

# Fortbildungsbrief „Erhaltungstherapie mit synthetischen Opioiden: häufige Medikamenteninteraktionen“

**Andjela Primorac, Nina Ebner, Gabriele Fischer**

Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Wien

Einleitung:

In den letzten Jahrzehnten konnte ein Anstieg der Suchterkrankungen, wie auch anderer Erkrankungen des psychiatrischen Formenkreises, beobachtet werden. Durch stete wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Thema Sucht kam es in den vergangenen Jahren zu Veränderungen geltender Therapieschemata, und die Behandlung der Abhängigkeit vom Opioidtyp hat durch Diversifikation der Behandlung zunehmend Fortschritte gemacht. Wesentlich für optimalen Therapieverlauf ist ein multiprofessioneller Zugang, der auf medizinischer Betreuung, psychosozialer Unterstützung und bei anhaltender Motivation auch psychotherapeutischer Behandlung beruht.

Aufgrund der hohen Prävalenz an psychiatrischer und somatischer Komorbidität bei dieser PatientInnenpopulation, ist im Rahmen einer Erhaltungstherapie auf Interaktionen mit anderen Arzneimitteln zu achten.

In dieser Zusammenfassung sind die häufigsten Wechselwirkungen zwischen synthetischen Opioiden und anderen Medikamenten beschrieben, und für Interessierte seien als Übersicht folgende Literaturquellen zur weiteren Beschäftigung mit dem Thema angeführt:

1. Therapie mit Opioiden. Hrg: Gabriele Fischer. Facultas Verlag, Wien 2002; ISBN 3-85076-610-1
2. Psychotropic Drug Directory 2003/04. Editor: Stephen Bazire. Fivepin Publishing Limited. 91 Crane Street, Salisbury, Wilts, SP1 2PU, 2003; ISBN 0-9544839-0-1

Frage 1: *Nach welchen Kriterien werden schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit diagnostiziert?*

Antwort 1:

Gemäß der WHO Klassifikation (ICD-10) ist die Sucht eine psychiatrische Erkrankung, bei der diagnostisch zwischen Schädlichem Gebrauch, Abhängigkeit und Intoxikation unterschieden wird (Die Abkürzung ICD steht für „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“, 10. Revision). Diese Klassifikation wurde von der Weltgesundheitsorganisation erstellt und gehört zu den international gesundheitsrelevanten Klassifikationen (Tabellen 1 und 2).

*Tabelle 1: Kriterien des Schädlichen Gebrauchs*

**Kriterien des schädlichen Gebrauchs nach ICD-10**

(Diagnose kann nur gestellt werden, wenn eine tatsächliche Schädigung der psychischen oder physischen Gesundheit des Konsumenten erfolgt ist)

1. Ein Konsummuster, das zu einer Schädigung führt
2. Die Schädigung kann eine körperliche Störung, etwa in Form einer Hepatitis durch Selbstinjektion von Substanzen, oder psychischer Natur, etwa eine depressive Episode durch Kokain oder massiven Alkoholkonsum, sein.
3. Die Ablehnung des Konsumverhaltens durch andere oder die Gesellschaft allein ist kein Beweis für schädlichen Gebrauch, ebenso wenig negative soziale Folgen, wie etwa Arbeitsplatzverlust, Inhaftierung oder Eheprobleme.
4. Eine Intoxikation (F1x.0) oder ein „Kater“ beweisen keinen schädlichen Gebrauch für sich allein.
5. Schädlicher Gebrauch ist bei Abhängigkeitssyndrom (F1x.2) oder psychotischer Störung (F1x.5) nicht zu diagnostizieren.

*Tabelle 2: Kriterien der Abhängigkeit*

**Kriterien der Abhängigkeit nach ICD-10**

(Diagnose kann gestellt werden, wenn während des letzten Jahres drei oder mehr Kriterien erfüllt waren)

1. Ein starker Wunsch oder Zwang, Substanzen oder Alkohol zu konsumieren.
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Substanz- oder Alkoholkonsums.
3. Substanzgebrauch mit dem Ziel, Entzugssymptome zu mildern, und der entsprechenden positiven Erfahrung.
4. Ein körperliches Entzugssyndrom.
5. Nachweis einer Toleranz. Um die ursprünglich durch niedrige Dosen erreichte Wirkung der Substanz hervorzurufen, sind zunehmend höhere Dosen erforderlich.
6. Ein eingegengtes Verhaltensmuster im Umgang mit Alkohol oder der Substanz..
7. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten des Substanzkonsums
8. Anhaltender Substanz- oder Alkoholkonsum trotz Nachweises eindeutig schädlicher Folgen.

Frage 2: *Welche Wirkungen werden durch Opiode vermittelt und wie unterscheiden sich diese Substanzen bezüglich ihrer Pharmakokinetik?*

Antwort 2:

Abhängigkeit erzeugende Opiode sind Agonisten bzw. partielle Agonisten an Opioidrezeptoren, die ihre Wirkung durch selektive Aktivierung von  $\mu$ ,  $\delta$ , und  $\kappa$ -Rezeptoren entfalten. Neben den seit längerer Zeit bekannten Substanzen dieser Stoffgruppe, wie Methadon und retardiertem Morphin, die hauptsächlich an  $\mu$ -Rezeptoren angreifen, gibt es Opiode, wie beispielsweise Buprenorphin (partieller  $\mu$ -Agonist und  $\kappa$ -Antagonist), die an mehr als einem Rezeptor wirksam sind (Tabelle 3).

Tabelle 3: Effekte von Opioiden auf unterschiedliche Rezeptortypen

Opioid	Rezeptortyp		
	My	Delta	Kappa
Morphin	AG	AG	AG
Methadon	AG	AG	AG
Buprenorphin	pAG		ANT

Ag = Agonist, p-AG = partieller Agonist, ANT = Antagonist

Opioidrezeptoren finden sich sowohl im zentralen Nervensystem, als auch in peripheren Organen, und deren Aktivierung durch Agonisten kann zahlreiche Wirkungen zur Folge haben (Tabelle 4).

Tabelle 4: zentrale und periphere Wirkungen von Opioiden

	Wirkung	Wirkmechanismus
<b>zentral</b>	Spinale Analgesie	Hemmung der Übertragung im Hinterhorn
	Supraspinale Analgesie	Hemmung der neuronalen Aktivität im Thalamus und Aktivierung hemmender deszendierender Bahnen
	Sedation/Hypnose	Hemmung der Formatio reticularis
	Muskelrigidität	Aktivierung nigrostriataler dopaminergener Neurone
	Anxiolyse	Hemmung der neuronalen Aktivität im Locus coeruleus
	Hypothermie	Hemmung des hypothalamischen Temperaturzentrums
	Miosis	Aktivierung des Nucleus oculomotorius
	Atemdepression	Hemmung der CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit des medullären Atemzentrums
	Antitussive Wirkung	Hemmung des medullären Hustenzentrums
	Blutdrucksenkung	Hemmung des medullären Vasomotorenzentrums
	Bradykardie	Aktivierung des Nucleus dorsalis nervi vagi
<b>peripher</b>	Obstipation	Tonussteigerung sowie Hemmung der propulsiven Motorik und der Wasser- und elektrolytgabe durch die Mucosa
	Harnverhaltung	Kontraktion des Sphinkter vesicae
	Hemmung der Wehentätigkeit	Abnahme der Empfindlichkeit des Uterus gegenüber Oxytocin
	Verzögerte Magenentleerung	Abnahme der Magenmotilität und Pyloruskonstriktion
	Störung des Gallenflusses	Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur und des Sphinkter Oddii

Frage 3: *Welche psychopharmakologischen Substanzen sind in Österreich für die Erhaltungstherapie bei PatientInnen mit Substanzabhängigkeit vom Opioidtyp zugelassen ?*

Antwort 3:

Seit 1987 werden in Österreich, durch das Suchtmittelgesetz geregelt (1998 novelliert), PatientInnen mit Substanzabhängigkeit vom Opioidtyp im Rahmen einer oralen Erhaltungstherapie mit synthetischen Opioiden behandelt. In Österreich sind 2 Substanzgruppen, retardierte Morphine und Buprenorphin, nach einem Zulassungsverfahren registriert, allerdings wird Methadon weltweit am häufigsten zur Therapie der Opioidabhängigkeit empfohlen.

**Methadon**, ein Racemat aus L- und D-Methadon, wird international am längsten zur Behandlung der Opioidabhängigkeit eingesetzt. Die Effekte dieser Substanz setzen nach ungefähr 40 Minuten ein, der Peak wird nach ca. 4 Stunden erreicht, und die Halbwertszeit beträgt 14-40 Stunden. Methadon wird nach hepatischer Metabolisierung im Cytochrom P450 System hauptsächlich fäkal ausgeschieden. In Österreich wird diese psychopharmakologische Substanz ausschließlich mit einer Zuckerlösung als Magistraliter-Rezeptur verschrieben, zum einen um den bitteren Geschmack zu vermindern, zum anderen um eine missbräuchliche intravenöse Applikation zu erschweren. In manchen Ländern, wie beispielsweise in Deutschland und der Schweiz, werden zusätzlich noch Methadontabletten (z.B.: Methadict®) zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit verwendet. Da Methadon 1965 das erste Medikament war, das zur Erhaltungstherapie bei Opioidabhängigkeit empfohlen wurde, bestehen bis heute diesbezüglich die meisten Erfahrungswerte. Die häufigsten Nebenwirkungen, vor allem nach langjähriger Erhaltungstherapie, sind Libidoverlust und Erektionsstörungen, übermäßiges Schwitzen, Gewichtszunahme und Antriebsstörungen bis hin zur Depression. Frühzeitig auftretende unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, gleichsam wie bei anderen Opioiden.

Opioideffekte werden durch **retardierte Morphine** nach 20-30 Minuten hervorgerufen, der Peak wird nach 2-4 Stunden erreicht, und die Dauer der Halbwertszeit beträgt 24 Stunden. Die häufigste Nebenwirkung dieser Stoffgruppe ist die Obstipation. Es soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass nach missbräuchlicher intravenöser Applikation von Tabletten oder Kapseln durch verstärkte Histaminausschüttung massiver Pruritus und Kopfschmerzen auftreten können. Eine nicht verschreibungskonforme Einnahme der Medikation bedarf einer Änderung des Therapieregimes durch die behandelnden ÄrztInnen.

**Buprenorphin** ist ein weiteres Arzneimittel, das zur Behandlung einer Substanzabhängigkeit vom Opioidtyp zugelassen ist. Durch selektive Aktivierung kann nach Applikation dieses synthetischen Opioids, in Abhängigkeit von Dauer und Ausmaß der vorangegangenen Opioidzufuhr und Höhe der zirkulierenden Blut-Opioidspiegel, ein Entzugssyndrom ausgelöst werden, wie es beispielsweise bei der kompetitiven Rezeptor-Verdrängung von Heroin durch diesen partiellen  $\mu$ -Agonisten der Fall ist. Die Halbwertszeit von Buprenorphin beträgt 6-8 Stunden, jedoch wird durch die hohe Rezeptoraffinität eine Wirkdauer bis zu 72 Stunden erreicht. Der Opioideffekt setzt nach ungefähr 20 Minuten, der Peak nach ca. 2 Stunden ein. Buprenorphin besitzt wahrscheinlich ein niedrigeres Abhängigkeitspotential als volle  $\mu$ -Agonisten, und erscheint insofern sicherer in der Anwendung, als eine zentrale Atemlähmung, die durch alle Opiode verursacht werden kann – vor allem in Verbindung mit anderen atemdepressiven Substanzen wie beispielsweise Benzodiazepinen -, durch den sogenannten „ceiling-effect“ auch bei Überdosierung unwahrscheinlich ist. Durch die hohe Rezeptoraffinität wird Buprenorphin durch andere Liganden am Opioidrezeptor nur schwer von seiner Bindungsstelle verdrängt, und seine Effekte werden durch Antagonisten wie Naloxon nur dann abgeschwächt, wenn dieses gleichzeitig oder in wiederholten und hohen Gaben appliziert wird. Die häufigste Nebenwirkung, die im Rahmen einer Erhaltungstherapie mit Buprenorphin beschrieben wird, sind Kopfschmerzen.

Frage 4: *Welches sind die häufigsten somatischen Diagnosen bei PatientInnen in Erhaltungstherapie?*

Antwort 4:

Häufige somatische Diagnosen, die im Rahmen einer Erhaltungstherapie gestellt werden, sind Zahnschäden infolge von nutritiven Störungen und Erkrankungen des dermatologischen Formenkreises wie Spritzenabszesse und Phlegmonen. Des Weiteren ist anzumerken, dass bei dieser PatientInnenpopulation die Prävalenz von venerischen Infektionen wie Gonorrhoe oder Syphilis im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist. Gleichermäßen zählen Opioidabhängige, bedingt durch das intravenöse Konsummuster, zu den Hauptrisikogruppen bei Hepatitis C und HIV/AIDS.

Frage 4: *Welche Arzneimittelinteraktionen können auftreten, wenn PatientInnen in Erhaltungstherapie mit synthetischen Opioiden aufgrund von somatischen Erkrankungen einer antibiotischen Therapie bedürfen?*

Antwort 4:

**Erythromycin** und **Clarithromycin** gehören zur Substanzgruppe der Makrolid-Antibiotika, deren bakteriostatische Wirkung in einer Hemmung der Proteinsynthese besteht. Die Gabe von Erythromycin ist bei Infektionen mit  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus anthracis*, Legionellen, *Chlamydia trichomatis* und *Chlamydia pneumoniae* indiziert. Zusätzlich findet es Verwendung bei der Behandlung von venerischen Infektionen, wie Gonorrhö und Syphilis, sowie bei entzündliche Formen der Akne. Clarithromycin wird im Rahmen einer Kombinationstherapie mit einem zusätzlichen Antibiotikum und Omeprazol zur systemischen Eradikationstherapie bei Infektion mit *Helicobacter pylori* eingesetzt.

**Ciprofloxacin**, das zur Wirkstoffgruppe der Gyrasehemmer gehört, entfaltet seine Wirkung durch Bildung von stabilen Komplexen mit dem Enzym Topoisomerase II. Durch diese Bindung werden eine Vielzahl von enzymatischen Reaktionen ausgelöst, die in weiterer Folge zum Zelltod führen. Ciprofloxacin findet Anwendung in der Behandlung von Infektionen der Atemwege, des Magen-Darm Traktes, der Geschlechtsorgane und bei einer Sepsis. Aufgrund des breiten Wirkungsspektrums wird dieses Antibiotikum häufig und vielseitig eingesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass die beschriebenen Arzneimittel eine inhibitorische Wirkung auf das Cytochrom P450 System ausüben, können, wie in Tabelle 4 beschrieben, Wechselwirkungen mit synthetischen Opioiden auftreten.

Tabelle 4: *Interaktionen von synthetischen Opioiden mit Antibiotika*

Arzneistoff	Wechselwirkungseffekte	Empfehlung
Erythromycin Clarithromycin	Inhibitorische Wirkung auf CYP 3A4, Plasmaspiegel anderer Arzneistoffe steigen (z.B.: Blut-Opioidspiegel↑)	Therapie mit Azithromycin
Ciprofloxacin	Inhibitorische Wirkung auf das CYP 1A2 und CYP 3A4, Plasmaspiegel anderer Arzneistoffe steigen (z.B.: Methadon-Spiegel)	Umstellung auf anderes Antibiotikum

CYP 1A2 und CYP 3A4 = Isoenzyme des Cytochrom P450 Systems

Frage 5: Welche Interaktionen mit synthetischen Opioiden sind bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten zur anti-retroviralen Therapie zu erwarten?

In den letzten Jahren konnte beobachtet werden, dass die Prävalenz von HIV-Infektionen innerhalb der suchtkranken Bevölkerung stetig gesunken ist. Diese erfreuliche Entwicklung ist auf verschiedene präventivmedizinische Maßnahmen zurückzuführen, wie beispielsweise frühzeitige Initiierung einer Erhaltungstherapie mit synthetischen Opioiden und „harm-reduction“-Programmen (z.B.: Möglichkeit zum Spritzenaustausch). Die Kombinationstherapie mit 3 antiviral wirksamen Präparaten gilt zur Zeit als international anerkannter Standard in der Behandlung dieser Virusinfektion:

- Kombination eines gegebenenfalls geboosteten Proteaseinhibitors (PI) mit 2 nukleosidanalogen reversen Transkriptase Hemmern
- Kombination eines nicht nukleosidanalogen reversen Transkriptase Hemmers mit 2 nukleosidanalogen reversen Transkriptase Hemmern
- Kombination von 3 nukleosidanalogen reversen Transkriptase Hemmern

In Tabelle 5 sind die häufigsten Arzneimittelinteraktionen zwischen antiretroviral wirksamen Medikamenten und synthetischen Opioiden angeführt.

Tabelle 5: Interaktionen von synthetischen Opioiden mit Medikamenten zur Anti-Retroviralen Therapie

Arzneistoffkombinationen	Wechselwirkungseffekte	Empfehlung
Nevirapine (NVP), Efavirenz (EFV)  + Methadon	Induzierende Wirkung auf CYP 3A, Methadonwirkung wird reduziert	auf Entzugerscheinungen achten (bis zu 2 Wochen); ev. Methadonerhöhung bis 100% möglich oder 2 x tägl. Methadongabe bei NVP-Therapie; Methadonreduktion nach Absetzen der ART
Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV)  + Methadon	Mögliche Reduktion der Methadonwirkung aufgrund einer GT-induzierenden Wirkung von NFV, RTV	Auf Entzugerscheinungen achten, ev. Methadonerhöhung
Nelfinavir (NFV) Ritonavir (RTV)  + ret. Morphin	Theoretisch mögliche Reduktion der Morphinwirkung aufgrund einer GT-induzierenden Wirkung von NFV, RTV	Auf Entzugerscheinungen achten, ev. Dosiserhöhung von ret. Morphin
Proteaseinhibitoren(PI), Nevirapine (NVP), Efavirenz (EFV)  + Buprenorphin	Theoretisch mögliche Zunahme oder Reduktion der Buprenorphinwirkung aufgrund einer CPY 3A4-induzierenden oder inhibierenden Wirkung von PI, NVP, EFV	Auf Entzugerscheinungen achten

GT = Glucuronyltransferase (beteiligt an Entgiftungsprozessen in der Leber)

Frage 6: Welche Interaktionen mit psychopharmakologischen Substanzen, die zur Erhaltungstherapie bei Abhängigkeit vom Opioidtyp indiziert sind, können im Rahmen einer Interferontherapie bei Hepatitis C Infektion auftreten?

Antwort 6:

**Interferon-alpha**, das eine Hemmung der Virusreplikation bewirkt, ist bis zum heutigen Tag das einzige antiviral wirksame Medikament in der Behandlung der chronischen Hepatitis C. Das sogenannte pegylierte Interferon, das durch Bindung an Polyethylenglykol eine verlängerte Wirkdauer erfährt und somit nur einmal pro Woche appliziert werden muss, wird im Rahmen einer Kombinationstherapie mit dem Nukleosidanalogon Ribavirin als standardisierte Therapie im Rahmen dieser Indikation angewandt. Ribavirin bedarf einer täglichen Einnahme, und seine Hauptwirkung besteht wahrscheinlich in einer beschleunigten Elimination von Virus-befallenen Hepatozyten durch Verbesserung der Immunantwort.

Derzeit sind in der Literatur keine Hinweise auf Interaktionen zwischen synthetischen Opioiden und Interferon bzw. Ribavirin zu finden, jedoch ist anzumerken, dass eine Behandlung mit den beschriebenen Medikamenten Nebenwirkungen hervorrufen kann, wie beispielsweise Abgeschlagenheit, Fieber, Gliederschmerzen und Blutbildveränderungen, die zur Destabilisierung der PatientInnen führen können. Zusätzlich kann es zur Manifestation einer depressiven Störung bzw. Aggravation einer bereits bestehenden Depression kommen. Aufgrund dessen sollten PatientInnen vor Therapiebeginn psychiatrisch begutachtet werden, und in weiterer Folge sind regelmäßige, harntoxikologische Analysen zur Beurteilung eines eventuellen Zusatzkonsums indiziert, zumal vor allem Kokainabusus eine Destabilisierung hervorrufen kann.

Frage 8: *Welche Wechselwirkung zwischen synthetischen Opioiden und Arzneimitteln, die aufgrund einer somatischen Erkrankung verschrieben werden, können noch auftreten?*

Antwort 8:

Im Rahmen einer blutdrucksenkenden Therapie kann es zu einer Verstärkung der Erhaltungsmedikation durch Antihypertensiva wie **Clonidin**, **Prazosin**, **Reserpin** und **Urapidil** kommen. Es wird angenommen, dass es sich hierbei um eine pharmakodynamische Interaktion handelt. Auch weisen einige Publikationen auf das Vorhandensein von Wechselwirkungen zwischen Opioiden und Antiarrhythmika wie **Chinidin** und **Amiodaron** sowie Wechselwirkungen mit **hormonalen Kontrazeptiva** hin, da diese Arzneimittel einen induzierenden Effekt auf das Cytochrom P450 System der Leber ausüben und somit den Opioidspiegel erhöhen bzw. die Opioid-Wirkdauer verlängern können.

Frage 9: *Welche psychiatrischen Diagnosen werden häufig bei Substanzabhängigen vom Opioidtyp gestellt?*

Antwort 9:

Das gleichzeitige Auftreten von psychiatrischen Störungen und Suchterkrankungen ist mit einer Prävalenz von 50% relativ hoch, vor allem Major-Depression, Angst- und Persönlichkeitsstörungen sind Diagnosen, die bei der beschriebenen PatientInnenpopulation häufig gestellt werden. In der Literatur sind verschiedene Erklärungsmodelle zum gleichzeitigen Vorkommen dieser Erkrankungen zu finden. So besagt eine Theorie, dass eine primär bestehende Substanzabhängigkeit die Manifestation einer sekundären psychiatrischen Störung hervorrufen kann, wie dies bei drogeninduzierten Psychosen oder alkoholbedingten organischen Syndromen beobachtet wird. Ein anderer Ansatz fußt auf der These der „Selbstmedikation“, die Abhängigkeit nicht als primären oder unabhängigen Zustand versteht, sondern sich kausal auf ein anderes, zugrunde liegendes Syndrom bezieht (z.B.: Kokain als Stimulans bei Depression). Zur Frage der gemeinsamen Vererbung von verschiedenen psychiatrischen Störungen weisen die meisten Zwillings-, Adoptions- und Hochrisikostudien auf genetisch unabhängiges Auftreten von Sucht und anderen psychiatrischen Erkrankungen hin. Schließlich ist gleichzeitiges Vorkommen einer

psychiatrischen Störung und Sucht ohne kausale Beziehung oder Wechselwirkung ebenso möglich wie gegenseitige Beeinflussung und Veränderung der beschriebenen Krankheiten.

Frage 10: Welche Nebenwirkungen sind bei Medikamenten zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen möglich und welche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln können auftreten ?

Antwort 10:

Da Medikamente zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen bei suchtkranken PatientInnen häufig – zusätzlich zur Erhaltungsmedikation - indiziert sind, sollen im Folgenden sowohl deren Nebenwirkungen als auch Interaktionen mit synthetischen Opioiden und anderen Arzneimitteln betrachtet werden.

Es sei erwähnt, dass die Bioverfügbarkeit eines Medikamentes durch Nahrungsaufnahme und Applikation des Arzneimittels beeinflusst werden kann. Aufgrund dessen können folgende Mechanismen zur Veränderung von Resorption und Wirkung führen: 1. Verzögerung der Magenentleerung durch fettreiche Nahrung, 2. Erhöhung des Magen-pH-Wertes durch alkalische Nahrungsbestandteile (z.B.: Milch) oder Säurehemmer (z.B.: Antazida) und 3. Veränderung des Arzneimittelmetabolismus im Magen-Darm-Trakt durch Alkoholkonsum oder Rauchen. Unerwünschte Medikamenten-Wirkungen beruhen auf verschiedenen Ursachen, da sie sowohl substanzspezifisch, Dosis-bedingt aber auch durch Wechselwirkungen mit anderen Substanzgruppen vermittelt werden können (Tabelle 6 und 7).

Tabelle 6: unerwünschte Wirkungen von synthetischen Opioiden

Opioid-Nebenwirkungen	Medikamentöse Behandlung	Anmerkung
Dauerobstipation bei regelmäßiger Opioid-Gabe	<i>Stimulierende Laxantien:</i> Bisacodyl Na-Picosulfat	Abendliche Einnahme für ungestörte Nachtruhe (Wirkeintritt nach ca. 10 h)
Beikonsum von Heroin bewirkt gegenteiligen Effekt	<i>Osmotisch-wirksame Laxantien:</i> Lactulose Macrogol  Glycerinzäpfchen, Zäpfchen auf Kohlendioxidbasis	Zur Einnahme in der Schwangerschaft geeignet; zusätzlich viel trinken  Zur Einnahme in der Schwangerschaft geeignet
Übelkeit	<i>Gastro-prokinetische Arzneimittel:</i> Metoclopramid	Beschleunigte Elimination anderer Medikamente; Anstieg des Prolaktinspiegels CAVE: 1. Trimenon der Schwangerschaft
Magen-Darm-Beschwerden	Sucralfat  <i>H2-Blocker:</i> Cimetidin Ranitidin Famotidin	Verminderung der Resorption von anderen Arzneimitteln  Interaktionspotential sinkt: Cimetidin>Ranitidin>Famotidin; keine gleichzeitige Gabe von Morphin-Retardtabletten, da durch Erhöhung des pH-Wertes Retardwirkung verloren geht
	<i>Protonenpumpenhemmer</i> Omeprazol Pantoprazol Lansoprazol:	Interaktionspotential von Omeprazol am größten; gleichzeitige Gabe von Morphin-Retardtabletten vermeiden
Schwitzen (bei Methadon)	Salbeitee oder Salbeitabletten	

Tabelle 7: Hinweise zur Arzneistoffauswahl

Medikament	Einnahme	Hinweis	Applikationshinweise
Opiate Retardierte Morphine	zu den Mahlzeiten einnehmen	Bioverfügbarkeit steigt bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme	<i>Tabletten:</i> nicht teilen, nicht zerkauen, nicht auflösen
	nicht mit Alkohol einnehmen	Potenziert Sedierung	<i>Kapseln:</i> Pellets nicht aus der Kapsel nehmen;
	Keine gleichzeitige Einnahme mit Säurehemmern	Retardwirkung geht verloren	<i>CAVE:</i> Zuckerpellets lösen sich in Wasser auf und verlieren ihre Wirkung
Buprenorphin			<i>Sublingualtabletten:</i> unter der Zunge zergehen lassen
Antiepileptika Carbamazepin	zu den Mahlzeiten einnehmen	Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme steigt Bioverfügbarkeit und Magen-Darm-Trakt-Beschwerden nehmen ab	Verfügbare Präparate verschiedener Firmen (Tabletten oder Lösung) können in ihrer Bioverfügbarkeit variieren; <i>CAVE:</i> Nebenwirkungen
	nicht zusammen mit Grapefruitsaft einnehmen	Zunahme der Nebenwirkungen	
Tranquillizer Diazepam	kein Koffein	Abnahme der Sedierung	
	kein Alkohol	Zunahme der Sedierung	
	keine Einnahme vor fetthaltigen Mahlzeiten	Bioverfügbarkeit (Sedierung) nimmt zu	
	kein Grapefruitsaft	Zunahme der Sedierung	

Nachfolgend werden synthetische Opiode und andere Medikamente genauer bezüglich ihrer Wechselwirkungen betrachtet, wobei anzumerken ist, dass in diesem Zusammenhang vor allem Substanzgruppen mit geringer therapeutischer Breite von klinischer Bedeutung sind.

Zentraldämpfende Arzneistoffe wie Neuroleptika, Antidepressiva, Tranquillizer und Hypnotika sowie der Konsum von Alkohol können im Rahmen einer Erhaltungstherapie eine Zunahme der atemdepressiven Wirkung und eine verstärkte Sedation hervorrufen. Hierbei handelt es sich um eine pharmakodynamische Interaktion, die bei allen Substanzen, die eine zentraldämpfende Wirkkomponente besitzen, in Erscheinung treten kann.

**Carbamazepin**, ein Antiepileptikum mit einer Halbwertszeit von 6-25 Stunden, übt einen induzierenden Effekt auf den Lebermetabolismus aus, und bewirkt somit, dass sowohl andere Arzneimittel als auch die Substanz selbst (Autoinduktion) schneller abgebaut werden. Das Interaktionsmaximum erreicht seinen Höhepunkt nach 1 bis 2 Wochen und hält noch Tage bis Wochen nach Absetzen des Medikamentes an. Um Toxizitätssyndrome, wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Sedierung zu vermeiden, sollte der Carbamazepinspiegel bei 4-11mg/l liegen (therapeutisches drug monitoring).

Substanzgruppen, die Wechselwirkungen mit Carbamazepin aufweisen:

- Opiode (z.B.: Methadon, Buprenorphin, Morphin)
- Benzodiazepine (z.B.: Diazepam, Oxazepam, Zolpidem)
- Antidepressiva (z.B.: Mianserin, Sertralin)
- Orale Kontrazeptiva (empfangnisverhütende Wirkung ist nicht mehr gewährleistet)

Das Antiepileptikum **Oxcarbazepin**, ein Keto-Derivat von Carbamazepin, verursacht eine deutlich geringere Induktion der Leberenzyme, und führt somit zum verminderten Auftreten von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Jedoch ist darauf zu achten, dass auch diese Substanz bei gleichzeitiger Verabreichung von oralen Kontrazeptiva zu Durchbruchblutungen und zum Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung führen kann. Im Falle einer Umstellung von einem anderen Antiepileptikum auf Oxcarbazepin ist die Dosis des abzusetzenden Medikamentes bei Behandlungsbeginn mit Oxcarbazepin schrittweise zu reduzieren, da, wie in einer Studie belegt wurde, ohne wash-out-Phase mit äquivalenten Dosen, die Plasmaspiegel der Arzneistoffe innerhalb von 2-4 Wochen auf 50-200% ansteigen können. Ebenfalls sollte eine mögliche Zunahme der Medikamentenspiegel der Co-Medikation berücksichtigt werden.

Da **selektive-Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren** (SSRI) ein relativ hohes Wechselwirkungspotential mit anderen Arzneimitteln aufweisen und häufig bei der beschriebenen PatientInnenpopulation als antidepressive Medikation zum Einsatz kommen, wird diese Substanzgruppe im Folgenden näher betrachtet. Zwei Interaktionsmechanismen sind hervorzuheben: 1. der additiv-hemmende Serotoninabbau, der ein Serotoninsyndrom mit Symptomen wie Tremor, Übelkeit, Kopfschmerz, Unruhe, Schwitzen, Myalgie und Verwirrtheit auslöst (z.B.: Mao-Hemmer und Tramadol) und 2. die inhibitorische Wirkung auf die Leberenzyme (Plasmaspiegel der Medikamente, die über diese Enzyme abgebaut werden, steigen innerhalb von Minuten bis Stunden an). Der Abbau-hemmende Effekt nimmt von Fluvoxamin über Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin zu Citalopram hin ab. Im Rahmen einer Co-Medikation mit SSRIs und Opioiden/Benzodiazepinen ergeben sich folgende klinisch relevante Wechselwirkungen:

- Fluvoxamin und Methadon: *Anstieg des Methadonspiegels*  
Bei gleichzeitiger Einnahme können Symptome einer Opioid-Toxizität auftreten, nach Absetzen von Fluvoxamin können Entzugssyndrome in Erscheinung treten.  
Empfehlung: PatientInnen-Monitoring
- Fluoxetin und Zolpidem, Diazepam, Triazolam, Alprazolam: *Anstieg des Benzodiazepin-Spiegels*  
Empfehlung: PatientInnen-Monitoring; ev. Umstellung auf Oxazepam oder Lorazepam

Frage 11: *Welche Interaktionen sind bei der gleichzeitigen Behandlung einer Opioidabhängigkeit mit synthetischen Opioiden und Johanniskraut, zu erwarten?*

Antwort 11:

Johanniskraut gehört zur Familie der so genannten Hartheugewächse (Hypericaceae). Sein botanische Gattungsname *Hypericum* stammt aus dem Griechischen, der Namenszusatz *perforatum* (durchlöchert) kommt aus dem Lateinischen und bezieht sich auf die durchscheinend punktierten Blätter der Pflanze, in denen ätherisches Öl mit dem Hauptinhaltsstoff Hyperforin, das die antidepressive Wirkung vermittelt, enthalten ist.

In den letzten Jahren konnte eine zunehmende Verschreibung diese Phytopharmakons in einer therapeutischen Dosierung von 600-900mg pro Tag zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Depression beobachtet werden. Durch induzierende Wirkung auf den Cytochrom P450-Komplexes in der Leber kann die Einnahme von Johanniskraut zur Verminderung der Plasmaspiegel (z.B.: Opiode) anderer Arzneistoffe führen und somit zahlreiche Medikamenteninteraktionen verursachen, die in Tabelle 8 angeführt sind.

*Tabelle 8: Häufigste Interaktionen von Johanniskraut mit anderen Arzneimitteln*

<b>Johanniskraut</b>	<b>Medikamente</b>	<b>Wechselwirkungen</b>
	Methadon	Verminderung der Opioidwirkung durch vermehrten Abbau
	Indinavir, Nevinapin	Verminderung der antiviralen Wirkung durch vermehrten Abbau
	Cyclosporin	Verminderung der immunsuppressiven Wirkung durch vermehrten Abbau
	Orale Kontrazeptiva	Möglicher Verlust der kontrazeptiven Wirkung; Auftreten von Zwischen- oder Schmierblutungen; eventuelles Eintreten einer Schwangerschaft
	Phenprocoumon	Verminderung der antikoagulatorischen Wirkung durch vermehrten Abbau
	Sertralin, Paroxetin	Serotoninsyndrom durch Interaktion mit Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI); Symptome: Tremor, Übelkeit, Kopfschmerz, Unruhe, Schwitzen, Myalgien, Verwirrtheit

Wie bereits vorhergehend beschrieben, besteht bei suchtkranken PatientInnen ein hohes Maß an psychiatrischer und somatischer Komorbidität, und die Behandlung dieser begleitenden Erkrankungen stellt einen wichtigen Aspekt im Rahmen einer optimalen Betreuung dieser PatientInnenpopulation dar. Aufgrund der zahlreichen Wechselwirkungen von Johanniskraut mit anderen Substanzgruppen sollte beim Einsatz dieses Phytopharmakons zur Therapie einer Depression genauestens auf das Auftreten von Interaktionen mit anderen Stoffgruppen geachtet werden; gegebenenfalls sollte eine Umstellung auf Medikamente in Erwägung gezogen werden, bei denen keine Wechselwirkungen mit der Erhaltungsmedikation zu erwarten sind.

Literatur liegt beim Verfasser.