

IBD-ben adott gyógyszerek interakciói

IBD Nap 2023.06.09.

Budai Kinga Anna

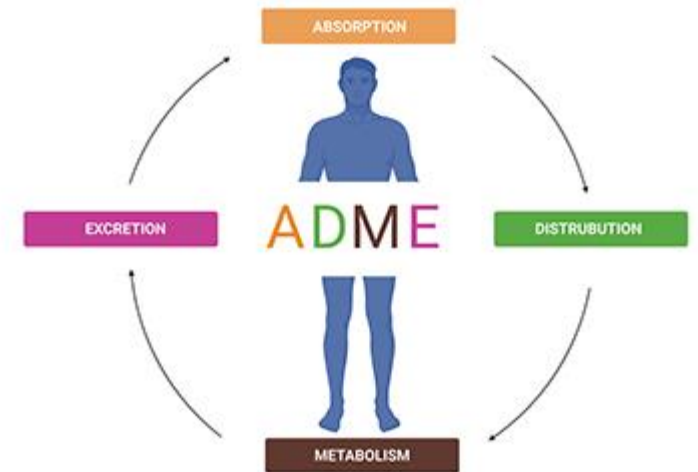
SE Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet és
Gyermekegyógyászati Klinika



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

Interakciókról általában

- Farmakodinámiás: egyik gyógyszer megváltoztatja a másik hatását receptoron vagy a befolyásolt célszerven → nemkívánatos hatások ↑ vagy kívánt hatás ↓
- Farmakokinetikai: az egyik gyógyszer befolyásolja a másik gyógyszer „mozgását” a szervezetben.
- CYP enzimek (máj, bélfal)
- P-glikoprotein
- Gátlás → gyors gyógyszertoxicitás
- Indukció → lassú terápiás szint ↓



Szteroidok

- Metilprednizolon, prednizolon, budezonid

Hatóanyag vagy típus	Hatások
CYP3A4-gátlók Pl. antifungális azolok, fogamzásgátlók, grépfrútlé, klaritromicin	Plazmakoncentráció ↑
CYP3A4-induktor Pl. antikonvulzív szerek	Plazmakoncentráció ↓
CYP3A4-szubsztrát Ciklosporin	Nemkívánatos események ↑ Nemkívánatos események ↑, konvulziók
Takrolimusz	Takrolimusz szint ↓, monitorozás
Metotrexát Káliumvesztést okozó szerek	Immunszuppresszív hatás ↑, toxicitás ↑ Hipokalémia
NSAID-ok	GI vérzés, fekély
Epesavkötők	Felszívódás ↓ (min. 2 h különbség)
Urea-ciklus zavaraiiban adott szerek	Ammónia szint ↑

5-aminoszalicilátok

- Meszalazin, szulfaszalazin

Hatóanyag vagy típus	Hatások
Mindkettő	
Azatioprin, 6-merkaptopurin	Mieloszuppresszív hatás ↑
Metotrexát	Toxicitás ↑, hányinger
NSAID	Vesetoxicitás ↑
Warfarin, acenokumarol	Véralvadásgátló hatás módosítása
Mesalazin	
Furoszemid, spironolakton	Diuretikus hatás ↓
Glükokortikoidok	GIT vérzés ↑
Szulfaszalazin	
Folsav	Folát felszívódás ↓
Vas(II)-készítmények , kolesztiramin	Szulfaszalazin hatékonyság ↓

Azatioprin

Hatóanyag vagy típus	Hatások
5-aminosalicilátok	Mieloszuppresszív hatás ↑
Citosztatikus/mieloszuppresszív szerek, trimetoprim/szulfametoxazol, ACE-gátlók	Mieloszuppresszív hatás ↑
Metotrexát	Mieloszuppresszív hatás ↑
Allopurinol	Azatioprin szint ↑, adagját ¼-re kell csökkenteni
Anti-TNF gátlók	Azatioprin toxicitás ↑, T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
Infliximab	Átmeneti (kb. 3 hónap) azatioprin szint ↑, fehérvérsejtszám ↓
Warfarin, acenokumarol	Véralvadásgátló hatás ↓

Azatioprin fő interakciói [1]

- Aktív metabolitok
 - Farmakológiai hatás: 6-tioguanin nukleotid (6-TGN)
 - Hepatotoxicitás: 6-metilmerkaptopurin ribonukleotid (6-MMPR)
- Allopurinol: 6-TGN ↑, 6-MMPR ↓
- 5-ASA: 6-TGN ↑
 - Felnőttek: az egyidejű kezelés csökkentheti a kolorektális kockázatot
 - Gyermek: limfopénia, mielotixicitás, a remissziós arány növekedése nélkül (?)
- Infliximab:
 - A kombinációs terápia jobb a szteroid-mentes remisszió fenntartásában.
 - Infliximab szérum szint ↑
 - Anti-infliximab antitestek ↓

Metotrexát

Hatóanyag vagy típus	Hatások
Hematotoxikus szerek (pl. azatioprin, szulfaszalazin), hepatotoxikus szerek	Mellékhatások ↑
Antibiotikumok: penicillinek, glikopeptidek, szulfonamidok, ciprofloxacín és cefalotin	Clearance ↓, toxicitás ↑
Gyenge szerves savak (pl. kacsdiuretikumok, NSAID)	Kiválasztás ↓, toxicitás ↑
Folsavhiány (pl. szulfametoxazol/trimetoprim)	toxicitás ↑
Folsav, folinsav	Hatékonyság ↓ ?
PPI-ok	Kiválasztás ↓, izomfájdalom, hidegrázás
Koffein, teofillin	Nagy mértékű fogyasztást kerülni kell
Ciklosporin	Koncentráció ↑, toxicitás ↑
Upadacitinib, tofacitinib	Immunszuppresszív hatás ↑

Metotrexát és folsav

- RA-ban csökkenti [2]:
 - hepatotoxicitás OR 0.15 [95% CI 0.10-0.23]
 - GIT mellékhatások (hányinger, hányás) OR 0.71 [95% CI 0.51-0.99]
 - MTX elhagyása OR 0.29 [95% CI 0.21-0.42]
- Krónikus, alacsony dózisú MTX mellé →
- 1 mg folsav /nap: GIT mellékhatások, májenzim emelkedések, szájfekély ↓
- 5 mg/nap-ig emelhető
- Passzívan veszik fel a sejtek, nem versenyez a MTX-tal a redukált folsavhordozó felvételéért.
- Nincs bizonyíték arra, hogy befolyásolná a MTX hatékonyságát.
- Alternatíva: hetente 2.5-5 mg leukovorin (redukált folsav; 10-12 órával MTX után)

Metotrexát és folsav - gyermekek

- Állásfoglalás: 1 mg/nap vagy 5 mg/hét folsav, éves szint ellenőrzés [2]
- Egykarú, obszervációs vizsgálat [3]
- 2-21 év
- MTX kezdő dózis 10-15 mg/m² hetente
- 800 µg/nap folsav → 800 µg/hét MTX-tal együtt
- 6 hónapos utánkövetés
- 31 beteg (5 kizárva; 21 CD, 5 UC), 12 kapott MTX-ot (kombinációban biológiai terápiával)
- Eredmények:
 - Mindenkinél stabil (>5.38 µg/l) folsav szintek
 - Havonta standardizált kérdőívek: tünetek nem rosszabbodtak, mellékhatás nem volt

Takrolimusz

Hatóanyag vagy típus	Hatások
CYP3A4-gátlók Pl. antifungális azolok, fogamzásgátlók, grépfrútlé, klaritromicin, omeprazol	Plazmakoncentráció ↑ (QT idő ↑, vesefunkció, neurotoxicitás)
CYP3A4-induktor Pl. antikonvulzív szerek, közönséges orbáncfű, metamizol	Plazmakoncentráció ↓
Ciklosporin	Plazmakoncentráció ↑, nefrotoxicitás
Nefrotoxikus szerek , pl. aminoglikozidok, vankomicin, szulfam./trim., NSAID,...	Nefrotoxicitás
Kaspofungin	Plazmakoncentráció ↓
Plazmafehérjékhez erősen kötődő szerek	Plazmakoncentráció ↑

Takrolimusz

Hatóanyag vagy típus	Hatások
Prokinetikus szerek, pl. metoklopramid	Plazmakoncentráció ↑, toxicitás
Kortikoszteroidok fenntartó adagban	Plazmakoncentráció ↓
(Metilprednizolon) nagy dózisban	Plazmakoncentráció ↓ vagy ↑
Káliumszintet emelő szerek	Hiperkalémia
5-aminosalicilátok	Mielosuppresszív hatás ↑
QT idő nyújtó szerek	Toxicitás ↑
PPI	Plazmakoncentráció ↑

Mikofenolát

Hatóanyag vagy típus	Hatások
Aciklovir	Aciklovir plazmakoncentráció ↑, vesekárosodás: MPAG szint ↑
PPI-ok, antacidok	MPA szint ↓ Kilökődésben, graft elvesztésében nincs kül.
Enterohepatikus körforgást befolyásoló szerek , pl. kolesztiramin (kombináció kerülése), ciklosporin, Antibiotikumok (pl. penicillinek)	MPA szint ↓, hatásosság ↓
Ciprofloxacin , amoxicillin/klavulánsav	Első pár napban MPA szint ↑
Metronidazol és norfloxacin	MPA szint ↓
Ganciklovir	Vesetoxicitás ↑
Rifampicin	MPA szint ↓ (szoros monitorozás)
Takrolimusz, upadacitinib	Immunszuppresszív hatás ↑

Adalimumab

Hatóanyag vagy típus	Hatások
Metotrexát	Antitestképződés ↓
Azatioprin	Azatioprin toxicitás ↑, T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
Ciklosporin	Ciklosporin szint ↓
Vedolizumab	Toxicitás ↑
Warfarin	Warfarin szint ↓
Teofillin és származékok	Teofillin és szárm. szint ↓

Infliximab

Hatóanyag vagy típus	Hatások
Metotrexát	Antitestképződés ↓
Azatioprin	Azatioprin toxicitás ↑, T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
Vedolizumab	Toxicitás ↑

Vedolizumab

Hatóanyag vagy típus	Hatások
Anti-TNF gátlók	Toxicitás ↑

Ustekinumab

Hatóanyag vagy típus	Hatások
Infliximab	Immunszuppresszív hatás ↑

Upadacitinib, tofacitinib

Hatóanyag vagy típus	Hatások
CYP3A4-gátlók Pl. antifungális azolok, fogamzásgátlók, grépfrútlé, klaritromicin, omeprazol	Plazmakoncentráció ↑, toxicitás (indukció: 30 mg, fenntartó 15 mg)
CYP3A4-induktor Pl. antikonvulzív szerek, közönséges orbáncfű, metamizol	Plazmakoncentráció ↓
5-aminoszalicilátok	Mieloszuppresszív hatás ↑
Kortikoszteroidok (>2 mg/kg-nál vagy 20 mg/nap prednizonnal [>10 kg] 2 vagy több héten keresztül nem ajánlott); immunszuppresszánsok; metotrexát	Immunszuppresszív hatás ↑

Ciprofloxacin

Hatóanyag vagy típus	Hatások
QT-idő megnyújtó szerek (pl. makrolidok)	Toxicitás ↑
Kelátkomplex-képzők (pl. Ca-, Mg-, Fe-vegyületek, foszfátkötők, szukralfát, savlekötők)	Felszívódás ↓, -1-2 óra vagy +4-6 óra
Tejtermékek	Felszívódás ↓
Metoklopramid	Felszívódás sebessége ↑
Omeprazol	C _{max} és AUC kismértékben ↓
Metotrexát	Metotrexát szint és toxicitás ↑
Koffein, teofillin	Xantinszármazékok szintje ↑
Ciklosporin	Szérum kreatinin ↑, heti 2x ellenőrzés
Takrolimusz	Takrolimusz szint ↑
Mikofenolát	Plazmakoncentráció ↓
K-vitamin antagonisták	Véralvadásgátló hatás ↑
Koffein	Koffein szint ↑
NSAID	Neurotoxicitás ↑



Metronidazol

Hatóanyag vagy típus	Hatások
K-vitamin antagonisták	Véralvadásgátló hatás ↑
Enziminduktorok	Metronidazol szint ↑
Enzimgátlók	Metronidazol szint ↓
Alkohol, propilén-glikol tart. készírtmények	Diszulfirámszerű tünetek
Ciklosporin	Ciklosporin szint ↑
Mikofenolát	Plazmakoncentráció ↓
QT-idő megnyújtó szerek (pl. azitromicin)	Toxicitás ↑

(Gyógy)növények [4, 5]

- CYP3A4 gátló:
 - **Grépfűt**, egyéb citrusfélék is, pl. pomelo
 - Schisandra sphenanthera (kínai gyógynövény hepatitis, Alzheimer-kór, veseátültetés, csontritkulás és álmatlanság kezelésére)
 - Gránátalma
 - Gyömbér
 - Kurkuma
- CYP3A4 induktor:
 - **Hypericum perforatum** (közönséges orbáncfű)
 - Rooibos tea
- Tőzegáfonya, vörösáfonya **???**
 - In vitro: CYP3A és CYP2C9 gátló
 - Nagy mennyiségben történő fogyasztás befolyásolhat (1-2 l, vagy >3-4 hét étrend-kiegészítő) – warfarin
 - DE: TAC eseteírások ↓ vagy ↑
- Zöld tea **???**
 - Enzimgátló, de állatkísérlet: TAC szint ↓

IBD-t vagy IBD-szerű tüneteket okozó gyógyszerek [6]

- Izotretinoin
 - Retinolsav – jótékony és proinflammatorikus immunválaszok is a bélben
 - Az ok-okozat bizonytalan (UC-van asszociáció, CD-nincs)
 - Hiperaktív immunválasz mind a bőrben, mind a bél mukózában
 - Extraintesztinális manifesztáció?
- Antibiotikumok
- NSAID-ok
 - Intercelluláris kötések integritásának elvesztéséhez és fokozott bélpermeabilitás
- Orális fogamzásgátlók
 - Ösztrogén – proinflammatorikus
- Mikofenolát mofetil
 - Szabályozó és effektor sejtek egyensúlyának megváltozása

IBD kialakulása és gyógyszerek közötti kapcsolat

- Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) [7]
- 133137 fő, 20-80 év, 24 ország
- Medián követési idő: 11.0 év (IQR 9.2–12.2)
- **Antibiotikumok** aOR 2.81 [95% CI 1.67–4.73]
- Korábbi vagy jelenlegi **fogamzásgátlók** aOR 2.17 [95% CI 1.70–2.77]
- **Hormonkezelés** aOR 4.43 [95% CI 1.78–11.01]
- NSAID rövid távon aOR 1.80 [95% CI 1.23–2.64]
- **NSAID hosszú távon** aOR 5.58 [95% CI 2.26–13.80]

NSAID és IBD fellángolása

- Kohorsz vizsgálat – min. 1 NSAID expozíció dózistól és hosszától függetlenül (aspirin, paracetamol) [8]

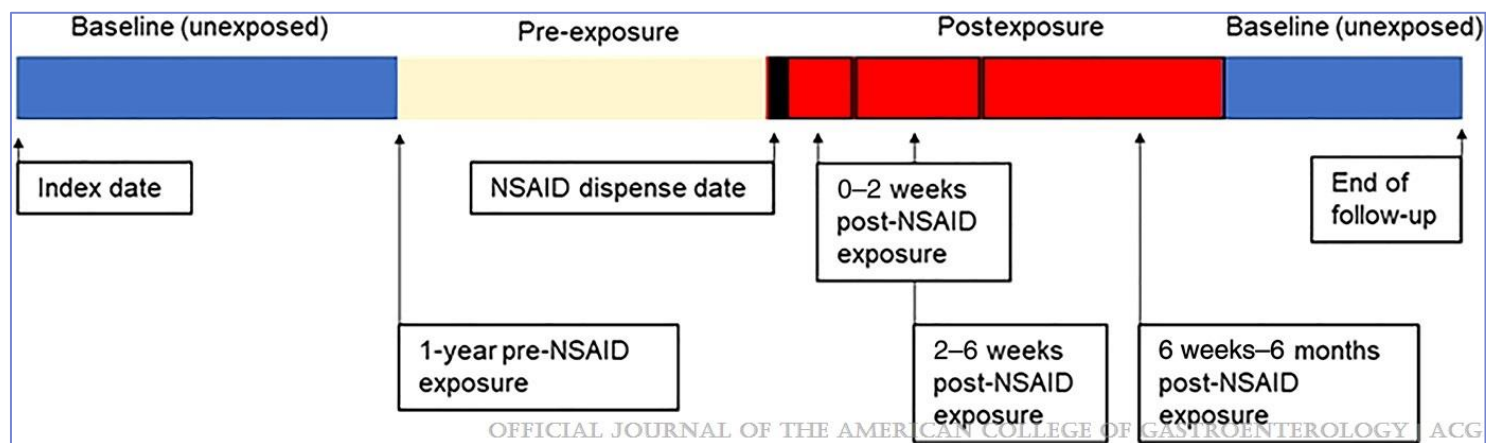


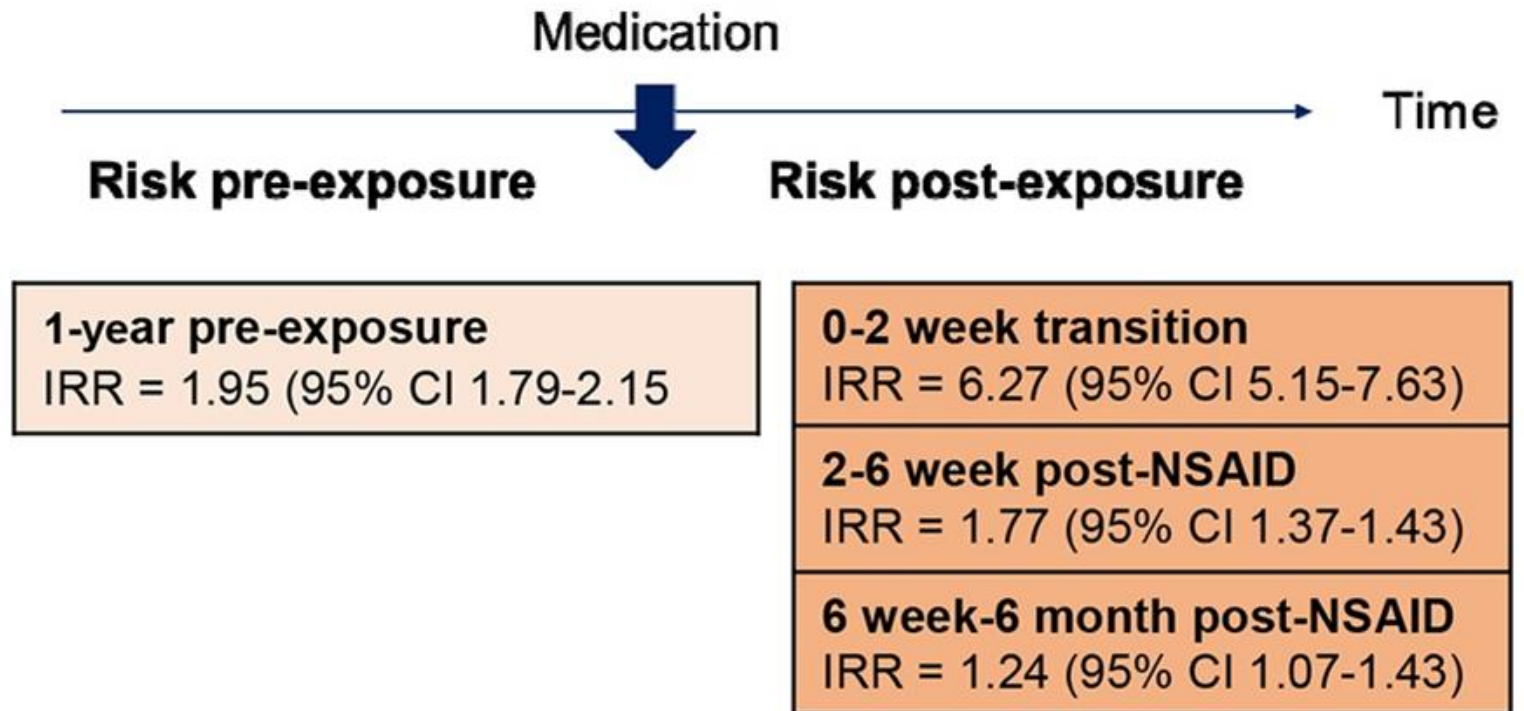
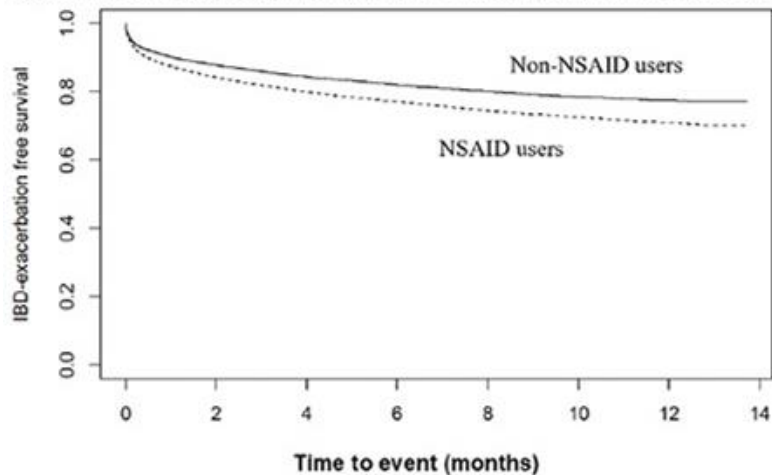
Table 1. Characteristics of NSAID-exposed and non-NSAID-exposed patients at baseline

	Overall	NSAID exposed	Non-NSAID exposed	P value
No. of patients	35,031	15,705	19,326	
Follow-up, yr, mean (SD)	5.93 (3.90)	6.22 (3.95)	5.70 (3.83)	<0.001
Age at IBD index, mean (SD)	59.71 (15.49)	57.05 (14.76)	61.86 (15.73)	<0.001

NSAID és IBD

- ibuprofen (n = 7649, 48.7%), naproxen (n = 6505, 41.4%), szelektív COX-2 gátlók (n = 1103, 3.1%)
- IBD exacerbációk: 3968 (53.6%) NSAID, 3441 (46.4%) NSAID-naiv
- NSAID → IBD exacerbáció: HR 1.24; 95% CI 1.16–1.33
- IBD exacerbáció ← NSAID: HR 1.30; 95% CI 1.21–1.39

Figure 2. NSAID exposure and time to IBD exacerbation in the cohort study



Irodalom

- Alkalmazási előírások
- Lexicomp® Drug Interactions
- [1] Konidari A, Matary WE. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: Safety issues. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014;5(2):63-76. doi:10.4292/wjgpt.v5.i2.63
- [2] Miele E, Shamir R, Aloi M, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(4):687-708. doi:10.1097/MPG.0000000000001896
- [3] Temtem TA, Vickers M, Whitworth J. Weekly Folic Acid Is a Convenient and Well-Tolerated Alternative to Daily Dosing in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease on Methotrexate. *Nutrients.* 2023;15(7):1586. Published 2023 Mar 24. doi:10.3390/nu15071586
- [4] Srinivas NR. Cranberry juice ingestion and clinical drug-drug interaction potentials; review of case studies and perspectives. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(2):289-303. doi:10.18433/j3ng6z
- [5] Abushammala I. Tacrolimus and herbs interactions: a review. *Pharmazie.* 2021;76(10):468-472. doi:10.1691/ph.2021.1684
- [6] Dubeau MF, Iacucci M, Beck PL, et al. Drug-induced inflammatory bowel disease and IBD-like conditions. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):445-456. doi:10.1002/ibd.22990
- [7] Narula N, Wong ECL, Pray C, et al. Associations of Antibiotics, Hormonal Therapies, Oral Contraceptives, and Long-Term NSAIDS With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study [published online ahead of print, 2022 Dec 15]. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;S1542-3565(22)01129-6. doi:10.1016/j.cgh.2022.11.037
- [8] Cohen-Mekelburg S, Van T, Wallace B, et al. The Association Between Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Inflammatory Bowel Disease Exacerbations: A True Association or Residual Bias?. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(11):1851-1857. doi:10.14309/ajg.0000000000001932

Köszönöm a figyelmet!

Budai Kinga Anna



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769