



Einführung zur Gruppenarbeit

Vorstellung der Gruppenarbeit
Datenbanken: Möglichkeiten und Grenzen

Einführung zur Gruppenarbeit



- Fallbeispiele
- Onkologische Anfragen

Ziele:

- Erkennen und Bewerten von Arzneimittelinteraktionen
- Erarbeiten von Lösungsvorschlägen
- Nutzen verschiedener Informationsquellen
- Fachinformation
- „Flockhardt-Tabellen“
- Kardiologielab
- Lexi-Comp
- Z.T. BC Cancer

Die „Flockhart-Tabellen“



Division of Clinical Pharmacology | Indiana University Department of Medicine - Mozilla Firefox

http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp

INDIANA UNIVERSITY

SCHOOL OF MEDICINE | DEPARTMENT OF MEDICINE

DIVISION OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Make a Donation | Department of Medicine

Clinical Pharmacology Home > Drug Interactions

P450 Drug Interaction Table

SUBSTRATES

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
amitriptyline caffeine ² clomipramine clozapine cyclobenzaprine estradiol fluvoxamine haloperidol imipramine N-DeMe mexiletine naproxen olanzapine ondansetron phenacetin ¹ → acetaminophen→NAPQI propranolol riluzole ropivacaine tacrine ² theophylline ² tizanidine	bupropion ¹ cyclophosphamide efavirenz ¹ ifosfamide methadone sorafenib	amodiaquine ² cerivastatin paclitaxel repaglinide sorafenib torsemide	NSAIDs: diclofenac ¹ ibuprofen lornoxicam meloxicam S-naproxen→Nor piroxicam suprofen Oral Hypoglycemic Agents: tolbutamide ¹ glipizide Angiotensin II Blockers: losartan irbesartan Sulfonylureas:	PPIs: lansoprazole omeprazole ² pantoprazole rabeprazole Anti-epileptics: diazepam→Nor phenytoin(O) S-mephenytoin ¹ phenobarbitone amitriptyline carisoprodol citalopram chloramphenicol clomipramine clopidogrel cyclophosphamide hexobarbital imipramine N-DeMe	tamoxifen: TAMOXIFEN GUIDE Beta Blockers: carvedilol S-metoprolol propafenone timolol Antidepressants: amitriptyline clomipramine desipramine fluoxetine imipramine paroxetine Antipsychotics: haloperidol perphenazine risperidone→S-OH thioridazine	Anesthetics: enflurane halothane isoflurane methoxyflurane sevoflurane acetaminophen→NAPQI aniline ² benzene chlorzoxazone ¹ ethanol N,N-dimethylformamide theophylline→8-OH	Macrolide antibiotics: clarithromycin erythromycin ² (not 3A5) NOT azithromycin telithromycin Anti-arrhythmics: quinidine→3-OH (not 3A5) Benzodiazepines: alprazolam diazepam→3OH midazolam ¹ triazolam ² Immune Modulators: cyclosporine

Fertig

<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>

Die „Flockhart-Tabellen“



- Indiana University, Division of Clinical Pharmacology (Prof. Flockhart)
- Übersicht von CYP-Substraten, Inhibitoren und Induktoren
 - Gesamttabelle
 - Tabelle mit klinisch relevante Substanzen
- Viele Referenzen hinterlegt ⇒ Verlinkung mit PubMed (Abstracts)

Kardiolab



Synopsis der Arzneimittel-Interaktionen durch CYTOCHROME P450 (CYP)

GENERIC

- reserpin
- retinol
- rifabutin
- rifampicin (rifampin)**
- rifapentin *
- rifaximin *
- riluzol
- rimonabant
- risperidon
- ritonavir
- rivaroxaban *
- rofecoxib *
- roquinol

TRADE CH

- Abilyf
- Accolate
- Acomplia
- Actos
- Adalat
- Adartrel
- Adelphan
- Adriblastin
- Agenerase
- Agopton
- Akineton
- Aldactone

Program-Bedienung:

- 1) Medikament in der alphabetisch geordneten Liste links aufsuchen und durch Anklicken selektionieren (mit * bezeichnete Substanzen sind obsolete oder in der Schweiz nicht erhältliche Wirkstoffe).
- 2) Klicken eines Nummer-Buttons (1-6) bewirkt Informationsausgabe in der gewünschten Zeile (1-6)
- 3) Der Button "clear all , reset" löscht alle Ausgabzeilen.

Sel	Drug	PGP	1A2	2B6	2C19	2C8/9	2D6	2E1	3A4/5/7
1	rifampicin	SS , EE+	EE+v	ASS/A+B:EE-	EE+v	8+9: SS, EE+v	E+v		SS , EE+v
2									
3									
4									
5									
6									

clear all , reset

Legende:

- **Substrat:** Das Arzneimittel als Substrat von gewissen CYP-Enzymen. **SS** = Hauptabbaueweg , **s** = Nebenabbaueweg
- **st SS:** Abbauewege erzeugen aktive Metaboliten.
- **enzym Hemmung:** Das Arzneimittel wirkt als Hemmer der bezeichneten CYP-Enzymen. **ee-** = starker Inhibitor , **e-** = schwacher Inhibitor (mit einer < 2-facher Erhöhung der Plasma-AUC bzw. < 50% Clearance-Verminderung)
- **Enzym Induktion:** Das Arzneimittel wirkt als Induktor der entsprechenden CYP-Isoformen. **EE+** = starker Induktor (> 2-fache Clearance-Erhöhung bzw. > 50%ige Minderung der Plasma-AUC) , **E+** = schwacher Induktor .
- **Studien-Dokumentation:** **t** = **in vitro** (Zellkulturen) , **v** = **in vivo**.
- **# :** keine klinisch relevante Auswirkung auf den Medikamentenspiegel bei Kombination mit CYP-Hemmern (**#h**) oder -Induktoren (**#i**).
- **PGP (P-GlykoProtein):** **SS**= PGP-Substrat; **ee- (a oder c)** = PGP-Inhibition bei akuter (initialer) oder chronischer Gabe der Wirksubstanz. * = klinisch genutzt als Modulator; **EE+** = PGP-Induktion (Stimulation zur vermehrten PGP-Aktivität); **ns** = nicht Substrat; **nh** = nicht Hemmer; **ni** = nicht Induktor.
- Das **CYP2A6** wird aus darstellerischem Platzmangel nicht in einem eigenen Feld sondern im CYP2B6-Feld aufgeführt (also z.B. 2A6SS). Es spielt eine Rolle beim Metabolismus der Coumarin-Antikoagulantien und einiger weniger anderer Medikamente. Weiterhin ist es beteiligt bei der Aktivierung der Prokarzinogenen im Tabakrauch sowie am Nikotinmetabolismus.
- Das **CYP2C8** wird als solches gesondert im Feld 2C8/9 ausgewiesen. Ansonsten beziehen sich alle Angaben im Feld C28/9 auf CYP 2C9.

Die Arzneimittel-Interaktion (AMIA):

Ein Medikament, dessen Elimination (Clearance) zu einem wesentlichen Anteil als Substrat eines bestimmten CYP-Enzyms erfolgt, wird in seinem **Abbau beschleunigt** und damit in seiner Wirkung **vermindert**, wenn das betreffende CYP-Enzym durch andere Medikamente **induziert (EE+)** wird. Folglich muss es höher dosiert werden. Umgekehrt wird es als Substrat eines CYP-Enzyms, das durch andere Medikamente **inhibiert (ee-)** wird, **verlangsamt eliminiert** und in seiner **Wirkung (und Nebenwirkung) verstärkt**. Es muss folglich tiefer dosiert bzw. ein eventueller Wirkungsverlust beachtet werden, wenn CYP-Enzym hemmende Medikamente wieder abgesetzt werden. Bei einem "schwachen" CYP-Hemmer resultiert quantitativ eine kleiner als 2-fache Erhöhung des Plasmaspiegels bzw. < 50% Clearanceverminderung.

Wird die Hauptwirkung eines Medikamentes durch **aktive Metaboliten (I)** bestritten, so kann die Modulation durch CYP-Hemmer & -Induktoren "paradox" ausfallen, indem CYP-Hemmer die Wirkungsentfaltung verlangsamen und Induktoren diese beschleunigen bzw. verstärken.

Erfolgt die Elimination eines Medikamentes nur zum Teil über den Lebermetabolismus, so hat aus pharmakokinetischer Sicht die **Modulation eines "SS"-Substrates** durch spezifische CYP-Hemmer/Induktoren natürlich entsprechend geringere Auswirkungen auf den Medikamentenspiegel, als wenn die Medikamentenclearance allein nur über den Lebermetabolismus abläuft.

http://www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html



- Schweizer Datenbank
- Autor: Dr. med. Franz-Paul Ackermann-Ball, FMH Innere Medizin Olten
- Substanzspezifische Darstellung von Arzneimittel-Wechselwirkungen durch CYP450 und PGP
- Auch pflanzliche Wirkstoffe und Nahrungsmittel
- Sehr gute Übersicht, aber keine konkrete Bewertung

Drugs.com



The screenshot shows the Drugs.com website in a Mozilla Firefox browser window. The browser's address bar displays "http://www.drugs.com/". The website's header includes the Drugs.com logo, a search bar with the placeholder "enter a search term", and a "Search" button. Below the search bar is a navigation menu with options like "Drugs A to Z", "Pill Identifier", "Interactions Checker", "News & Alerts", "Health Professionals", "Community", and "Mednotes". A secondary menu lists various services such as "Drugs by Condition", "Side Effects", "Dosage", "Pregnancy", "New Drugs", "Natural Products", "Phonetic Search", "Veterinary Drugs", "International", and "Symptom Checker". The main content area features several promotional tiles: "Discover treatment options with the new Symptom Checker" (with a "Get Started" button), "Having trouble identifying your pills or medication? Try the Pill Identifier" (with a "More" button), "More Specialist Tools" (listing "Custom search for Medical Transcriptionists", "Drug Interactions Checker", "Mednotes, free & secure personal medication records", and "Veterinary Edition"), and a "Sign In or Register" section with input fields for "username" and "password", a "Sign In" button, and a "Forgot password?" link. A "Featured Services" section at the bottom left lists "A to Z Drug List", "Drugs by Condition", "Symptom Checker", and "FDA Consumer Updates". A "Welcome to Drugs.com" message states that the site is the most popular, comprehensive, and up-to-date source of drug information online. A "Get Consumer Health Updates on Drugs.com" banner is visible in the top right corner, featuring the FDA logo and a "View Updates" button.

www.drugs.com



- Amerikanische Datenbank
- Für Laien und Fachkreise
- Beinhaltet verschiedene Aspekte zu Medikamenten, Naturstoffen und Tiermedizin, u.a. „Interaction Checker“
- Unabhängige Informationen, aber auch Werbung

Quellen der medizinischen Informationen:

- Micromedex™
- Cerner Multum™ (Interaktionsdatenbank)
- Wolters Kluwer™
- Editoren-Team: 3 Apotheker (Australien, Neuseeland)



Interaktionsdatenbank mit verschiedenen Bewertungen

- Schweregrad
- Monitoring, Dosiskorrektur oder meiden der Kombination
- Management

- Immer auch Hinweise zu Wechselwirkungen mit Nahrung

- Nachteil: kein direkter Zugriff auf Referenzen

„BC Cancer Agency“



The screenshot shows the BC Cancer Agency website in a Mozilla Firefox browser window. The address bar displays <http://www.bccancer.bc.ca/default.htm>. The website header includes the BC Cancer Agency logo, the text "CARE & RESEARCH", and "An agency of the Provincial Health Services Authority". A search bar is located in the top right corner. The main content area is organized into a grid of links:

- Patient/Public Info**
 - Types of Cancer
 - Cancer Treatment
 - Info for New Patients
 - Coping with Cancer
 - Library
 - Prevention
 - Recommended Websites
 - Screening Programs
 - Complementary Therapies
 - More...
- Regional Services**
 - Abbotsford Centre
 - Centre for the North
 - Centre for the Southern Interior
 - Fraser Valley Centre
 - Vancouver Centre
 - Vancouver Island Centre
 - Communities Oncology Network
- Health Professionals Info**
 - Annual Cancer Conference 2010
 - Cancer Management Guidelines
 - Chemotherapy Protocols
 - Cancer Drug Manual
 - Cancer Statistics
 - Continuing Education
 - Nursing
 - Nutrition
 - Supportive Care
 - More...
- About BCCA**
 - Accreditation
 - Strategic Plan
 - BC Cancer Agency Leadership
 - Career Opportunities
 - News Centre
 - Coming Events
- Research**
 - Clinical Trials Research
 - Research Ethics
 - Research Programs
 - Technology Development Office
 - Tumour Tissue Repository
- Donating**
 - Ways to Give
 - Make a Gift in Memory
 - The Weekend to End Women's Cancers
 - The Underwear Affair
 - The Ride to Conquer Cancer
- Our Locations**
 - Vancouver**
600 West 10th Avenue
Vancouver, BC V5Z 4E6
604.877.6000
1.800.663.3333 (in BC and Yukon)
 - Fraser Valley**
13750 96th Avenue
Surrey, BC V3V 1Z2
604.520.2000

At the bottom left, there is a "What's New" section dated Sunday, January 09, 2011.

www.bccancer.bc.ca



- Service der British Columbia Cancer Agency
- Informationen für Patienten und Fachpersonal, z.B.
 - Leitlinien für Behandlung und Supportivtherapie
 - Chemotherapieprotokolle
- Umfassende Informationen über Zytostatika, z.B.
- Nebenwirkungen
- Dosierungen (Organinsuffizienzen, Dialyse etc.)
- Spezielle Applikationsformen
- Sehr guter Pharmakokinetikteil
- Wichtige Interaktionen und Kompatibilitätsdaten



The screenshot shows the Lexi-Comp Online Interaction Analysis interface. The browser window title is "Lexi-Comp Online: Lexi-Interact - Windows Internet Explorer bereitgestellt von IT SBK VS". The address bar shows the URL "http://www.uptodate.com/crisql/interact/frameaset.jsp". The page title is "Lexi-Comp Online™ Interaction Analysis".

Lexi-Interact™

Lookup

Enter item name to lookup.

Analyze New List

- Pantoprazole
- Posaconazole
- Ranitidine

• Display complete list of interactions for an individual item by clicking item name.
• Add another item(s) [Lookup] to Analyze for potential interactions between items in the list.
• Remove item from the list by clicking the check mark next to the item name.

Lexi-Comp Online™ Interaction Analysis

[Customize Analysis](#)

Only interactions at or above the selected **risk rating** will be displayed. A:

View interaction detail by clicking on link.

Pantoprazole
 [Posaconazole](#) (Posaconazole)

Posaconazole
 [Pantoprazole](#) (Proton Pump Inhibitors)
 [Ranitidine](#) (H2-Antagonists)

Ranitidine
 [Posaconazole](#) (Posaconazole)

Date January 10, 2011

Disclaimer Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on the independent judgment of the clinician, changing information about a drug (eg, as reflected in the literature and manufacturer's most current product information), and changing medical practices.

Copyright © 1978-2011 Lexi-Comp Inc. All Rights Reserved

Fertig



- Kostenpflichtig
- Bestandteil von UpToDate
- Interaktionen zwischen Arzneimitteln
- Bewertung:
 - Risikokategorien, z.B.**
 - C = Monitor
 - D = Therapie-Modifikation erwägen
 - X = Kombination vermeiden
 - **Schweregrad und Zeitlicher Beginn**
 - **Bewertung der Quelldaten**
- Referenzen

ARIZONA CERT



ArizonaCERT | Center for Education and Research on Therapeutics - Mozilla Firefox
Datei Bearbeiten Ansicht Chronik Lesezeichen Extras Hilfe http://www.azcert.org/

ARIZONA CERT
Center for Education and Research on Therapeutics
Working to improve therapeutic outcomes and reduce adverse events

Home For Consumers For Professionals About Us

International Registry for Drug-induced Arrhythmias

Long QT Normal

Quick Links
QT Drug Lists
Drug-Drug Interactions
Professional Education
Consumer Education
Drug-induced Arrhythmias Case Registry

Search this site go

Google™ Custom Search

Highlights
New! CME/CE module for healthcare professionals on drug-drug interactions!
[Deadly Errors of Commission](#)

Welcome to the Arizona CERT!
We are an independent research and education center whose mission is to improve therapeutic outcomes and reduce adverse events caused by [drug interactions](#) and [drugs that prolong the QT interval](#), especially those affecting women. The Arizona CERT is a program of the [Critical Path Institute](#) in collaboration with The University of Arizona [College of Pharmacy](#). We are one of 14 national [CERTs](#) funded by the U.S. Agency for Healthcare Research and Quality ([AHRQ](#)).

Consumer Resources

- [Medication Record Forms](#)
- [FAQ](#)
- [Register for Updates](#)

Professional Resources

- [QT Drug Lists](#)
- [Drug Interactions Table](#)
- [Register for Updates](#)

www.qtdrugs.com



- Arizona Center for Education and Research on Therapeutics
- Informationen für Patienten und Fachkreise
- Schwerpunkt: Medikamente, die die QT-Zeit verlängern
- Sehr gute Übersichtstabelle mit Risikobewertung
 - Bekanntes Risiko
 - Mögliches Risiko
 - Bei Risikopatienten meiden
 - Geringes Risiko, problematisch nur bei zusätzlichen Risikofaktoren

Grenzen von Datenbanken



- Jeweilige Zielrichtung beachten (z.B. beinhalten CYP-spezialisierte Datenbanken keine WW bei Ausscheidung über die Niere)
- Nicht immer direkter Zugang zu Referenzen
- Fehlende Arzneistoffe, z.B. Phenprocuomon
- Übertragbarkeit von anderen Substanzen (z.B. Warfarin) ?

- Fazit: Datenbanken sind wichtige Hilfsmittel, aber
- für Datenauswahl und Datenbewertung ist Fachkompetenz unbedingt erforderlich !