39. Isnyer Fortbildungstage 14.- 15. November 2016



WENN WIRKSTOFFE IHRE BEZIEHUNGEN SPIELEN LASSEN-INTERAKTIONEN MIT PSYCHOPHARMAKA





KOMBINATIONSTHERAPIE



ARE TRANQUILIZER COMBINATIONS MORE EFFECTIVE THAN A SINGLE TRANQUILIZER?

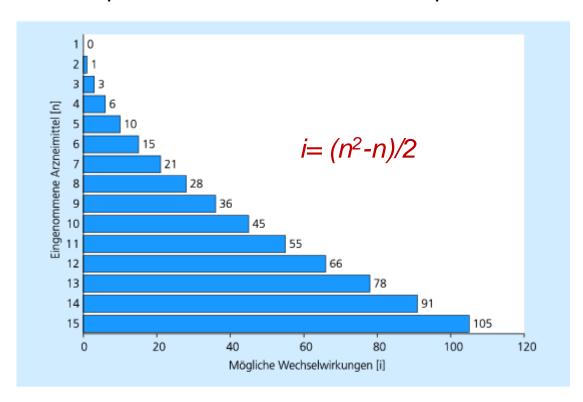
D. R. TALBOT

FAZIT:

Überlegenheit einer Kombinationsbehandlung gegenüber Monotherapie



Kombinationstherapien sind die Norm, Monotherapien die Ausnahme



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



INTERAKTIONEN- UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

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.

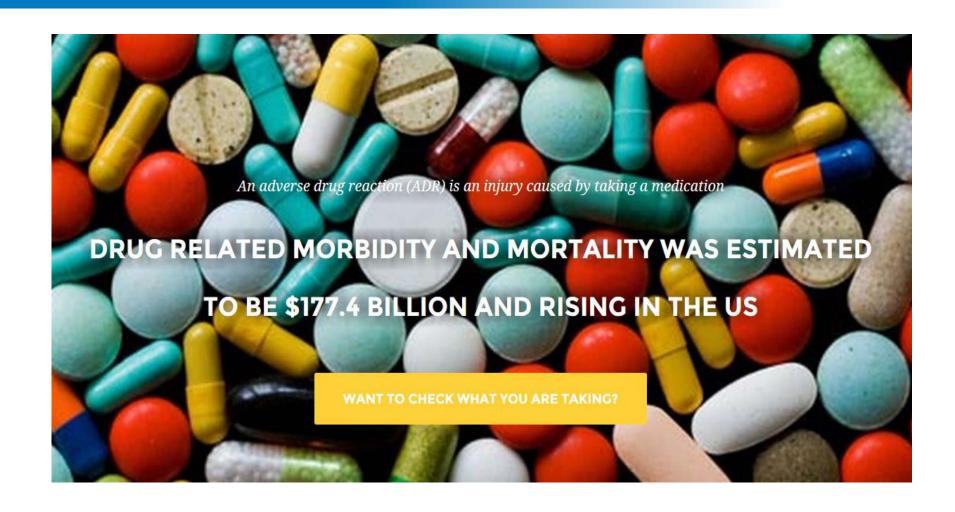
Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients

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)

- •Deutschland: > 3 % der stationären Aufnahmen in internistische Abteilungen sind auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen.
- •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 Nebenwirkung (alle Schweregrade) beobachtet.













HOHE INTERINDIVIDUELLE VARIABILITÄT

PATIENT

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



ARZNEIMITTEL

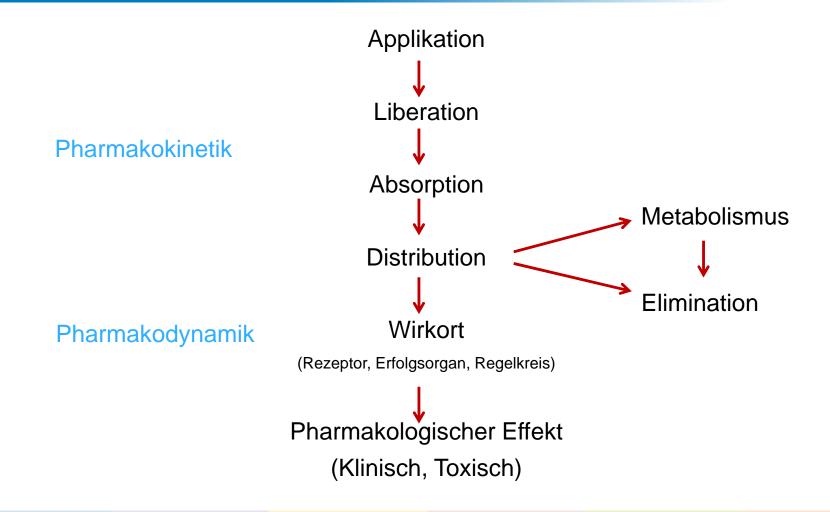
PDAG

- 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





PHARMAKODYNAMISCHE WECHSELWIRKUNGEN

Pharmakodynamik

Was macht das Arzneimittel mit dem Körper?

- Kombinierte Arzneistoffe wirken am gleichen Rezeptor, Erfolgsorgan oder Regelkreis
 - => Wirkungsverstärkung
 - => Wirkungsabschwächung



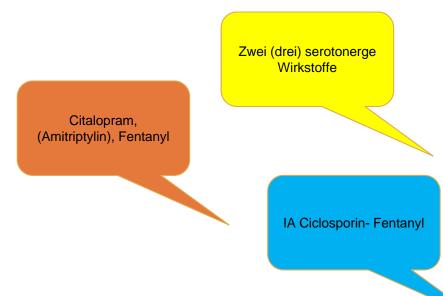
64- jähriger Patient: Pyoderma gangraenosum, chronische Depression, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus II, Hyperthyreose. Derzeit stationär zur chirurgischen Versorgung des Gangräns. Patient schwitzt, zittert, halluziniert aktuell.

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



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, Ibupropfen, Amitriptylin





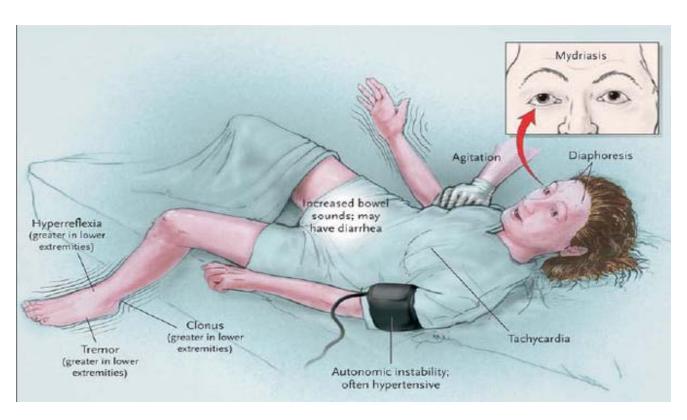
64- jähriger Patient: Pyoderma gangraenosum, chronische Depression, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus II, Hyperthyreose. Derzeit stationär zur chirurgischen Versorgung des Gangräns. Patient schwitzt, zittert, halluziniert aktuell

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

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

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



SEROTONERGE ARZNEISTOFFE UND SUBSTANZEN

Beispiele	Mechanismus
MAO- Hemmer wie Tranylcypromin, Moclobemid, Linezolid)	Hemmung des Serotoninabbaus
Valproat, Mirtazapin, Methadon; <i>Psychostimulanzien</i> (Amphetamine, Methylphenidat, Ecstasy, Cocain)	Verstärkte Serotoninfreisetzung
SSRI (Sertralin, Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Fluoxetin, Fluoxamin, Trazodon), SNRI (Venlafaxin, Duloxetin), Johanniskraut, Trizyklische AD (Clomipramin, Imipramin), 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.psychotropical.com



- 82-jährige Patientin
- Diagnosen: Demenz mit Verhaltensstörung, KHK, intermittierendes tachykardes VHF, 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



- 82-jährige Patientin
- Diagnosen: Demenz mit Verhaltensstörung, KHK, intermittierendes tachykardes VHF, akuter Atemwegsinfekt

Weitere Risiken?

Medikation:

Metoprolol 50mg1-0-0-0 *Risperdal 1mg ½-0-0-1/2*ASS 100mg 0-1-0-0 *Amiodaron 200mg 1-0-0-0 Azithromycin 500mg 0-1-0-0*

Drei Substanzen, die potentiell das QT-Intervall verlängern können



RISIKOFAKTOREN

Risikofaktoren für die Entwicklung eines arzneimittelinduzierten Long QT-Syndroms

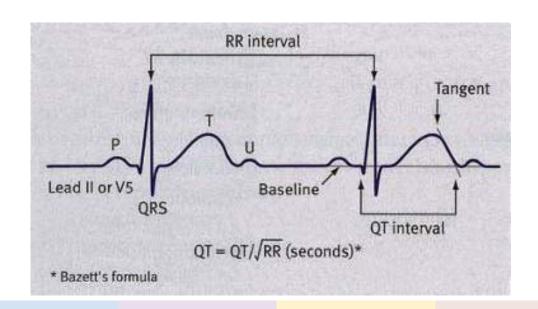
Risikofaktor	Beispiel
patientenindividuell	weibliches Geschlecht Vorliegen einer genetischen LQT-Form Verlängerung der QT-Zeit im EKG > 460 ms bei Frauen, > 440 ms bei Männern
kardiovaskuläre Erkrankung	Bradykardie, AV-Block, Herzinsuffizienz, Herzhypertrophie, Herzinfarkt
andere Erkrankungen	Niereninsuffizienz (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

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

QT-INTERVALL



- •Regelmässige EKG-Kontrollen sinnvoll
- •QT-Intervall verlängert
 - •traue der Computerinterpretation nicht
 - •keine Panik < 500 ms (keine torsade de pointes)
 - •alternative Berechnung bei HF > 85 bpm: Fridericia
 - •kontrolliere das Serum-Kalium



Normwerte QTc

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

EKG-KONTROLLEN



EMPFEHLUNGEN FÜR EKG-UNTERSUCHUNGEN BEI MEDIKATION

PDAG intern	EKG vor Therapie	EKG bei Erreichen der Zieldosis(Steady State)	EKG bei Langzeittherapie	
Phenothiazine, Thioxanthen und Butyrophenone	×	×	jährlich	
Clozapin	×	× bei rascher Aufdosierung früher	jährlich	
Sertindol	×	x und ab 16 mg	3-monatlich ◆	
übrige Antipsychotika		×	jährlich	
Trizyklische Antidepressiva	×	×	jährlich	
SSRI/Venlafaxin		×	jährlich	
Lithium	×	×	jährlich	
Carbamazepin	×		jährlich	
Antidementiva	×		jährlich	
Psychostimulantien	×		jährlich	
Methadon	×	×	jährlich ◆	

♦ zusätzliche EKG-Kontrollen zwingend (bei übrigen Medikamenten nach Ermessen):

· vor und nach Dosiserhöhungen

• bei Gabe resp. Dosiserhöhung einer Begleitmedikation, welche die QTc-Zeit verlängern kann

<u>Internet</u>: www.qtdrugs.org <u>Literatur</u>: Medikamente und verlängertes QT-Intervall (E. Delacrétaz), Schweiz Med Forum 2007; 7: 814-819 (Internet: www.medicalforum.ch)

Bei EKG-Verlaufskontrollen immer frühere EKG's mitgeben!

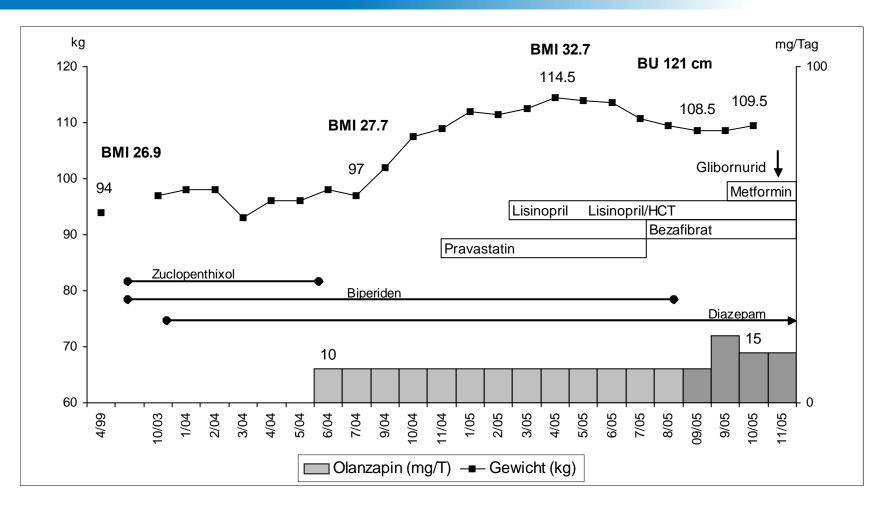
QT- VERLÄNGERNDE ARZNEISTOFFE





https://crediblemeds.org/





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

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen



GEWICHTSZUNAHME

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

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen

PDAG Psychiatrische Dienste Aargau AG

PHARMAKODYNAMIK FALLVIGNETTE 4

- •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



- •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

PDAG Psychiatrische Dienste Aarqau AG

PHARMAKODYNAMIK FALLVIGNETTE 4

- •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?

PDAG Psychiatrische Dienste Aargau AG

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

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

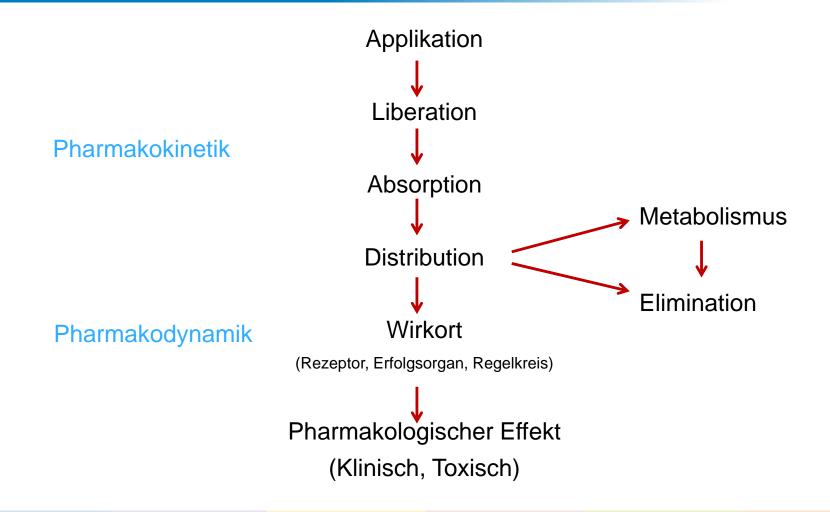


Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sich im Sinne einer pharmakodynamischen Interaktion verstärken oder abschwächen können*:

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	

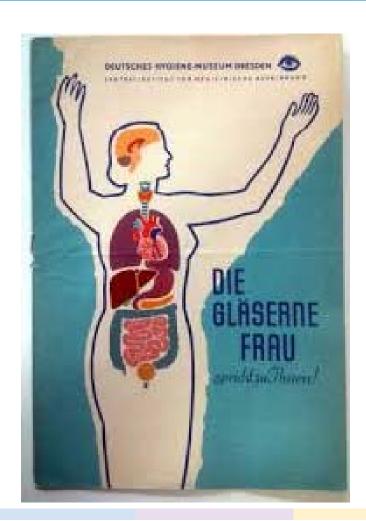


INTERAKTIONSMECHANISMEN



PHARMAKOKINETIK





Pharmakokinetik

Was macht der Körper mit dem Arzneimittel?

LIBERATION
ABSORPTION
DISTRIBUTION
METABOLISM
EXCRETION

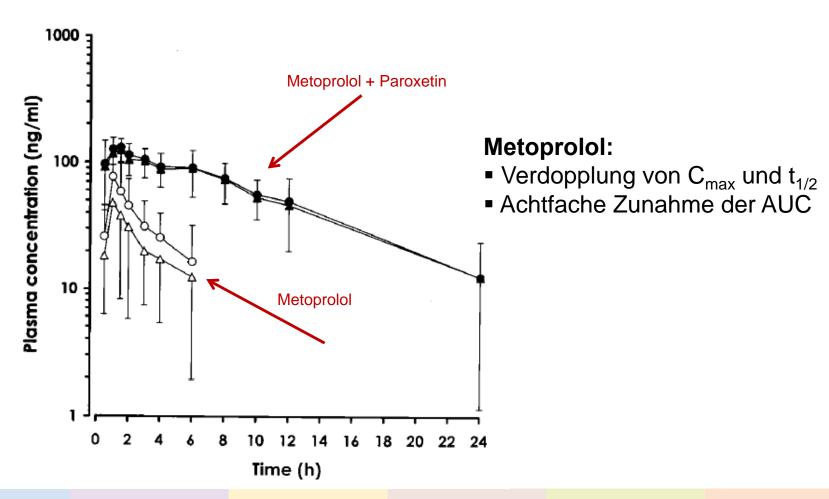


PHARMAKOKINETIK- FALLVIGNETTE 1

Eine Patientin bekommt vom Hausarzt wegen Bluthochdrucks und Palpitationen seit längerer Zeit den Betablocker Metoprolol verordnet. Der Psychiater verschreibt ihr aufgrund ängstlich- depressiver Symptomatik Paroxetin. 14 Tage später wird die Patientin mit Müdigkeit, Schwindel und Kreislaufinstabilität wieder beim Hausarzt vorstellig: Blutdruck 90/45mm Hg und Puls 50/ min

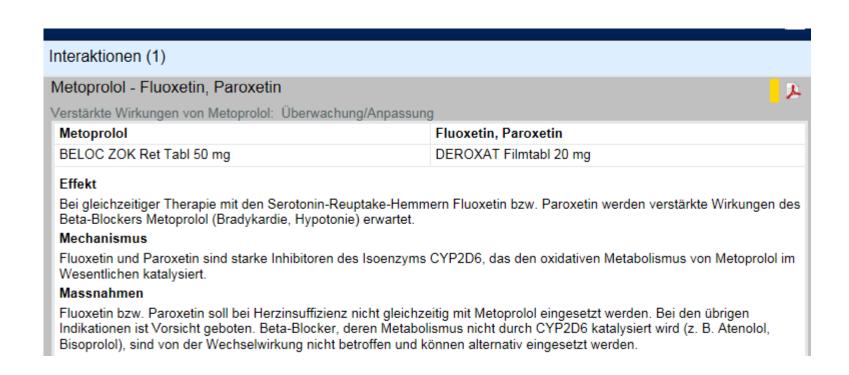


PHARMAKOKINETIK- FALLVIGNETTE 1





INTERAKTIONSCHECK FALLVIGNETTE 1





OXIDATIVE METABOLISIERUNG VON ARZNEISTOFFEN

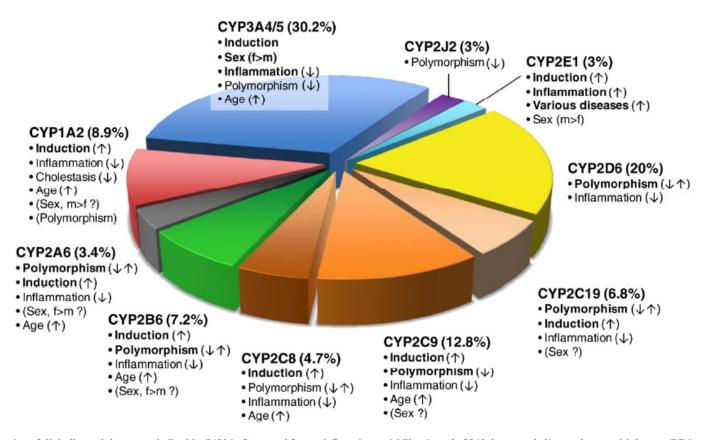


Fig. 1. Fraction of clinically used drugs metabolized by P450 isoforms and factors influencing variability. A total of 248 drug metabolism pathways with known CYP involvement (Table 3; chemicals and endogenous substrates excluded) were analyzed. Each metabolic pathway was only counted once for the major 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.

Zanger Um, Schwab M 2013: Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation.



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
 - o Spiegelanstieg



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.





- Nikotin hat keinen relevanten Einfluss auf die Enzymfunktion, sondern die im Tabak vorhandenen Teerpartikel.
- 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 cessaltion 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 clanzapine 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.

PDAG Psychiatrische Dienste Aarqau AG

LIFESTYLE- ERNÄHRUNG





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	Acetylsalicyclic acid		
CNS agents						
Alfentanii (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		
Quetlapine	Very low	Dizziness, somnolence	High	Haloperidol, risperidone, olanzapine		
Triazolam	Intermediate	Sedation	Intermediate	Alprazolam, Iorazepam		
Ziprasidone	Intermediate	Torsade de pointes	High	Haloperidol, risperidone olanzapine		





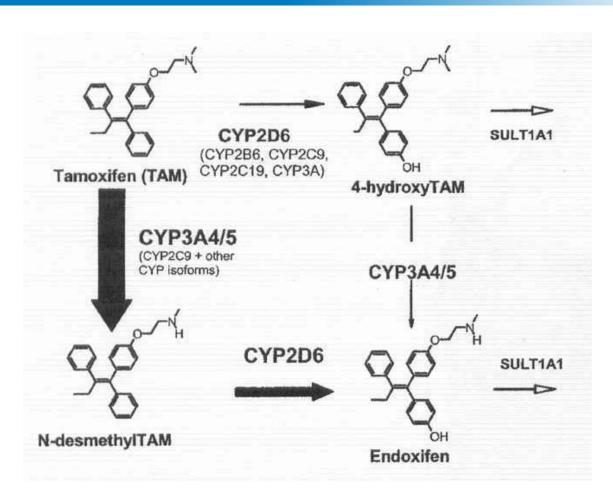
Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?



Eine 68jährige Patientin mit Mamma- Ca wird seit drei Monaten mit Tamoxifen behandelt. Aufgrund einer zunehmenden depressiven Symptomatik soll eine Behandlung mit einem Antidepressivum begonnen werden. Der behandelnde Arzt denkt über Citalopram oder ein anderes SSRI nach, die Patientin eher über ein pflanzliches Präparat.

PDAG Psychiatrische Dienste Aargau AG

TAMOXIFEN METABOLISMUS



Metabolite mit wesentlich höherer Aktivität als Tamoxifen Wichtigstes Enzym: CYP2D6



CYP 2D6- INHIBITION

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





RESEARCH

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

Catherine M Kelly, medical oncology fellow ,¹⁵ David N Juurlink, division head, clinical pharmacology, ^{12,3,6,5,7} Tara Gomes, epidemiologist, ⁷ Minh Duong-Hua, analyst, ⁶ Kathleen I Pritchard, professor, ^{12,3,5} Peter C Austin, senior statistician, ^{5,7} Lawrence F Paszat, senior scientist^{1,2,3,5,7}

Wenn Wirkstoffe ihre Beziehungen spielen lassen



JOHANNISKRAUT als PFLANZLICHE ALTERNATIVE?

Tab. 2: Substrate der CYP-Enzyme, die von Johanniskrautextrakten induziert werden

CYP2C19

Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Clopidogrel, Diazepam, Imipramin, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol, Phenytoin, Primidon, Progesteron, Propranolol, Rabeprazol

CYP2C9

Amitriptylin, Fluoxetin, Fluoxetin, Glibenclamid, Glimepirid, Ibuprofen, Irbesartan, Losartan, Meloxicam, Piroxicam, Tamoxifen, Torasemid

CYP3A4

Alprazolam, Amlodipin, Aripiprazol, Astemizol, Atorvastatin, Cerivastatin, Chlorpheniramin, Clarithromycin, Ciclosporin, Diazepam, Diltiazem, Domperidon, Eplerenon, Estradiol, Felodipin, Fentanyl, Finasterid, Haloperidol, Hydrocortison, Indinavir, Lercanidipin, Lovastatin, Methadon, Midazolam, Nateglinid, Nifedipin, Nitrendipin, Nelfinavir, Ondansetron, Progesteron, Quetiapin, Risperidon, Salmeterol, Saquinavir, Sildenafil, Simvastatin, Sitonavir, Tacrolimus, Tamoxifen, Terfenadin, Trazodon, Triazolam, Verapamil, Ziprasidon uvm.



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 beklagt sie Durchbruchblutungen und Hitzewallungen. Die Stimmung hat sich auch nicht wirklich gebessert.







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 Topiramat 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.

PDAG Psychiatrische Dienste Aargau AG

PHARMAKOKINETIK- LITHIUM



- Interaktion renal, Spiegelanstieg durch:
 - o NSAR (Ibuprofen, Diclofenac), Coxibe
 - Diuretika (Thiazide, Furosemid)
 - ACE-Hemmer, AT-II-Rezeptorantagonisten (Sartane)
- Kombination nicht absolut kontraindiziert
 - o intensiviertes Monitoring
 - o Dosierung am Blutspiegel orientieren

CAVE! Geringe therapeutische Breite



ZUSAMMENFASSUNG

- Die meisten 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





VERMEIDUNG VON INTERAKTIONEN

PRAKTISCHE TIPS

So wenig und so einfach wie möglich

- o Indikationen immer wieder kritisch hinterfragen
- Einsatz interaktionsarmer Substanzen
- Einsatz gut bekannter Substanzen

Einnahme genau erklären und wiederholt kontrollieren

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

Kundenkarte in der Apotheke

- Dokumentation
- Interaktionskontrolle

