

WENN WIRKSTOFFE IHRE BEZIEHUNGEN SPIELEN LASSEN INTERAKTIONEN MIT PSYCHOPHARMAKA



Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

KOMBINATIONSTHERAPIE

The American Journal of
Psychiatry

Enter Search Term

[Home](#) [Current Issue](#) [All Issues](#) [About](#) [Residents' Journal](#) [AJP in Advance](#) [Podcast](#)

[Previous Article](#)

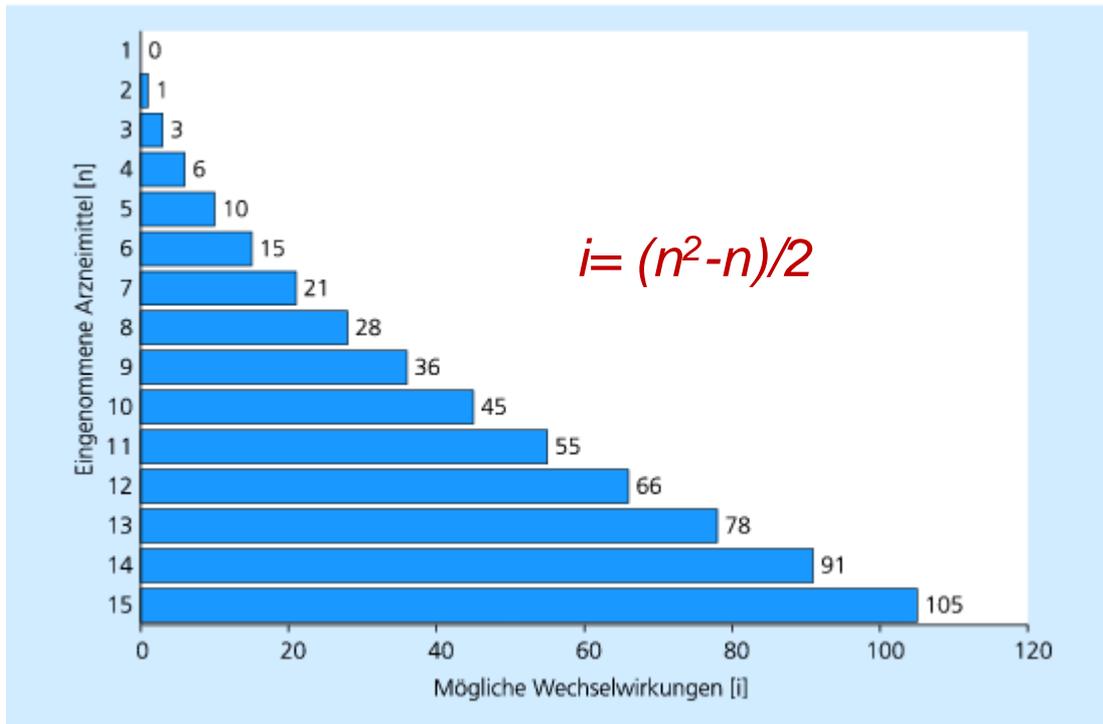
Volume 121, Issue 6, December 1964, pp. 597-600

[Next Article](#)

ARE TRANQUILIZER COMBINATIONS MORE EFFECTIVE THAN A SINGLE TRANQUILIZER?

D. R. TALBOT

Kombinationstherapien sind die Norm, Monotherapien die Ausnahme



Theoretisch mögliche Anzahl von Wechselwirkungen in Abhängigkeit von der Anzahl kombinierter Medikamente nach Hiemke

INTERAKTIONEN- UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELVIRKUNGEN

Interaktion:

Interaktionen können bei gleichzeitiger Einnahme verschiedener Arzneimittel auftreten. Die erwünschte Wirkung kann dadurch verstärkt, abgeschwächt oder aufgehoben werden. Zusätzlich können unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung:

Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) ist eine neben der beabsichtigten Hauptwirkung eines Arzneimittels auftretende Wirkung.

Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat.“ (Gustav Kuschinsky, deutscher Pharmakologe, 1904-1992)

Laut WHO sind etwa **10 %** der Krankenhausaufnahmen auf UAW zurückzuführen.

Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients

Munir Pirmohamed, Sally James, Shaun Meakin, Chris Green, Andrew K Scott, Thomas J Walley,
Keith Farrar, B Kevin Park, Alasdair M Breckenridge

- England: **6.5%** (2004)

- Schweiz: Nach einer Schweizer Kohortenstudie*, die 10.822 Hospitalisierungen in Abteilungen für Innere Medizin auswertete, sind **4- 7%** der Spitaleinweisungen in der Schweiz auf Arzneimittelnebenwirkungen zurückzuführen. Bei **8 %** aller hospitalisierten Patienten, wurde eine unerwünschte Arzneimittelwirkung beobachtet.

* Fattinger K et al 2000, Br J Clin Pharmacol; 49.158

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen



An adverse drug reaction (ADR) is an injury caused by taking a medication

**DRUG RELATED MORBIDITY AND MORTALITY WAS ESTIMATED
TO BE \$177.4 BILLION AND RISING IN THE US**

WANT TO CHECK WHAT YOU ARE TAKING?

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

HOHE INTERINDIVIDUELLE VARIABILITÄT

PATIENT

- Geschlecht
- Genetische Konstitution
- Alter
- Gesamtheit der Krankheiten
- Ernährungszustand
- Lebensgewohnheiten

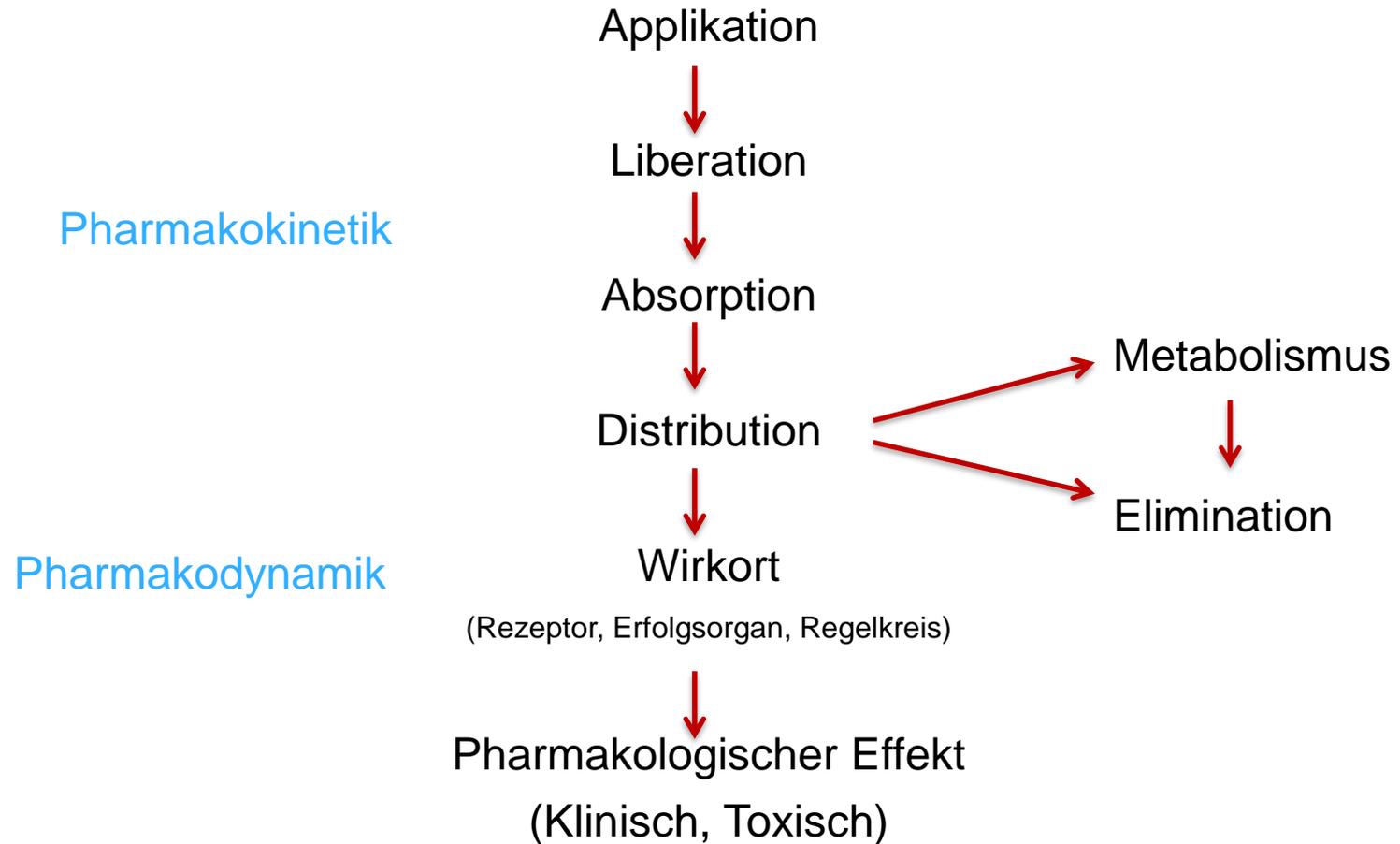


ARZNEIMITTEL

- Dosis
- Dosierungsintervall
- Arzneiform
- LADME

Menschen reagieren **individuell unterschiedlich auf Medikamente**, so dass die klinischen Auswirkungen einer Interaktion ebenfalls individuell verschieden sind und im Einzelnen nicht vorhergesehen werden können.

MECHANISMEN



Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

PHARMAKODYNAMIK FALLVIGNETTE 1

PHARMAKODYNAMIK FALLVIGNETTE 1

64- jähriger Patient: Pyoderma gangraenosum, chronische Depression, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus II, Hyperthyreose. Derzeit stationär zur chirurgischen Versorgung des Gangräns. Patient schwitzt, zittert, halluziniert aktuell.

Medikation: Hydrochlorothiazid
Torasemid, Ramipril, Prednisolon,
Pantoprazol, Carbimazol,
Citalopram (aktuell erhöht von
10mg/d auf 20mg/d), Ciclosporin,
Metformin, Insulin, Fentanyl TTS,
Ibuprofen, Amitriptylin

PHARMAKODYNAMIK FALLVIGNETTE 1

64- jähriger Patient: Pyoderma gangraenosum, chronische Depression, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus II, Hyperthyreose. Derzeit stationär zur chirurgischen Versorgung des Gangräs. Patient schwitzt, zittert, halluziniert aktuell

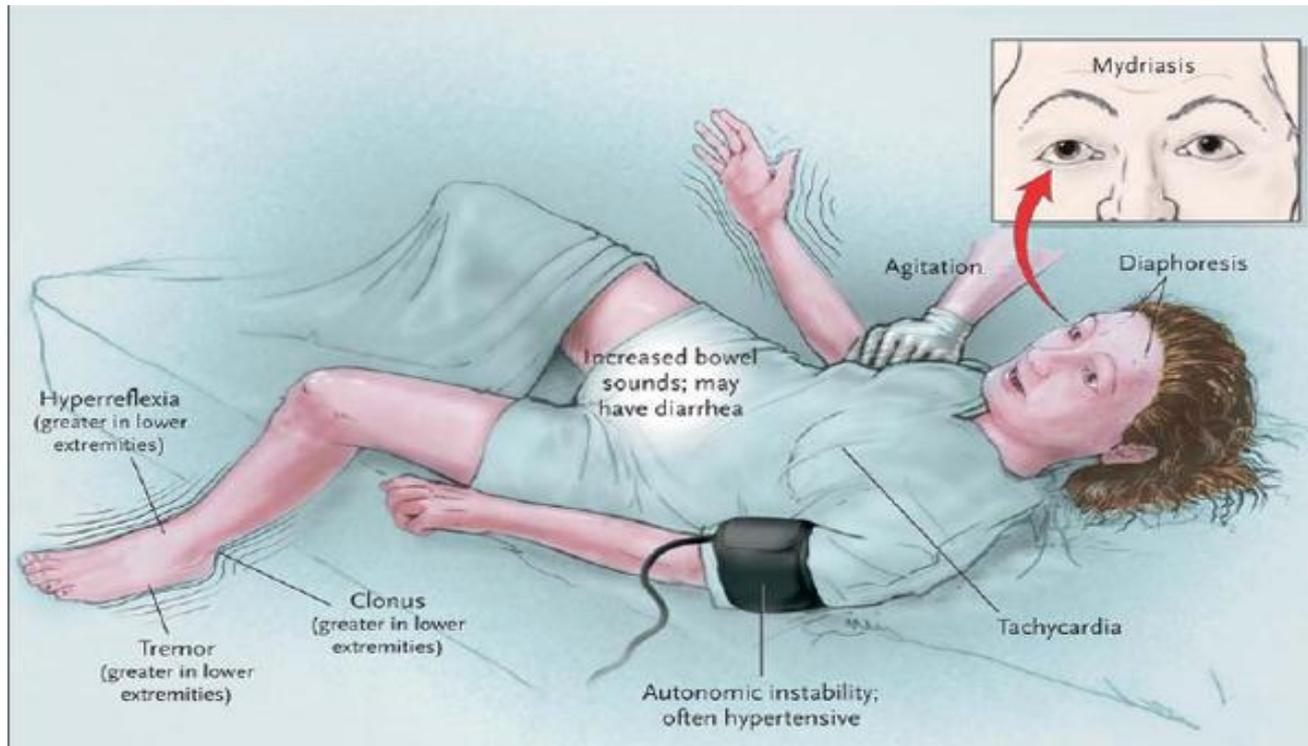
Medikation: Hydrochlorothiazid, Torasemid, Ramipril, Prednisolon, Pantoprazol, Carbimazol, **Citalopram** (aktuell erhöht von 10mg/d auf 20mg/d), Ciclosporin, Metformin, Insulin, **Fentanyl** TTS, Ibuprofen, Amitriptylin

Zwei serotonerge
Wirkstoffe

IA Ciclosporin- Fentanyl

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

SEROTONIN- SYNDROM



Symptomkomplex	Beispiele
Kognitive Veränderungen	Z. B. Agitiertheit, Verwirrtheit, Angstzustände, Delirium
Autonome Störungen	Z. B. Hyperthermie, Tachykardie, Hypertonie, Diarrhö
Neuromuskuläre Störungen	Z. B. Tremor, Hyperreflexie, Myoklonus, Rhabdomyolyse

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

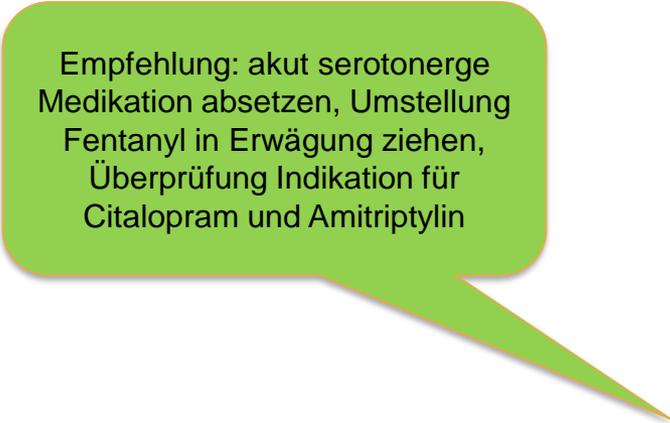
SEROTONERGE ARZNEISTOFFE UND SUBSTANZEN

Beispiele	Mechanismus
MAO- Hemmer Tranlylcypromin, Moclobemid, Linezolid, Methylenblau, Rasagilin	Hemmung des Serotoninabbaus
Valproat, Mirtazapin, Methadon Psychostimulanzien Amphetamine, Methylphenidat, Ecstasy, Cocain	Verstärkte Serotoninfreisetzung
SSRI Sertralin, Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Trazodon, SNRI Venlafaxin, Duloxetin, Johanniskraut , Opiate Pethidin, Fentanyl, Dextrometorphan, Tapentadol, Tramadol	Hemmung der Serotoninwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt
Lithium	Erhöhte Empfindlichkeit postsynaptischer Serotoninrezeptoren
Triptane, Fentanyl, LSD	Direkte Serotoninagonisten

Für Interessierte: www.psychotropic.com

64- jähriger Patient: Pyoderma gangraenosum, chronische Depression, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus II, Hyperthyreose. Derzeit stationär zur chirurgischen Versorgung des Gangräs. Patient schwitzt, zittert, halluziniert aktuell

Medikation: Hydrochlorothiazid, Torasemid, Ramipril, Prednisolon, Pantoprazol, Carbimazol, Citalopram (aktuell erhöht von 10mg/d auf 20mg/d), Ciclosporin, Metformin, Insulin, Fentanyl TTS, Ibuprofen, Amitriptylin



Empfehlung: akut serotonerge Medikation absetzen, Umstellung Fentanyl in Erwägung ziehen, Überprüfung Indikation für Citalopram und Amitriptylin

PHARMAKODYNAMIK FALLVIGNETTE 2

PHARMAKODYNAMIK FALLVIGNETTE 2

- 82-jährige Patientin
- Diagnosen: Demenz mit Verhaltensstörung, Koronare Herzkrankheit, intermittierendes tachykardes Vorhofflimmern
- Aktuell: akuter Atemwegsinfekt

Medikation:

Metoprolol 50mg 1-0-0-0

Risperdal 1mg 1/2-0-0-1/2

ASS 100mg 0-1-0-0,

Amiodaron 200mg 1-0-0-0,

Azithromycin 500mg 0-1-0-0

PHARMAKODYNAMIK FALLVIGNETTE 2

- 82-jährige Patientin
- Diagnosen: Demenz mit Verhaltensstörung, Koronare Herzkrankheit, intermittierendes tachykardes Vorhofflimmern
- Aktuell: akuter Atemwegsinfekt

Medikation:

Metoprolol 50mg 1-0-0-0

Risperdal 1mg 1/2-0-0-1/2

ASS 100mg 0-1-0-0

Amiodaron 200mg 1-0-0-0

Azithromycin 500mg 0-1-0-0

Weitere Risiken?

Drei Substanzen, die
potentiell das QT-
Intervall verlängern
können

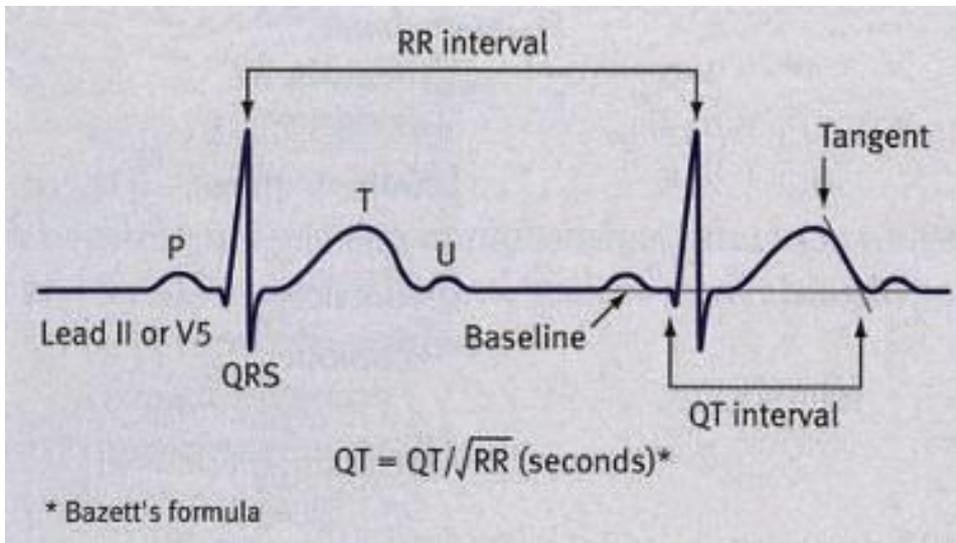
QT- VERLÄNGERUNG

Risikofaktoren für die Entwicklung eines arzneimittelinduzierten Long QT-Syndroms

Risikofaktor	Beispiel
patientenindividuell	weibliches Geschlecht Vorliegen einer genetischen LQT-Form Verlängerung der QT-Zeit im EKG > 460 ms bei Frauen, > 440 ms bei Männern
kardiovaskuläre Erkrankung	Bradykardie, AV-Block, Herzinsuffizienz, Herzhypertrophie, Herzinfarkt
andere Erkrankungen	Niereninsuffizienz (relevant bei ungenügender Dosisanpassung renal elimierter Pharmaka) Anorexie
Elektrolytstörung	Hypokaliämie, zum Beispiel bei Einnahme von Diuretika, hohem Lakritzverzehr, durch Erbrechen und Diarrhö Hypomagnesiämie, Hypocalciämie
Arzneitherapie	Digitalistherapie hohe Dosen oder Kombination von QT-verlängernden Pharmaka rasche intravenöse Infusion von QT-verlängernden Pharmaka

QT- INTERVALL

- Regelmässige EKG-Kontrollen sinnvoll
- QT-Intervall verlängert
 - Keine Panik < 500 ms (keine torsade de pointes)
 - Kontrolle des Serum-Kaliums



Normwerte QTc

- ♀ < 450 ms,
grenzwertig
450 - **470 ms**
- ♂ < 430 ms,
grenzwertig
430 - **450 ms**

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

QT- VERLÄNGERENDE ARZNEISTOFFE

kardiovaskulär	Amiodaron Disopyramid Dobutamin Dopamin Ephedrin	Epinephrin/Norepinephrin Flecainid Midodrin Sotalol
psychotrop	Amitriptylin Chloralhydrat Chlorpromazin Clozapin Fluoxetin Haloperidol Imipramin	Methadon Methylphenidat Nortriptylin Olanzapin Risperidon Sertralin
gastro-intestinal	Domperidon Octreotid	Ondansetron
pulmonal	Salbutamol Salmeterol	Terbutalin
antimikrobiell	Erythromycin Clarithromycin Azithromycin Ciprofloxacin	Levofloxacin Moxifloxacin Trimethoprim-Sulfamethoxazol
antiviral	Amantadin	Foscarnet
antiparasitär	Chloroquin Mefloquin	Pentamidin
antimykotisch	Fluconazol Itraconazol	Ketoconazol
Varia	Phenylephrin Phenylpropanolamin	Tacrolimus

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen
QT- VERLÄNGERENDE ARZNEISTOFFE

A banner advertisement for CredibleMeds. On the left is the CredibleMeds logo, which consists of a stylized blue and yellow graphic above the text 'CREDIBLEMEDS®'. Below the logo, it says 'A Trusted Partner Providing Reliable Information On Medicines'. The background of the banner features a woman's face and a white ECG line. Overlaid on the ECG is the text: 'An extensive collection of CredibleMeds™ to analyze real-life therapy - CredibleMeds™ Assessing risk of drugs that prolong the QT interval and cause arrhythmias.' At the bottom, there are three rounded rectangular buttons: 'FOR EVERYONE' (white), 'FOR HEALTHCARE PROVIDERS' (yellow), and 'FOR RESEARCH SCIENTISTS' (blue).

CREDIBLEMEDS®

A Trusted Partner Providing
Reliable Information On Medicines

FOR EVERYONE

FOR HEALTHCARE PROVIDERS

FOR RESEARCH SCIENTISTS

Assessing risk of drugs that prolong
the QT interval and cause arrhythmias.

<https://crediblemeds.org/>

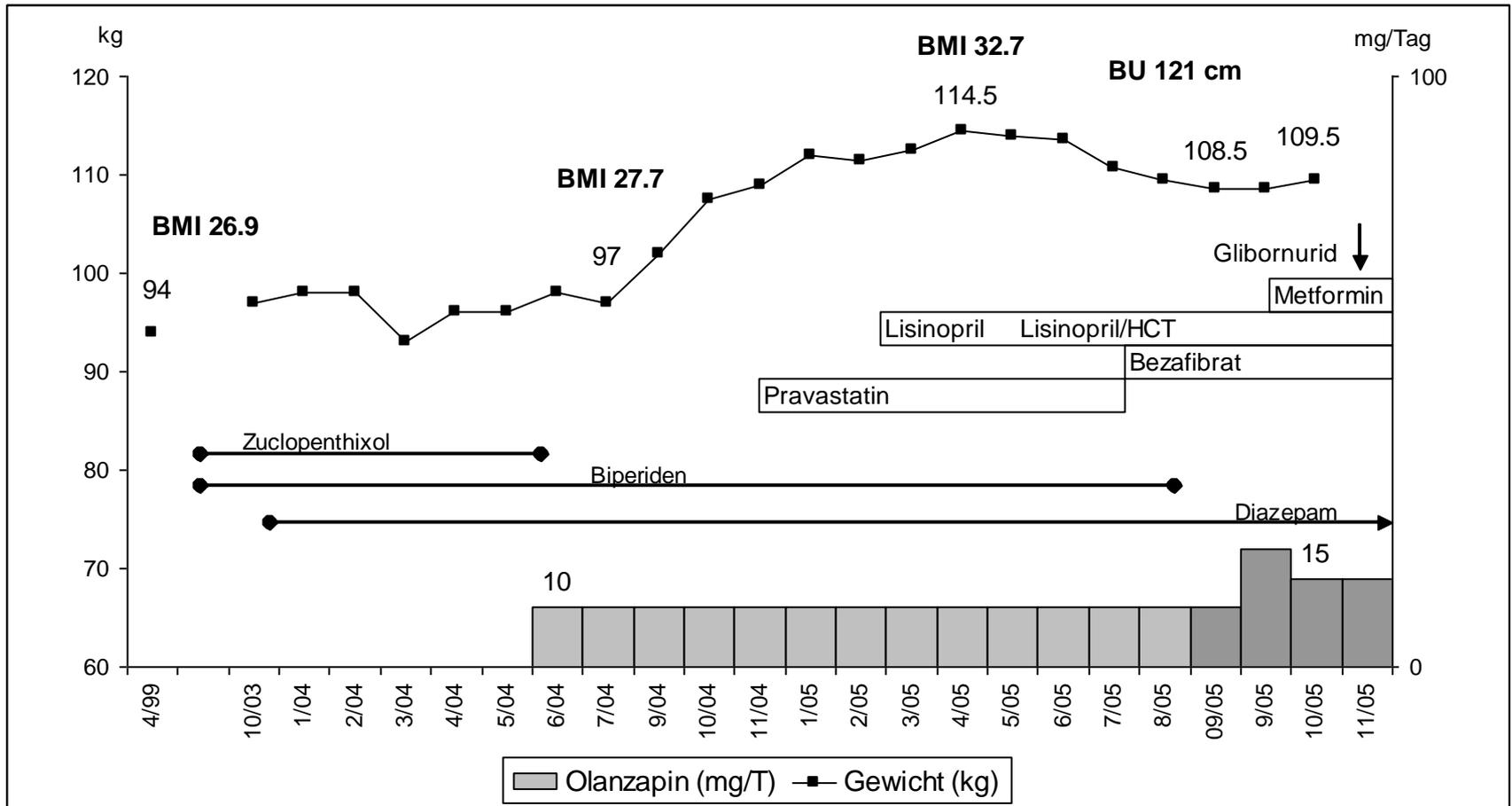
Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

GEWICHTSZUNAHME

Potential Weight Change /year (lb)	0 - 5	0	1 - 5	6 -10	11 - 15	> 15
Antidepressants	Bupropion Fluoxetine	Citalopram Duloxetine Escitalopram Fluvoxamin Selegiline Sertraline Trazodone Venlafaxin	Desipramin Nortriptyline Paroxetine Protriptyline	Amitriptyline Doxepin Imipramine Mirtazapine Phenelzine Tranlycypromine		
Antipsychotics	Molindone	Aripiprazol Ziprasidone	Fluphenazine Haloperidol Paliperidone Perphenazine	Quetiapine Risperidone Thioridazine		Clozapine Olanzapine
Moodstabilizers	Topiramate	Lamotrigine Oxcarbazepine	Carbamazepin	Gabapentin	Lithium Valproate	

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

GEWICHTSZUNAHME



34-jähriger Patient, paranoide Schizophrenie, Gewichtszunahme + 15.5 kg (16%)

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

PHARMAKODYNAMIK FALLVIGNETTE 3

PHARMAKODYNAMIK FALLVIGNETTE 3

- 72- jährige Patientin
- Diagnosen: Osteoporose, arterielle Hypertonie, unipolare Depression, Z.n. transitorischer ischämischer Attacke
- Hospitalisierung wegen Teerstuhls, blutendes Magenulkus durch Gastroskopie festgestellt

Medikation:

Ramipril 5mg 1-0-0

HCT 25mg 1-0-0

ASS 100mg 1-0-0

Alendronat 70mg 1x/ Woche

Diclofenac 50mg 1-1-1

Citalopram 20mg 1-0-0

PHARMAKODYNAMIK FALLVIGNETTE 3

- 72- jährige Patientin
 - Diagnosen: Osteoporose, arterielle Hypertonie, unipolare Depression, Z.n. transitorischer ischämischer Attacke
- Hospitalisierung wegen Teerstuhls, blutendes Magenulkus durch Gastroskopie festgestellt

Medikation:

Ramipril 5mg 1-0-0

HCT 25mg 1-0-0

ASS 100mg 1-0-0

Alendronat 70mg 1x/ Woche

Diclofenac 50mg 1-1-1

Citalopram 20mg 1-0-0

Erhöhtes Risiko für Schleimhautschäden im Magen: Diclofenac, Alendronat

Erhöhtes Risiko für GIT- Blutungen: ASS, Citalopram

- 72- jährige Patientin
 - Diagnosen: Osteoporose, arterielle Hypertonie, unipolare Depression, Z.n. transitorischer ischämischer Attacke
- Hospitalisierung wegen Teerstuhls, blutendes Magenulkus durch Gastroskopie festgestellt

Medikation:

Ramipril 5mg 1-0-0

HCT 25mg 1-0-0

ASS 100mg 1-0-0

Alendronat 70mg 1x/ Woche

Diclofenac 50mg 1-1-1

Citalopram 20mg 1-0-0



Empfehlung:
PPI, Umstellung Alendronat
auf i.v. Gabe,
Schmerztherapie?

ERHÖHTES BLUTUNGSRISIKO

Original Article | July 07, 2008

Risk of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding Associated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Venlafaxine Therapy Interaction With Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Effect of Acid-Suppressing Agents **FREE**

Francisco J. de Abajo, MD, MPH, PhD; Luis A. García-Rodríguez, MD, MSc

- ✓ 1321 Fälle + 10000 Kontrollen: OR 1.6 gastrointestinale Blutungen unter SSRI und SSNRI
- ✓ Kombination mit NSAID (OR bei alleiniger Gabe 2.8) additive Risikosteigerung OR 4.8

Mechanismus: Aufnahmehemmung von Serotonin in Thrombozyten
=> Verringerte Aggregationsfähigkeit
=> Gestörte Hämostase

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

ERHÖHTES BLUTUNGSRISIKO

Neurology[®]

The most widely read and highly cited
peer-reviewed neurology journal

[Home](#) [Latest Articles](#) [Current Issue](#) [Past Issues](#) [Residents & Fellows](#)

SHARE October 30, 2012; 79 (18) [ARTICLES](#)



Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage

A meta-analysis

Daniel G. Hackam, Marko Mrkobrada

First published October 17, 2012, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318271f848>

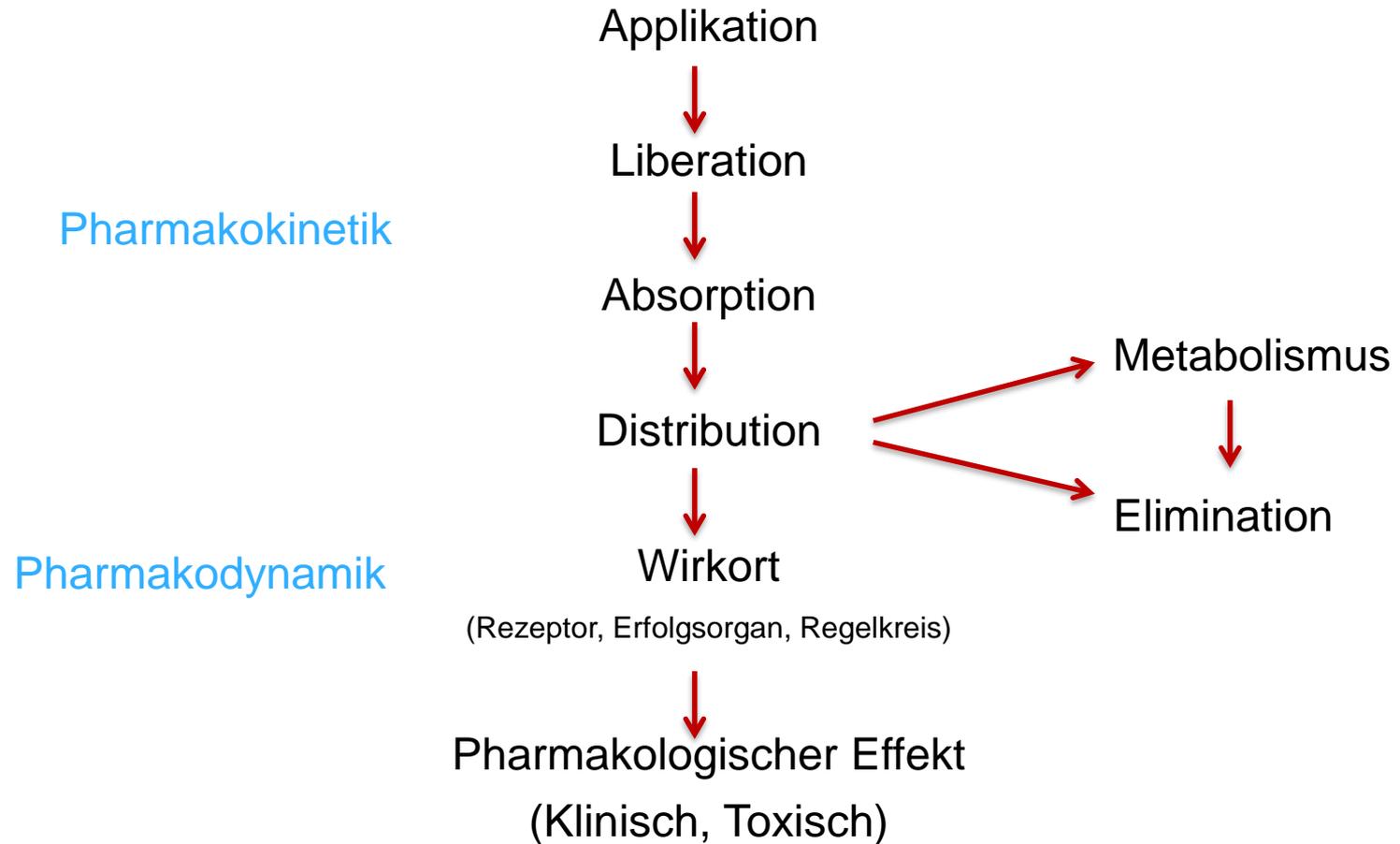
Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sich im Sinne einer pharmakodynamischen Interaktion verstärken oder abschwächen können*:

Unerwünschte Wirkung	Klinische Symptome
Anticholinerge Effekte	Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, Sinustachykardie, Obstipation bis hin zum paralytischen Ileus, Harnretention, Glaukom, kognitive Störungen, Delir, Krampfanfälle
Antidopaminerge Effekte	Hyperprolaktinämie, sexuelle Funktionsstörungen, extrapyramidale Symptome, Tremor, Akathisie, Unruhe, Stürze, verminderte Fahrtauglichkeit
Serotonerge Stimulation	Gastrointestinale Störungen, Nausea, Erbrechen, Serotonin-Syndrom (Störungen des zentralen, neuromuskulären und vegetativen Nervensystems mit Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unruhe, Muskelzuckungen, gesteigerten Reflexen, Hyperthermie, vermehrtem Schwitzen, Tremor, Kopfschmerzen, Tachypnoe, Mydriasis, Akathisie, Koordinationsstörungen, Halluzinationen, Erregungszuständen, Bewusstseinsstörungen und erhöhtem Anfallsrisiko)
Kardiovaskuläre Störungen	Orthostatische Hypotension, arterieller Hypertonus, Tachykardie, Bradykardie, QTc-Zeit-Verlängerung, Torsade de pointes, ventrikuläre Arrhythmie, Herzstillstand, Myokarditis, Myokardiopathie
Sedierung	Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, kognitive Störungen, Stürze, verminderte Fahrtauglichkeit
Erkrankungen des Blutes	Leukozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Blutungen
Leberfunktionsstörung	Bauchschmerzen, Verdauungsprobleme, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Fieber, Ikterus, Leberversagen, Anstieg der Leberenzymaktivität im Blut
Niereninsuffizienz	Müdigkeit, Übelkeit, verminderte Harnausscheidung, Flüssigkeitsansammlungen im Körper, Blutdruckanstieg, rötlich-brauner Urin, schaumiger Urin (durch Eiweiße), Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Nierenversagen, Creatinin-Anstieg in Blut und Urin
Psychische Störungen	Depression, Halluzinationen, Demenz, Verwirrtheit, Delir

* Nach Hiemke und Eckermann

MECHANISMEN



OXIDATIVE METABOLISIERUNG VON ARZNEISTOFFEN

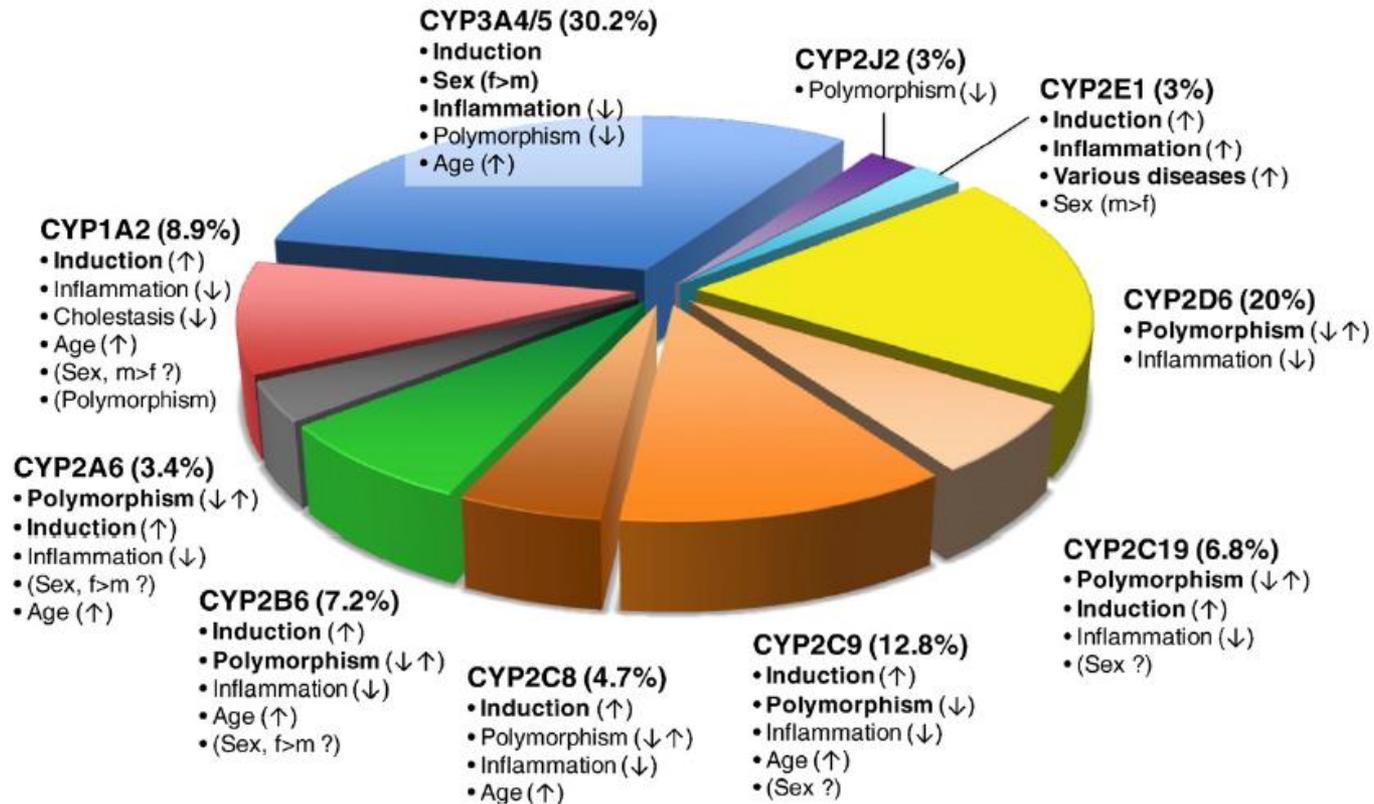


Fig. 1. Fraction of clinically used drugs metabolized by P450 isoforms and factors influencing variability. A total of 248 drug metabolism pathways with known CYP involvement (Table 3; chemicals and endogenous substrates excluded) were analyzed. Each metabolic pathway was only counted once for the major contributing CYP isoform. Important variability factors are indicated by bold type with possible directions of influence indicated (↑, increased activity; ↓, decreased activity; ↑↓, increased and decreased activity). Factors of controversial significance are shown in parentheses.

INDUKTION/ INHIBITION VON CYTOCHROM P450 ENZYMEN



Psychosomatics

Volume 44, Issue 3, May–June 2003, Pages 255–258



Med-Psych Drug-Drug Interactions Update

Six Patterns of Drug-Drug Interactions ☆

Scott C. Armstrong, M.D.^{1,2}  , Kelly L. Cozza, M.D.^{3,4}, Neil B. Sandson, M.D.^{5,6,7,1} (Guest Contributor)



- Inhibitor zum Substrat oder Substrat zum Inhibitor
 - Spiegelanstieg oder reduzierte Aktivierung (prodrug)
- Induktor zum Substrat oder Substrat zum Induktor
 - Spiegelabfall oder verstärkte Aktivierung (prodrug)
- Aufhebung der Inhibition
 - Spiegelabfall
- Aufhebung der Induktion
 - Spiegelanstieg



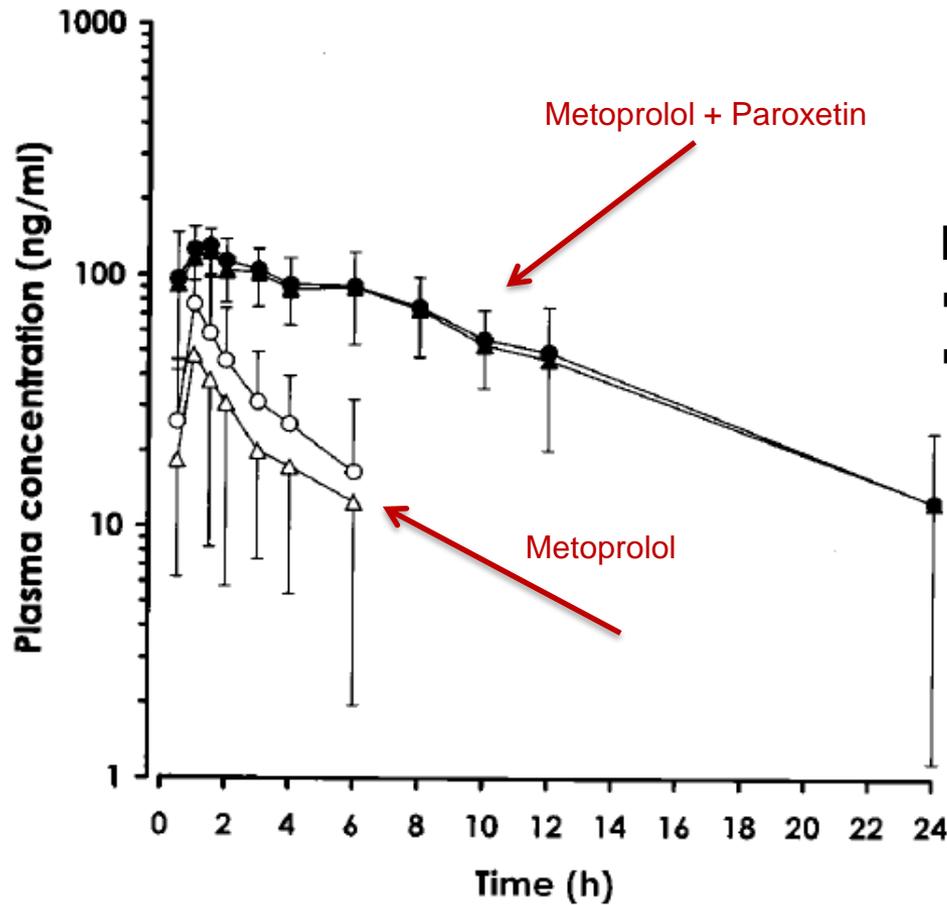
PHARMAKOKINETIK FALLVIGNETTE 1

Eine 30jährige Patientin bekommt vom Hausarzt wegen Bluthochdrucks und Palpitationen seit längerer Zeit den Betablocker Metoprolol (100mg/d) verordnet. Der Psychiater verschreibt ihr aufgrund depressiver Entwicklung Paroxetin (20mg/d).

14 Tage später kommt die Patientin in die Apotheke und erzählt Ihnen von Müdigkeit, Schwindel und Kreislaufinstabilität. In der Beratungsecke messen sie ihr den Blutdruck (90/45mm Hg) und den Puls (50/ min).

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

PHARMAKOKINETIK- FALLVIGNETTE 1



Metoprolol:

- Verdopplung von C_{\max} und $t_{1/2}$
- Achtfache Zunahme der AUC

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

INTERAKTIONSCHECK FALLVIGNETTE 1

Filter ON



Übersicht

Deroxat Filmtabl 20 mg
Paroxetin



Beloc Zok Ret Tabl 100 mg
Metoprolol tartrat



Arzneimittel-Interaktionen

• Deroxat Filmtabl 20 mg



Serotonin-Reuptake-Hemmer

Gruppe: Beta-Blocker - Serotonin-Reuptake-Hemmer
Effekt: Verstärkte Wirkungen der Beta-Blocker möglich: Vorsichtshalber überwachen
Auslöser: Deroxat Filmtabl 20 mg Paroxetin



INTERAKTIONSCHECK FALLVIGNETTE 1



Serotonin-Reuptake-Hemmer

Gruppe: Beta-Blocker - Serotonin-Reuptake-Hemmer

Effekt: Verstärkte Wirkungen der Beta-Blocker möglich: Vorsichtshalber überwachen

Auslöser: Deroxat Filmtabl 20 mg Paroxetin



Effekt

Bei gleichzeitiger Therapie mit den Serotonin-Reuptake-Hemmern Paroxetin, Fluoxetin, Duloxetin, Citalopram und Escitalopram werden verstärkte Wirkungen (Bradykardie, Hypotonie) bestimmter Beta-Blocker (Betaxolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol, Timolol) erwartet.

Mechanismus

Die genannten Serotonin-Reuptake-Hemmer sind starke Inhibitoren des Isoenzym CYP2D6, das den oxidativen Metabolismus der genannten Beta-Blocker katalysiert. Nicht immer rufen erhöhte Plasmakonzentrationen der Beta-Blocker verstärkte Effekte hervor. So war in einer grossangelegten Studie das Risiko für das Auftreten von Bradykardien nicht erhöht, wenn gleichzeitig Metoprolol und Antidepressiva, die CYP2D6 hemmen, angewandt wurden. Fluvoxamin hemmt CYP2D6 nicht, Sertralin nur in geringem Ausmass.

Massnahmen

Serotonin-Reuptake-Hemmer und Beta-Blocker sollen mit Vorsicht gleichzeitig eingesetzt werden. Mit verstärkter Beta-Blockade muss gerechnet werden. Beta-Blocker, deren Metabolismus nicht durch CYP2D6 katalysiert wird (z. B. Atenolol, Bisoprolol), sind von der Wechselwirkung nicht betroffen und können alternativ eingesetzt werden. Fluvoxamin und Sertralin können als alternative Serotonin-Reuptake-Hemmer in Betracht gezogen werden. Bei Herzinsuffizienz soll Metoprolol nicht zusammen mit Fluoxetin bzw. Paroxetin eingesetzt werden.

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

PHARMAKOKINETIK FALLVIGNETTE 2

PHARMAKOKINETIK- FALLVIGNETTE 2

Ein 30-jähriger Mann mit einer bipolaren Erkrankung wird nach einem vierwöchigen stationären Aufenthalt und einer erfolgreichen Einstellung auf Olanzapin 20mg/d nach Hause entlassen. Während des stationären Aufenthaltes hatte der Mann seinen sonst üblichen Zigarettenkonsum von 40 Stück pro Tag deutlich reduziert. Zurück zu Hause, hat er sein altes Rauchverhalten wieder aufgenommen.

Drei Wochen nach seiner Entlassung wird der Patient wegen eines Rückfalls erneut stationär. Zuerst vermutet man eine Non- Compliance.

LIFESTYLE- RAUCHEN

- **Nikotin** hat keinen relevanten Einfluss auf die Enzymfunktion, sondern die Bestandteile des Rauchs (Benzpyrene).
- Nikotinpflaster kann bei Rauchstopp einer möglichen Intoxikation durch Wegfall der CYP1A2-induzierenden Wirkung **nicht** vorbeugen.
- Bei Rauchstopp: **DOSISANPASSUNG!!**

	CYP1A2
Inhibitoren	u.a. Fluvoxamin, Koffein, Amiodaron, Cimetidin, Norfloxacin, Ticlopidin, Levofloxacin
Substrate	u.a. Agomelatin, Amitriptylin, Chlorpromazin, Clomipramin, Clozapin, Koffein, Duloxetin, Fluvoxamin, Haloperidol, Mirtazapin, Olanzapin, Estradiol, Paracetamol, Propranolol, Tamoxifen, Theophyllin, Warfarin
Induktoren	u.a. Carbamazepin, Modafanil, Rauchen, Kohlgemüse, Omeprazol, Insulin

LIFESTYLE- RAUCHEN

Int Clin Psychopharmacol. 2002 May;17(3):141-3.

Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine.

Zullino, D.F.; Delessert, D.; Eap, C.B.; Preisig, M.; Baumann, P.

Abstract: Plasma levels of clozapine and olanzapine are lower in smokers than in nonsmokers, which is mainly due to induction of cytochrome P4501A2 (CYP1A2) by some smoke constituents. Smoking cessation in patients treated with antipsychotic drugs that are CYP1A2 substrates may result in increased plasma levels of the drug and, consequently, in adverse drug effects. Two cases of patients who smoked tobacco and cannabis are reported. The first patient, who was receiving clozapine treatment, developed confusion after tobacco and cannabis smoking cessation, which was related to increased clozapine plasma levels. The second patient, who was receiving olanzapine treatment, showed important extrapyramidal motor symptoms after reducing his tobacco consumption. The clinical implication of these observations is that smoking patients treated with CYP1A2 substrate antipsychotics should regularly be monitored with regard to their smoking consumption in order to adjust doses in cases of a reduction or increase in smoking.

CAVE! Intoxikation bei plötzlichem Rauchstopp

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

LIFESTYLE- ERNÄHRUNG



“refreshing but risky”

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

LIFESTYLE- ERNÄHRUNG

Table 1 (part 2 of 2): Selected drugs that interact with grapefruit, associated oral bioavailability, adverse event(s), predicted risk and possible alternative agents

Interacting drugs	Innate oral bioavailability*	Dose-related adverse event(s)	Predicted interaction risk†	Potential alternative agent(s)‡
Cardiovascular agents (continued)				
Quinidine	High	Torsade de pointes	Intermediate	
Rivaroxaban	High	GI bleeding	Intermediate	Warfarin
Ticagrelor	Intermediate	GI or kidney bleeding	High	Acetylsalicylic acid
CNS agents				
Alfentanil (oral)	Intermediate	Respiratory depression	High	Hydromorphone, morphine
Buspirone	Very low	Dizziness, sedation	High	Oxazepam, tamazepam
Dextromethorphan	Very low	Hallucinations, somnolence	High	
Fentanyl (oral)	Intermediate	Respiratory depression	High	Hydromorphone, morphine
Ketamine (oral)	Low	Respiratory depression	Very high	Hydromorphone, morphine
Lurasidone	Low	Torsade de pointes, orthostatic hypotension, syncope	Very high	Haloperidol, risperidone, olanzapine
Oxycodone	Intermediate	Respiratory depression	High	Hydromorphone, morphine
Pimozide	Intermediate	Torsade de pointes	High	Haloperidol, risperidone, olanzapine
Quetiapine	Very low	Dizziness, somnolence	High	Haloperidol, risperidone, olanzapine
Triazolam	Intermediate	Sedation	Intermediate	Alprazolam, lorazepam
Ziprasidone	Intermediate	Torsade de pointes	High	Haloperidol, risperidone, olanzapine

CMAJ

REVIEW

Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?

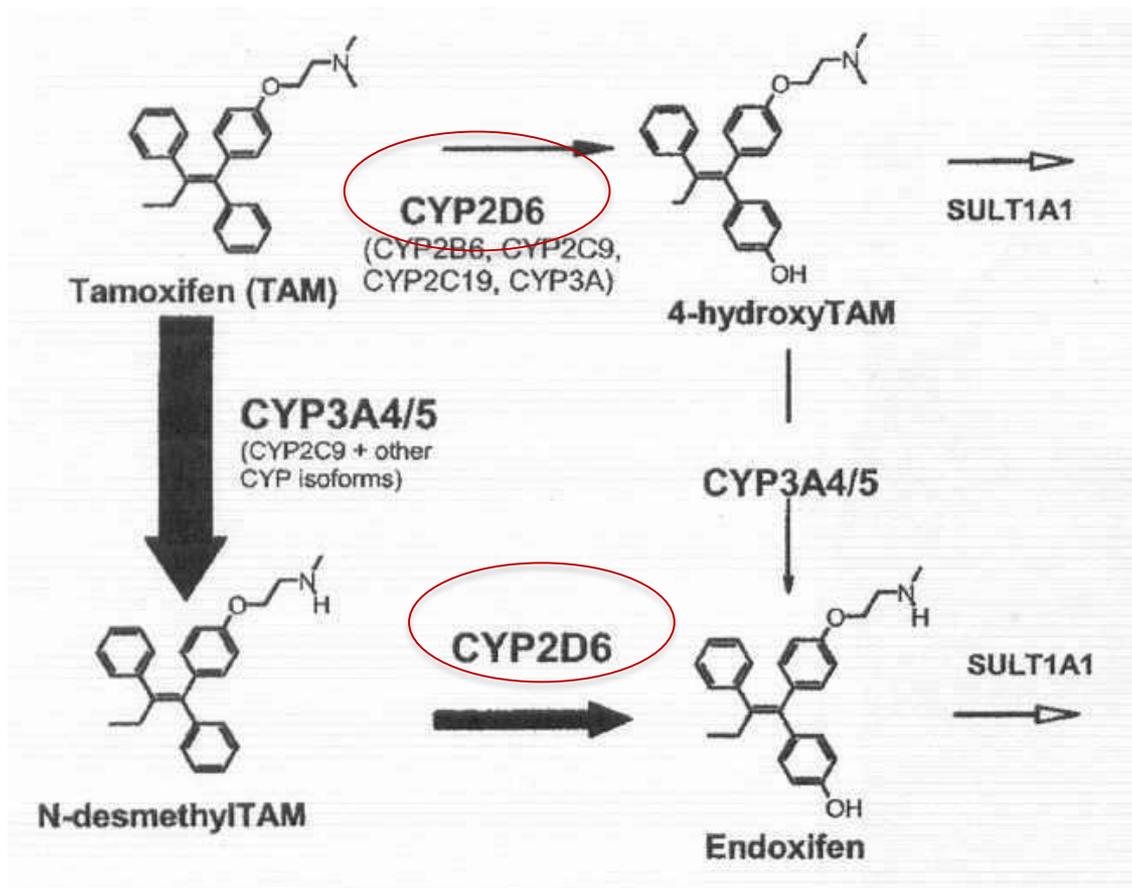
PHARMAKOKINETIK FALLVIGNETTE 3

PHARMAKOKINETIK- FALLVIGNETTE 3

Eine 68-jährige Patientin mit Mamma- Ca wird seit drei Monaten mit Tamoxifen behandelt. Aufgrund einer zunehmenden depressiven Symptomatik soll eine Behandlung mit einem Antidepressivum begonnen werden. Die Patientin erzählt ihnen in der Apotheke, dass der behandelnde Arzt ihr ein Antidepressivum zur Behandlung vorgeschlagen hat und fragt sie, was sie davon halten.

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

TAMOXIFEN METABOLISMUS



- Metabolite mit wesentlich höherer Aktivität als Tamoxifen
- Wichtigstes Enzym: CYP2D6

BMJ

RESEARCH

Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study

Catherine M Kelly, medical oncology fellow,^{3,5} David N Juurlink, division head, clinical pharmacology,^{1,2,3,4,5,7} Tara Gomes, epidemiologist,⁷ Minh Duong-Hua, analyst,⁶ Kathleen I Pritchard, professor,^{1,2,3,5} Peter C Austin, senior statistician,^{5,7} Lawrence F Paszat, senior scientist^{1,2,3,5,7}

CYP 2D6- INHIBITION

Keine CYP2D6-Inhibition	CYP2D6-Inhibition		
	stark	mittel	schwach
Mirtazapin (CYP2D6- Substrat)	Fluoxetin (bis ca. 2 Wochen nach Absetzen !)	Sertralin	Citalopram Escitalopram Venlafaxin Fluvoxamin (aber evtl. klinisch relevant)
Doxepin (CYP2D6- Substrat)	Paroxetin		Imipramin Desipramin Clomipramin Amitriptylin Nortriptylin

- Wenn möglich: Antidepressiva ohne CYP2D6-inhibierende Effekte
- Alternativ: schwache CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Venlafaxin, Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamin)
- Starke CYP2D6-Inhibitoren wie Fluoxetin, Paroxetin meiden

ARZNEIMITTEL UND THERAPIE

Geht Tamoxifen plus Paroxetin doch?

Folgen einer CYP2D6-Interaktion wahrscheinlich überbewertet

Research

Risk of mortality with concomitant use of tamoxifen and selective serotonin reuptake inhibitors: multi-database cohort study

BMJ 2016 ; 354 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i5014> (Published 30 September 2016)

Cite this as: *BMJ* 2016;354:i5014

Article

Related content

Metrics

Responses

Peer review

Macarius M Donneyong, research scientist¹, Katsiaryna Bykov, pharmacoepidemiologist^{1 2}, Pauline Bosco-Levy, collaborator¹, Yaa-Hui Dong, visiting research fellow¹, Raisa Levin, programmer collaborator¹, Joshua J Gagne, assistant professor^{1 2}

PHARMAKOKINETIK FALLVIGNETTE 4

PHARMAKOKINETIK- FALLVIGNETTE 4

Eine 51- jährige Frau nimmt wegen klimakterischer Beschwerden seit einem Jahr eine Hormonsubstitution mit Estradiol und Progesteron ein. Im Winter fühlt sie sich depressiv und beginnt eine Therapie mit Johanniskraut. Einen Monat später klagt sie über Durchbruchblutungen und Hitzewallungen. Die Stimmung hat sich auch nicht wirklich gebessert.



PHARMAKOKINETIK- FALLVIGNETTE 4

Indivina Tabl 1mg/5mg

Estradiol valerat, Medroxyprogesteron acetat



Arzneimittel-Interaktionen

• Jarsin Filmtabl 450 mg



Johanniskraut

Gruppe: Estrogene, Gestagene (Substitution) - Johanniskraut

Effekt: Verminderte Wirksamkeit der Estrogene, Gestagene: Vorsichtshalber überwachen

Auslöser: Jarsin Filmtabl 450 mg Johanniskraut (Hypericum perforatum L.)

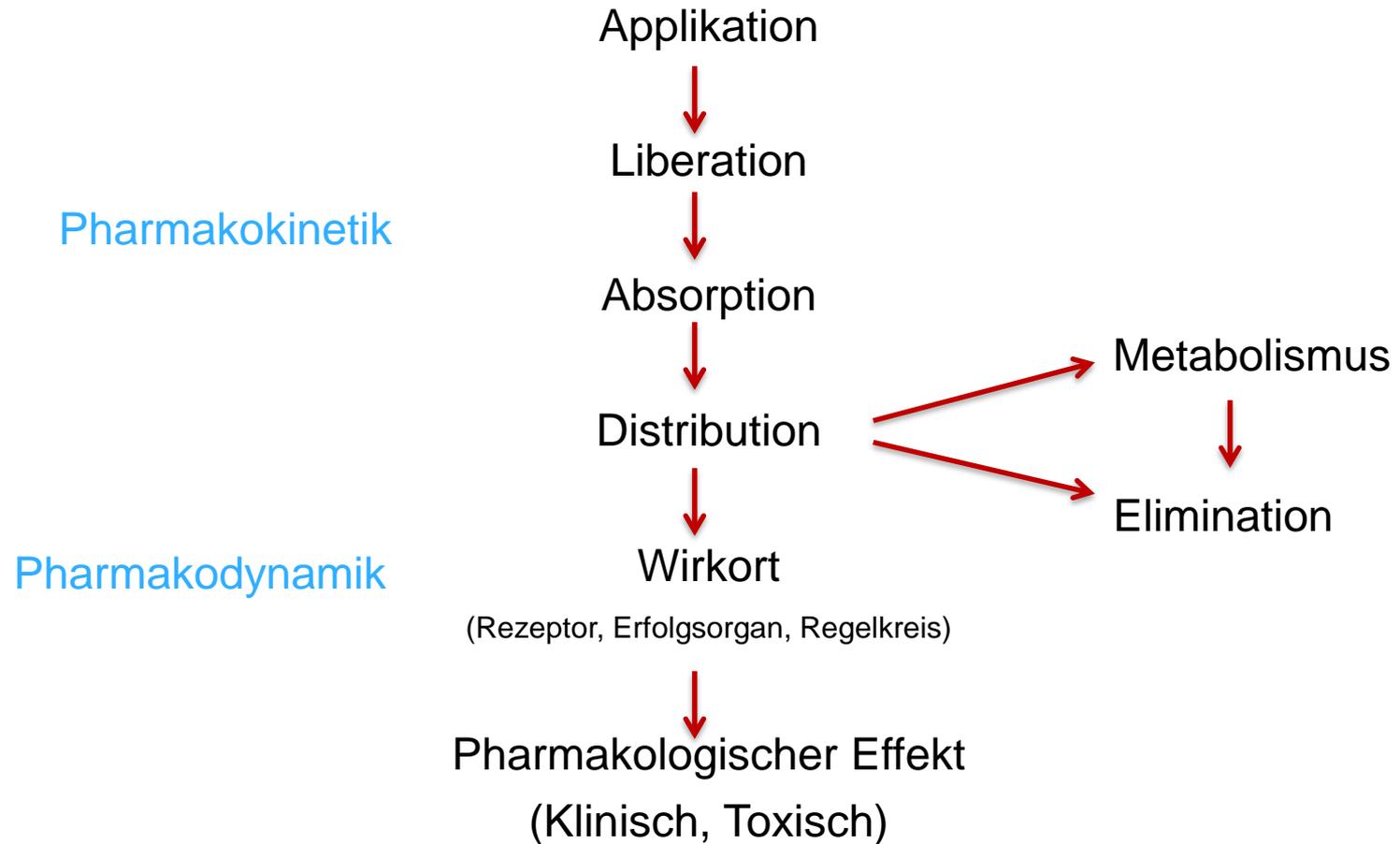
Jarsin Filmtabl 450 mg

Johanniskraut-Trockenextrakt (Auszugsmittel: Metha...



Enzyminduktoren: Der Metabolismus von Östrogenen und Gestagenen kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen beschleunigt werden, die metabolisierende Enzyme, insbesondere Cytochrom P450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören z.B. Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Efavirenz, Felbamat, Modafinil, Nevirapin, Oxacarbazepin, Phenytoin, Primidon, Rifabutin, Rifampicin und Topirammat sowie Präparate, welche Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten. Ritonavir und Nelfenavir zeigten bei gleichzeitiger Anwendung mit Steroidhormonen ebenfalls induzierende Eigenschaften, obwohl sie als starke Inhibitoren bekannt sind. Klinisch kann ein erhöhter Metabolismus der Östrogene und Gestagene zu einer verminderten Wirkung sowie zu Blutungsunregelmässigkeiten führen. Die maximale Enzyminduktion wird im Allgemeinen nach 2 bis 3 Wochen beobachtet und kann während mindestens 4 oder mehr Wochen nach dem Absetzen dieser Arzneimittel andauern.

MECHANISMEN



PHARMAKOKINETIK- LITHIUM



- Spiegelanstieg durch:
 - NSAID (Ibuprofen, Diclofenac), COXIBE
 - Diuretika (Thiazide, Furosemid)
 - ACE-Hemmer, AT-II-Rezeptorantagonisten (Sartane)
- Kombination nicht absolut kontraindiziert
 - intensiviertes Monitoring
 - prospektive Dosisanpassung

Lithium- Psychopharmakon mit geringer therapeutischer Breite

ZUSAMMENFASSUNG

- Interaktionen können vermieden werden
- Risikofaktoren:
 - Polypharmazie
 - CAVE! $i = (n^2 - n) / 2$*
 - Alter
 - Therapieumstellungen
 - Psychopharmaka und Anzahl behandelnder Ärzte
- Genetische Prädisposition kann Interaktionen verstärken
- Häufigste Mechanismen
 - Hemmung/ Induktion von Enzymen (LADME)
 - Synergistisch/ antagonistisch



OPTIMIERUNG PHARMAKOTHERAPIE + VERMEIDUNG VON INTERAKTIONEN

So wenig und so einfach wie möglich

- Indikationen immer wieder kritisch hinterfragen
- Einsatz interaktionsarmer Substanzen
- Therapeutische Breite, Bioverfügbarkeit

Einnahme genau erklären und wiederholt kontrollieren

- Polypharmazie
 - Mehrere verschreibende Ärzte ohne Absprache
 - „Medicine bag“
 - OTC Präparate
- Hinweis auf Anzeichen möglicher unerwünschter Wirkungen durch IA
- Compliance, Lebensführung, Ernährung

Kundenkarte in der Apotheke

- Dokumentation
- Interaktionskontrolle



sabine.harenberg@khz.zh.ch