
- QTc-Verlängerung: (**v.a. Methadon,**) +Amiodaron,
Antihistaminika, TCA, Neuroleptika, ...

Arrhythmien?





Source: Pharmacotherapy © 2003 Pharmacotherapy Publications

Relationship between the action potential in myocardial fibers (A) and the surface electrocardiogram (B). Panel A shows ion movement during the action potential.

- 0 = sodium enters the cell through fast sodium channels;
- 1 = fast sodium channels close;
- 2 = calcium and additional sodium enter the cell through slow channels;
- 3 = potassium exits the cell, and resting membrane potential is reestablished;
- 4 = equilibration of sodium and potassium occurs

QT-Verlängerung:

Erhöhter Na Einstrom

verminderter K Ausstrom

Intrazelluläre Ionenkonz. steigt

→ Verzögerte Repolarisation

QTc-Zeit-Verlängerung

QTc-Zeit normal: < 440ms

Hypokaliämie

Hypomagnesiämie

Hypocalciämie

Bradykardie

Chron. Alkohol

KHK, CHF

Medikamente **SEX???**



QTc-Verlängerung
ventrik. Tachykardie
Kammerflimmern
plötzlicher Herztod



QTc-Zeit-Verlängerung

- **Antiarrythmika:** Amiodaron, Sotalol,...
- **Antibiotika:** Makrolide, Quinolone, Cotrimoxazol
- **Antimykotika:** Ketokonazol, Amphotericin,
- **Antihistaminika:** Terfenadin, Astemizol,
- **Antipsychotika:** Haloperidol, Atypica
- **Antidepressiva:** TCA, Tetracyclica, Paroxetin, Fluox.
- **Andere:** Amantadin, Li, Triptane, Methadon...

Haverkamp,2002;Roden,2004;Thürmann,2004;Newcomer,2005;

Opiode - Interaktionen

■ *Pharmakodynamik*

- Serotoninsyndrom (v.a.bei Methadon)
- Agonist und Antagonist KI !
- Atemdepression, Sedierung
- Herhythmusstörungen (Methadon)

■ *Pharmakokinetik*

Metabolismus in der Leber :Methadon stark über CYP3A4

Buprenorphin schwach über CYP 3A4

Morphin: Glucuronierung

Cave Nierenschäden: ev.Dosisanpassung von Morphin



Wer sein Ziel nicht kennt,
überlässt den Weg dem Zufall.



Weiterführende Literaturstellen:

www.aerzteblatt.de

www.ifi-interaktions-hotline.de

www.mediq.ch

www.medscape.com

- Bruce RD,. Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management in clinical practice. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;
- Bruce RD, Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. Clin Infect Dis 2006;
- DiFrancesco R, Buprenorphine assay and plasma concentration monitoring in HIV-infected substance users. J Pharmaceut Biomed Analysis 2007;
- H. Klinker. Pharmakologische Interaktionen bei der antiretroviralen Therapie. Arzneimitteltherapie 2005;
- McCane-Katz EF. Treatment of opioid dependence and coinfection with HIV and hepatitis C virus in opioid-dependent patients: the importance of drug interactions between opioids and antiretroviral agents. Clin Infect Dis 2005;

Henry-Edwards, Sue et al.: Clinical Guidelines and Procedures for the Use of Methadone in the Maintenance Treatment of Opioid Dependence. Canberra 2003,