

Therapeutische Risiken bei Psychopharmaka

PD Dr. Christian Lange-Asschenfeldt
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Heinrich-Heine-Universität
LVR-Klinikum Düsseldorf
christian.lange-asschenfeldt@lvr.de

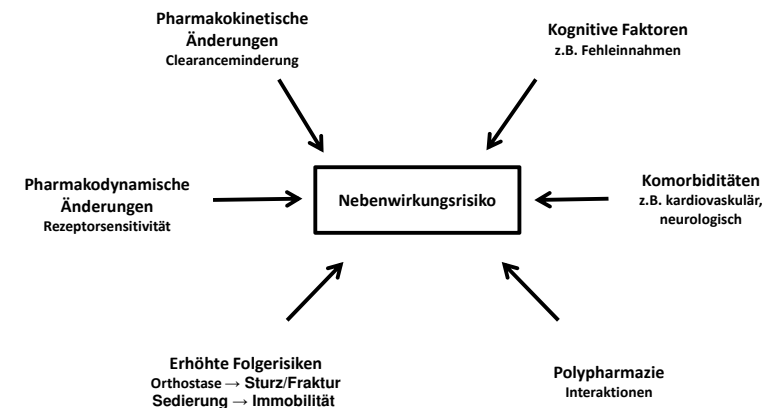
Therapeutische Risiken bei Psychopharmaka

- Alter
- Kardiovaskuläre Risiken
- Leber- und Nierenfunktionseinschränkung
- Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus
- Hyponatriämie
- Interaktionen

Therapeutische Risiken bei Psychopharmaka

- Alter
- Kardiovaskuläre Risiken
- Leber- und Nierenfunktionseinschränkung
- Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus
- Hyponatriämie
- Interaktionen

Faktoren für erhöhtes Nebenwirkungsrisiko im Alter



Pharmakokinetische Änderungen im Alter

Resorption

verzögerte Magenentleerung
erhöhte Transitzeit im Dünndarm
verminderte aktive Resorption
→ Resorptionsverzögerung

Elimination

Abnahme funktioneller Glomeruli
geringer renaler Blutfluss
verminderte GFR
→ höhere Plasmaspiegel
→ höhere Toxizität

Distribution

erhöhter Anteil an Körperfett
verminderte Albuminbereitstellung
→ zunehmendes Verteilungsvolumen
lipophiler Substanzen
→ geringere Plasmaproteinbindung,
höhere Plasmaspiegel

Metabolismus

Phase-I-Metabolismus reduziert:
CYP1A2, CYP2C19 stark
CYP3A4, CYP2C9 leicht
(CYP2D6 unverändert)
→ höhere Plasmaspiegel
→ höhere Toxizität

Pharmakokinetische Änderungen im Alter

Resorption

verzögerte Magenentleerung
erhöhte Transitzeit im Dünndarm
verminderte aktive Resorption
→ Resorptionsverzögerung

Elimination

Abnahme funktioneller Glomeruli
geringer renaler Blutfluss
verminderte GFR
→ höhere Plasmaspiegel
→ höhere Toxizität

„Start low and go slow!“

Distribution

erhöhter Anteil an Körperfett
verminderte Albuminbereitstellung
→ zunehmendes Verteilungsvolumen
lipophiler Substanzen
→ geringere Plasmaproteinbindung,
höhere Plasmaspiegel

Metabolismus

Phase-I-Metabolismus reduziert:
CYP1A2, CYP2C19 stark
CYP3A4, CYP2C9 leicht
(CYP2D6 unverändert)
→ höhere Plasmaspiegel
→ höhere Toxizität

Pharmakodynamische Änderungen im Alter

ZNS-Transmitter	Veränderung
Dopaminerges System (D)	• erhöhte Suszeptibilität für extrapyramidalmotorische Störungen bzw. Spätdyskinesien bei D ₂ -Antagonisten
Serotonerges System (5-HT)	• erhöhte Disposition für Nebenwirkungen: Unruhe, Agitation, Inappetenz, GI, sexuelle Dysfunktion
Cholinerges System (mACh)	• erhöhte Empfindlichkeit für periphere Nebenwirkungen (Harnverhalt, Obstipation, Mundtrockenheit) • erhöhte Neigung zu zentralen Nebenwirkungen (Agitation, Verwirrtheit, Delir)
Noradrenerges System	• Erhöhte Neigung zu orthostatischen Regulationsstörungen
GABA	• stärkere Sedierung • gelegentlich paradoxe Wirkung (Unruhe)

Pharmakodynamische Änderungen im Alter

ZNS-Transmitter	Veränderung
Dopaminerges System (D)	• erhöhte Suszeptibilität für extrapyramidalmotorische Störungen bzw. Spätdyskinesien bei D ₂ -Antagonisten
Serotonerges System (5-HT)	• erhöhte Disposition für Nebenwirkungen: Unruhe, Agitation, Inappetenz, GI, sexuelle Dysfunktion
Cholinerges System (mACh)	• erhöhte Empfindlichkeit für periphere Nebenwirkungen (Harnverhalt, Obstipation, Mundtrockenheit) • erhöhte Neigung zu zentralen Nebenwirkungen (Agitation, Verwirrtheit, Delir)
Noradrenerges System	• Erhöhte Neigung zu orthostatischen Regulationsstörungen
GABA	• stärkere Sedierung • gelegentlich paradoxe Wirkung (Unruhe)

Psychopharmaka: Priscus-Liste

1) Antidepressiva

	UAW	Alternativen
Klassische Antidepressiva Amitriptylin Doxepin Imipramin Clomipramin Maprotilin Trimipramin	<ul style="list-style-type: none"> periphere anticholinerge UAW (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, kardiale Arrhythmien) zentrale anticholinerge UAW (Benommenheit, innere Unruhe, Verwirrheitszustände und andere delirante Syndrome) kognitive Defizite erhöhtes Sturzrisiko 	<ul style="list-style-type: none"> SSRI (z. B. Sertralin, Citalopram, max. 20 mg, cave: Natriumspiegel kontrollieren) Mirtazapin nichtmedikamentöse Therapien (ggf. verhaltenstherapeutische Verfahren)
SSRI Fluoxetin	<ul style="list-style-type: none"> Zentralnervöse UAW (Übelkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Verwirrtheit) Hyponatriämie 	<ul style="list-style-type: none"> andere SSRI (z. B. Sertralin, Citalopram, max. 20 mg, cave: Natriumspiegel kontrollieren) Trazodon Mirtazapin nichtmedikamentöse Therapien (z. B. verhaltenstherapeutische Verfahren)
MAO-Hemmer Tranylcypromin*	<ul style="list-style-type: none"> irreversibler MAO-Hemmer: Blutdruckkrisen, Himblutungen maligne Hyperthermie 	<ul style="list-style-type: none"> SSRI (außer Fluoxetin) nichtmedikamentöse Therapien (z. B. verhaltenstherapeutische Verfahren)

www.priscus.net
Kurzfassung

Psychopharmaka: Priscus-Liste

2) Antipsychotika

	UAW	Alternativen
Klassische Neuroleptika Thioridazin Fluphenazin Levomepromazin Perphenazin Haloperidol* (> 2 mg)	<ul style="list-style-type: none"> anticholinerge und extrapyramidale UAW (Spätdyskinesien) Parkinsonismus Hypotonien Sedierung Sturzgefahr erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit Demenz 	<ul style="list-style-type: none"> atypische Neuroleptika (z. B. Risperidon) mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil Melperon Pipamperon Haloperidol: bei akuter Psychose ist eine Kurzzeitanwendung (< 3 Tage) in hoher Dosis mitunter nicht zu vermeiden
Atypische Neuroleptika Olanzapin (> 10 mg) Clozapin	<ul style="list-style-type: none"> s. Thioridazin weniger extrapyramidale UAW Clozapin: erhöhtes Agranulozytose und Myokarditis-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> s. Thioridazin

www.priscus.net
Kurzfassung

Psychopharmaka: Priscus-Liste

3) Sedativa / Hypnotika

	UAW	Alternativen
Kurz- und mittellang wirksame Benzodiazepine Alprazolam Temazepam Triazolam Lorazepam (> 2 mg/d) Oxazepam (> 60 mg/d) Lometazepam (> 0,5 mg/d) Brotizolam* (> 0,125 mg/d)	<ul style="list-style-type: none"> s. langwirksame Benzodiazepine 	<ul style="list-style-type: none"> Baldrian sedierende Antidepressiva (Trazodon, Mianserin, Mirtazapin) Zolpidem (≤ 5 mg/d) Opipramol niederpotente Neuroleptika (Melperon, Pipamperon) nichtmedikamentöse Therapie der Schlafstörungen (Schlafhygiene)
Z-Substanzen Zolpidem (> 5 mg/d) Zopiclon (> 3,75 mg/d) Zaleplon* (> 5 mg/d)	<ul style="list-style-type: none"> Sturzgefahr, erhöhtes Hüftfraktur-Risiko verzögertes Reaktionsvermögen psychiatrische Reaktionen (auch paradox: z. B. Unruhe, Reizbarkeit, Halluzinationen, Psychose) kognitive Funktionseinschränkungen 	<ul style="list-style-type: none"> s. kurz- und mittellang wirksame Benzodiazepine

www.priscus.net
Kurzfassung

Therapeutische Risiken bei Psychopharmaka

- Alter
- Kardiovaskuläre Risiken
- Leber- und Nierenfunktionseinschränkung
- Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus
- Hyponatriämie
- Interaktionen

Anticholinerge Effekte

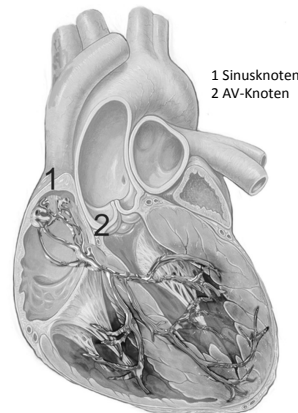
- Blockade von M1-muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (M1-mAChR)
- Reduktion der (protektiven) parasympathischen (vagalen) Funktion mit:
 - Erhöhung der Herzfrequenz
→ myokardialer O2-Bedarf ↑
 - Abnahme der Herzfrequenzvariabilität („Frequenzstarre“)
- hauptsächlich Trizyklika
 - Antidepressiva: z.B. Amitriptylin, Doxepin, Imipramin
 - Antipsychotika: z.B. Promethazin, Levomepromazin, Clozapin!

Antiadrenerge Effekte

- Blockade von Antagonismus an α_1 -Adrenozeptoren der glatten Gefäßmuskulatur
- Vasodilatation an peripheren Widerstandsgefäßen mit:
 - RR-Abfall mit Reflextachykardie
 - orthostatische Dysregulation (Synkopen, Stürze)
- Trizyklika (Antidepressiva, Antipsychotika)
- sonst. Antipsychotika: Quetiapin > Risperidon
- sonst. Antidepressiva: Mirtazapin, Tranylcypromin
- besondere Risikogruppe: Pat. mit Herzinsuffizienz

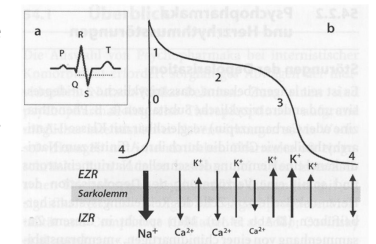
Kardiovaskuläre Risikoaspekte: Depolarisationsstörungen

- Natriumkanalblockade im Reizleitungssystem (chinidinartig)
- „Membranstabilisation“ → Verzögerungen der Erregungsleitung (Depolarisation) mit:
 - AV- / Schenkelblockbildern
 - proarrhythmisch: Neigung zu ventrikulären Arrhythmien
- Substanzen: v. a. trizyklische Substanzen (Antidepressiva und Antipsychotika)
- besondere Risikogruppe:
 - Pat. mit vorbestehenden EKG-Blockbildern
 - KHK-Pat. (ischämische Vorschädigung des Myokards)



Kardiovaskuläre Risikoaspekte: QTc-Verlängerung

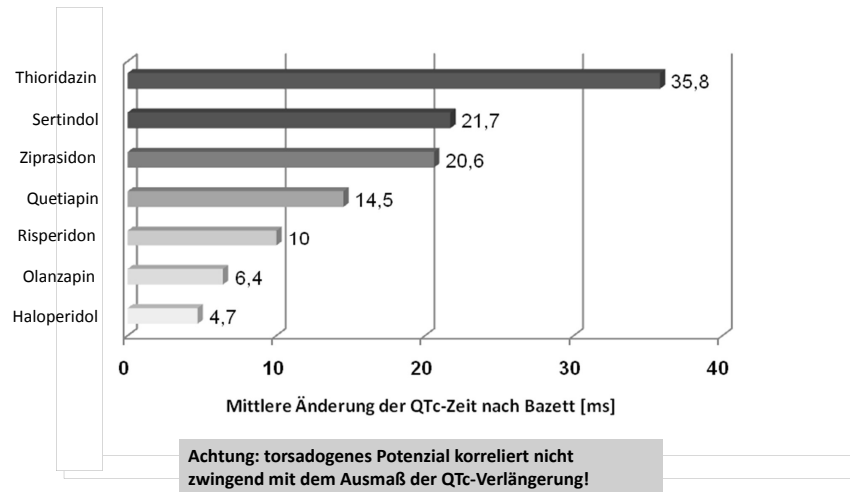
- Kaliumkanalblockade (auswärtsgerichtete Repolarisationsströme ΣI_{Kr})
- Verlängerung der Aktionspotenzial-dauer, erhöhte Vulnerabilität ggü. kreisenden Erregungen mit
 - proarrhythmischer Wirkung, v.a.:
 - Torsade-de-pointes (TdP) = ventrikuläre Arrhythmien
- Substanzen: sehr vielfältig, prinzipiell immer möglich, v.a.: SSRI, TZA, Antipsychotika
 - Rote-Hand-Briefe: Citalopram, Escitalopram



Lange-Asschenfeldt & Stalla, in: Gründer, Benkert Handbuch der Psychopharmakotherapie 2.A. 2012



QTc-Verlängerung: Antipsychotika Daten aus Zulassungsstudien



Risikofaktoren für QTc-Zeit-Verlängerung

Epidemiologisch	– Alter – weibliches Geschlecht (längere QTc-Zeit)
Anamnestisch	– Bradykardie – koronare Herzerkrankung – Herzinsuffizienz – Leber-/Niereninsuffizienz – Slow-metabolizer-Status – (Fam.) SSRI, (Fam.) D3, Agonisten – (Fam.) Atemmaske mit Arrhythmien/ unklaren Synkopen – (Familien-)Anamnese mit Long-QT-Syndrom
iatrogen	– anticholinerge Begleitmedikation, – andere QTc-verlängernde Substanzen als – Begleitmedikation, – Komedikation mit Inhibitoren relevanter CYP-450-Enzymsysteme (z. B. 3A3/4, 2D6)

Cave: SSRI v.a. Citalopram, Escitalopram

Lange-Asschenfeldt, J Kardiol 2010

Studien (RCT) zu Antidepressiva bei Herzerkrankungen

- SADHART: **Sertralin** verträglich und wirksam (schwere Depression) auch bei instabiler/akuter KHK (Glassman et al. JAMA 2002, Glassman et al. Arch Gen Psychiatry 2009)
- CREATE: **Citalopram** bei stabiler KHK wirksam, sicher und verträglich (Lespérance et al. JAMA 2007)
- MIND-IT: **Mirtazapin** und **Citalopram** bei post-Myokardinfarkt sicher und verträglich, jedoch nicht effektiver als Placebo (van Melle et al. Br J Psychiatry 2007)
- COPES (gemeindebasiert): Besserung von kardialer Prognose und Behandlungssicherheit unter antidepressiver Therapie (Davidson et al. Arch Intern Med 2010)

Therapeutische Risiken bei Psychopharmaka

- **Alter**
- **Kardiovaskuläre Risiken**
- **Leber- und Nierenfunktionseinschränkung**
- **Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus**
- **Hyponatriämie**
- **Interaktionen**

Risikoeinschätzung von Psychopharmaka bei Leberinsuffizienz

Indikationsgruppe	geringes Risiko	mäßiges Risiko	erhöhtes Risiko
Antidepressiva	-	Duloxetin, Moclobemid, SSRI, Mirtazapin, Trazodon, Venlafaxin	(Agomelatin), Tranylcypromin, TZA
Antipsychotika	Amisulprid, Sulpirid	Aripiprazol, Butyrophenone , Chlorprothixen, Flupentixol, Fluspirilen, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon, Zuclopenthixol	Clozapin, Phenothiazine (z.B. Chlorpromazin)
Anxiolytika	kurz wirksame BZD (z.B. Lorazepam, Oxazepam), Pregabalin	lang wirksame BZD (z.B. Diazepam), „Z-Substanzen“	-
Stimmungsstabilisierer	Lithium	Lamotrigin	Carbamazepin, Valproat

modifiziert nach: Lange-Asschenfeldt, in: Benkert & Hippus
Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, Springer 2013

Psychopharmaka bei Leberinsuffizienz: Grundregeln

- Bestimmung der Leberenzyme vor Therapiebeginn und individuell angepasst engmaschig im Therapieverlauf (Transaminasen, Bilirubin, ggf. Lebersyntheseparameter)
- Dosisreduktion (initiale und Erhaltungsdosis) je nach Ausmaß auf 50 bis 30 %
- Möglichkeiten zu Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) nutzen
- Patientenaufklärung über klinische Zeichen einer hepatischen Dekompensation (Ikterus, Oberbauchschmerz, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit etc.)
- Besonderes Augenmerk auf Arzneimittelinteraktionen



Risikoeinschätzung von Psychopharmaka bei Niereninsuffizienz

Indikationsgruppe	geringes Risiko	mäßiges Risiko	erhöhtes Risiko
Antidepressiva	Agomelatin, Moclobemid, SSRI, TZA	Duloxetin, Mirtazapin, Tranylcypromin, Trazodon, Venlafaxin	-
Antipsychotika	Butyrophenone , Olanzapin, Quetiapin	Aripiprazol, Chlorprothixen, Flupentixol, Fluspirilen, Phenothiazine , Risperidon, Ziprasidon, Zuclopenthixol	Amisulprid, Clozapin, Sulpirid
Anxiolytika	Chlordiazepoxid, Lorazepam, „Z-Substanzen“	sonstige BZD (z.B. Diazepam)	Alprazolam, Dikaliumclorazepat, Pregabalin, Oxazepam
Stimmungsstabilisierer	Valproat	Carbamazepin, Lamotrigin, Oxcarbazepin	Lithium

modifiziert nach: Lange-Asschenfeldt, in: Benkert & Hippus
Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, Springer 2013

Psychopharmaka bei Niereninsuffizienz: Grundregeln

- Dosisanpassung (Reduktion) initial und in der Erhaltungstherapie je nach Schweregrad um 30-50%
- Bei höhergradiger Niereninsuffizienz auch Dosisreduktion bei vorwiegend hepatisch (biliär) eliminierten Substanzen, da Plasmaeiweißbindung ↓ (Urämie: pH ↓) !!
- Regelmäßiges labordiagnostisches Verlaufsmonitoring (Retentionswerte, Serumelektrolyte)
- Möglichst Monotherapie, um Risiken zu reduzieren und Therapie übersichtlich zu halten
- Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) zur Steuerung empfehlenswert (Plasmaspiegelbestimmung des Psychopharmakons)



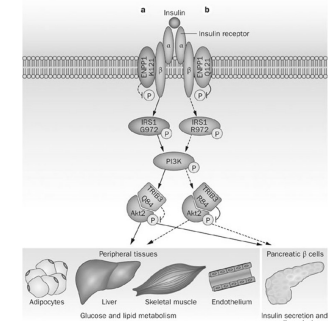
Therapeutische Risiken bei Psychopharmaka

- Alter
- Kardiovaskuläre Risiken
- Leber- und Nierenfunktionseinschränkung
- Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus
- Hyponatriämie
- Interaktionen

Diabetesrisiko unter AD-Langzeittherapie: MECHANISMEN

Diabetesinduktion

- **indirekt:** Gewichtszunahme über **Appetitsteigerung (H1- und/oder 5-HT2-Antagonismus)**
→ Trizyklika, Mirtazapin
- **indirekt: Aktivierung des Transkriptionsfaktors SREBP:**
Lipogeneseförderung → Trizyklika
- **Antagonismus an Insulinrezeptoren (IRS-1)**
→ Paroxetin, Sertralin
- **TNF- α -Erhöhung:** Induktion von Insulinresistenz
→ Mirtazapin
- **Herabregulation β -adrenerger Signalwege**
(Adrenozeptoren) → Tri-/Tetrazyklika (Desipramin)



Diabetesprotektion

- **verringerte Expression von Neuropeptid Y**
(indirekt Appetitminderung) → Fluoxetin
- allgemeine **Antriebssteigerung** mit Anstieg des Bewegungsausmaßes durch AD-Therapie
→ potenziell alle AD

Ress et al., Wien Med Wochenschr 2011

Gewichtszunahme unter Antipsychotika



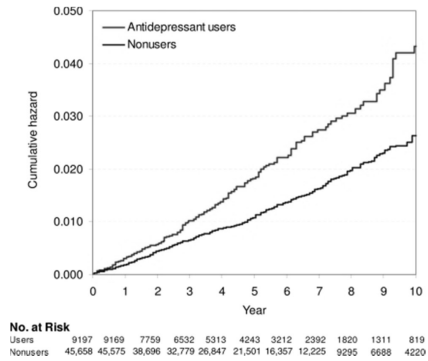
nach G. Gründer, in: Gründer, Benkert (Hrsg.):
Handbuch der Psychopharmakotherapie 2. Aufl. 2012

Gewichtszunahme unter Antidepressiva

Gewichtsreduktion	Gewichtsneutralität / leichte Änderung	ausgeprägte Gewichtszunahme
Bupropion (Elontril [®])	Agomelatin (Valdoxan [®])	Amitriptylin (Saroten [®])
	Fluoxetin (Fluctin [®])	Mirtazapin (Remergil [®])
	Sertralin (Zoloft [®])	Paroxetin (Seroxat [®])
	Citalopram (Cipramil [®])	
	Escitalopram Cipralex [®])	
	Duloxetin (Cymbalta [®])	

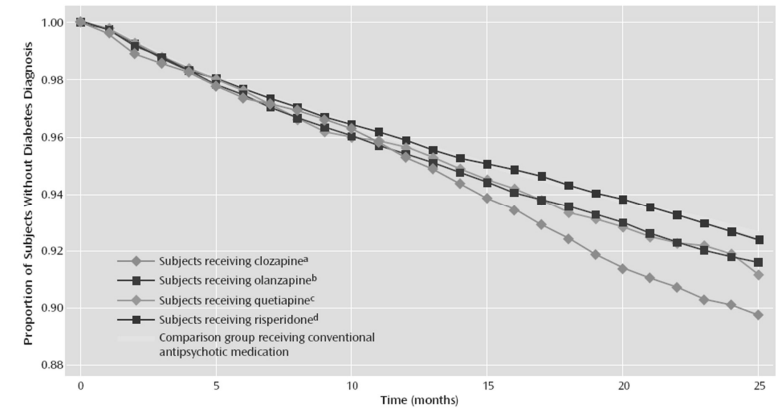
Cordes, Lange-Asschenfeldt et al., Internist 2012
Serretti et al., J Clin Psychiatry 2010

Diabetesrisiko unter AD- Langzeittherapie: EPIDEMIOLOGIE



Kivimäki et al., Diabetes Care 2010

Psychopharmaka-induziertes MS Diabetes-Inzidenz unter Atypika



Leslie & Rosenheck, Am J Psychiatry 2004

Therapeutische Risiken bei Psychopharmaka

- Alter
- Kardiovaskuläre Risiken
- Leber- und Nierenfunktionseinschränkung
- Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus
- Hyponatriämie
- Interaktionen

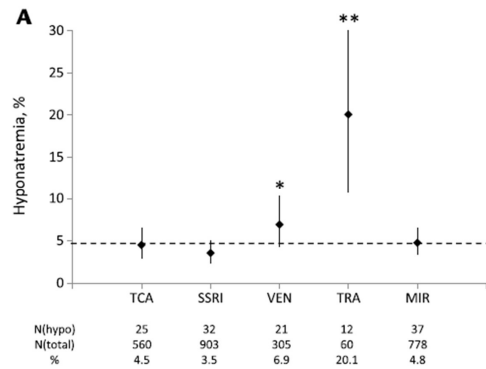


Hyponatriämie durch Medikamente: unterschiedliche Mechanismen



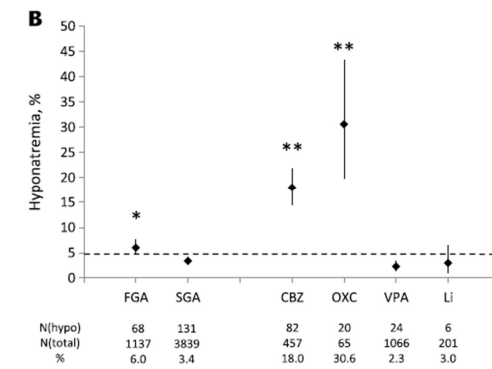
Substanz	Mechanismus (peripher / zentral)
Saluretika	Reduktion der Na-Rückresorption im absteigenden Teil der Henle-Schleife > „Salzverlust“
ACE-Hemmer	Inaktivierung des RAA-Systems > sekundärer Hypoaldosteronismus > reduzierte Na-Resorption am distalen Tubulus
Carbamazepin	Erhöhung der ADH-Sensitivität der distalen Tubuluszelle > Verminderung der renalen Wasserausscheidung > Verdünnungshyponatriämie
Antidepressiva (SSRI, SNRI, TZA)	? > Stimulierung der (hypophysären) ADH-Sekretion
Opiate (Morphin)	Aktivierung spezifischer Rezeptoren > vermehrte ADH-Freisetzung
Nikotin	Zentrale Stimulation der ADH-Sekretion
Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)	Prostaglandinsynthesehemmung > Zentrale Stimulation der ADH-Sekretion

Psychopharmaka-induzierte Hyponatriämie: Antidepressiva



Lange-Asschenfeldt, Kojda et al. 2013

Psychopharmaka-induzierte Hyponatriämie: Antipsychotika und Phasenprophylaktika



Lange-Asschenfeldt, Kojda et al. 2013

Therapeutische Risiken bei Psychopharmaka

- Alter
- Kardiovaskuläre Risiken
- Leber- und Nierenfunktionseinschränkung
- Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus
- Hyponatriämie
- Interaktionen

Fallbeispiel

- Patient: männlich, 61 Jahre, mittelgradige depressive Episode
- st. 3 Wochen Johanniskraut/Hypericum (Jarsin® 3 x 300 µg/d) Selbstmedikation
- Anamnese: orthotope Herztransplantation vor 11 Monaten (wegen DCM) bisher komplikationsloser Verlauf (ISHT-Grading 0 bis 1A)
- weitere aktuelle Medikation:
 - Azathioprin 100 mg/d
 - Ciclosporin A 250 mg/d
 - Decortin H 7,5 mg/d
- stationäre Aufnahme wegen
 - extremer Abgeschlagenheit und Müdigkeit
 - kein Fieber
 - kein Infektionsnachweis

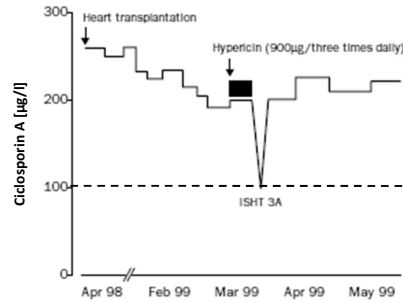


Ruschitzka et al., Lancet 2000

CYP-Induktion

Beispiel Johanniskraut

- Transplantatabstoßung ISHT-Grad 3 A !
- CsA-Spiegel 95 µg/l (Normbereich 100-400 µg/l)



Ruschitzka et al., *Lancet* 2000

CYP-INDUKTION

BEISPIEL JOHANNISKRAUT

REVIEW ARTICLE

St John's Wort Supplements Endanger the Success of Organ Transplantation

E. Ernst, MD, PhD, FRCP (Edin)

Arch Surg. 2002;137:316-319

- Turton-Weeks SM, Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz SR. St John's wort: a hidden risk for transplant patients. *Prog Transplant.* 2001 Jun;11(2):116-20.
- Moschella C, Jaber BL. Interaction between cyclosporine and Hypericum perforatum (St. John's wort) after organ transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2001 Nov;38(5):1105-7.
- Ahmed SM, Banner NR, Dubrey SW. Low cyclosporin-A level due to Saint-John's-wort in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2001 Jul;20(7):795.
- Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, Fattinger K. St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Dec;68(6):598-604.
- Karlova M, Treichel U, Malagò M, Frilling A, Gerken G, Broelsch CE. Interaction of Hypericum perforatum (St. John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. *J Hepatol.* 2000 Nov;33(5):853-5.
- Mai I, Krüger H, Budde K, John A, Brockmüller J, Neumayer HH, Roots I. Hazardous pharmacokinetic interaction of Saint John's wort (Hypericum perforatum) with the immunosuppressant cyclosporin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000 Oct;38(10):500-2.
- Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz SR. Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine. *Ann Pharmacother.* 2000 Sep;34(9):1013.
- Mandelbaum A, Pertzborn F, Martin-Facklam M, Wiesel M. Unexplained decrease of cyclosporin trough levels in a compliant renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Sep;15(9):1473-4.
- Breidenbach T, Hoffmann MW, Becker T, Schlitt H, Klempnauer J. Drug interaction of St John's wort with cyclosporin. *Lancet.* 2000 May 27;355(9218):1912.
- Breidenbach T, Kliem V, Burg M, Radermacher J, Hoffmann MW, Klempnauer J. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (Hypericum perforatum). *Transplantation.* 2000 May 27;69(10):2229-30.
- Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet.* 2000 Feb 12;355(9203):548-9.

Fallbeispiel

- Patientin: weiblich, 19 Jahre
- 1) Depressives Syndrom, 2) Anorexia nervosa (sog. „purging type“); (aktueller BMI = 16,5)
- st. 4 Wochen Kombinationstherapie mit Citalopram 20 mg und Quetiapin 200 mg
- Sonstige Medikation: „Vitamin-tabletten“ st. Jahren

Labor:

- Na 134 mmol/l
- K 2,8 mmol/l
- Krea 1,4 mg/dl
- Hk 49%



- Pat. hatte in der vergangenen Woche 3 Synkopen mit Sekunden dauernder Bewusstlosigkeit und rascher Reorientierung

Handlungsalgorithmus: Interaktionen

1) anticholinerge AM?

Anticholinerge Aktivität	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
Hoch	Amitriptylin, Clomipramin, Clozapin, Desipramin, Doxepin, Promethazin, Thioridazin, Trifluoperazin, Trimipramin	Atropin, Benztropin, Biperiden, Butylscopolaminiumbromid, Carbinoxamin, Darifenacin, Dimenhydrinat, Fesoterodin, Flvoxat, Glycopyrronium, Hyoscynamin, Hydroxyzin, Ipratropiumbromid, Meclizin, Orphenadrin, Oxybutynin, Pirenzepin, Scopolamin, Solifenacin, Tiotropium, Tolterodin, Trihexyphenidyl, Trosipium
Moderat	Chlorpromazin, Diphenhydramin, Loxapin, Nortriptylin, Olanzapin, Paroxetin, Pimozid	Amantadin, Cimetidin, Cyclobenzapin, Cyproheptadin, Molindon, Oxcarbazepin, Oxycodon
Schwach	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Lithium, Melperon, Mirtazapin, Quetiapin, Lemazepam	Ranitidin
Minimal	Duloxetine, Diazepam, Phenytoin, Topiramate	Amoxicillin, Celecoxib, Cephalexin, Digoxin, Diphenoxylat, Fentanyl, Furosemid, Hydrocodon, Lansoprazol, Levofloxacin, Metformin, Propoxyphen
Nicht nachweisbar	Agomelatine, Alprazolam, Aripiprazol, Bupropion, Buspiron, Carbamazepin, Gabapentin, Haloperidol, Lamotrigin, Lorazepam, Oxazepam, Perphenazin, Risperidon, Sertralin, Trazodon, Valproinsäure, Venlafaxin, Zaleplon, Ziprasidon, Zolpidem	Acetaminophen, Acetylsalicylsäure, Amlodipin, Atenolol, Atorvastatin, Baclofen, Bisacodyl, Carbidopa, Cetirizin, Ciprofloxacin, Clopidogrel, Codein, Darbepoetin, Diitiazem, Dipyridamol, Enalapril, Epoetin, Famotidin, Fexofenadin, Gilipizid, Hydrochlorothiazid, Ibuprofen, Levodopa, Levofloxacin, Lisinopril, Loperamid, Loratadin, Losartan, Lovastatin, Megestrol, Metoprolol, Morphin, Nifedipin, Nitroglycerin, Omeprazol, Pantoprazol, Pioglitazon, Propranolol, Rabeprazol, Rosiglitazon, Simvastatin, Sulfamethoxazol, Tramadol, Trimethoprim, Valsartan, Warfarin

Handlungsalgorithmus: Interaktionen

2) QTc-verlängernde AM?

QT-Zeit-verlängerndes Potenzial und Risiko für TdP	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
Hoch	Amitriptylin, Doxepin, Droperidol, Haloperidol i.v., Levomepromazin, Levomethadon, Methadon, Pimozid, Sertindol, Thioridazin	Amiodaron, Arsentrioxid, Astemizol, Azithromycin, Bepridil, Bretylium, Chinidin, Chloroquin, Cisaprid, Clarithromycin, Diltiazem, Disopyramid, Dofetilid, Domperidon, Erythromycin, Flecainid, Gallopamil, Halofantrin, Ibutilid, Moxifloxacin, Pentamidin, Probulol, Procain, Sevofluran, Sotalol, Sparfloxacin, Terfenadin, Tiaprid, Vandetanib, Verapamil, Vernakalant
Moderat	Amisulprid, Citalopram, Clozapin, Doxylamin, Escitalopram, Lithium, Melperon, Mianserin, Nortriptylin, Paliperidon, Promethazin, Quetiapin, Risperidon, Venlafaxin, Ziprasidon	Alfuzosin, Artenimol, Atazanavir, Dolasetron, Dronedaron, Eribulin, Famotidin, Felbamate, Fingolimod, Foscarnet, Granisetron, Indapamid, Isradipin, Lapatinib, Levofloxacin, Moexipril, Nicardipin, Ofloxacin, Ondansetron, Oxytocin, Pasireotid, Perflutren, Ranolazin, Roxithromycin, Saquinavir, Sunitinib, Tacrolimus, Tamoxifen, Telithromycin, Tizanidin, Tolterodin, Vardenafil, Voriconazol
Gering oder fehlend	Aripiprazol, Agomelatin, Bupropion, Olanzapin	

Hiemke & Eckermann, *Arzneimitteltherapie* 2014

Handlungsalgorithmus: Interaktionen

3) AM mit „gleichsinnigen“ UAW?

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-brauer Urin, schaumiger Urin (durch Eiweiße), Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Nierenversagen, Creatinin-Anstieg in Blut und Urin
Psychische Störungen	Depression, Halluzinationen, Demenz, Verwirrtheit, Delir

Hiemke & Eckermann, *Arzneimitteltherapie* 2014

Handlungsalgorithmus: Interaktionen

4) CYP-Wechselwirkungen: Inhibitoren ?

CYP-Enzym	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
CYP1A2	Fluvoxamin, Perazin	Ciprofloxacin, Enoxacin, Methoxsalen, Mexiletin, Phenylpropanolamin, Thiabendazol, Vemurafenib, Zileuton
CYP2B6	Keine bekannt	Keine bekannt
CYP2C9	Keine bekannt	Amiodaron, Fluconazol, Miconazol
CYP2C19	Fluvoxamin, Fluoxetin, Moclobemid	Esomeprazol, Omeprazol, Voriconazol
CYP2D6	Bupropion, Duloxetin, Fluoxetin, Melperon, Paroxetin	Chinidin, Terbinafin
CYP2E1	Clomethiazol	para-Kresol (p-Hydroxytoluol, Naturstoff, vor allem in Teer)
CYP3A4	Keine bekannt	Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Boceprevir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Clarithromycin, Conivaptan, Diltiazem, Erythromycin, Grapefruitsaft, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Verapamil, Voriconazol

Hiemke & Eckermann, *Arzneimitteltherapie* 2014

Handlungsalgorithmus: Interaktionen

4) CYP-Wechselwirkungen: Induktoren ?

CYP-Enzyme	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
CYP1A2	Keine bekannt	Rauchen (Benzpyrene, nicht Nicotin), Montelukast
CYP2B6	Keine bekannt	Efavirenz, Rifampicin
CYP2C9	Carbamazepin	Rifampicin
CYP2C19	Einige Ginkgo-Präparate	Rifampicin
CYP2D6	Keine bekannt	Keine bekannt
CYP2E1	Ethanol	Keine bekannt
CYP3A4	Carbamazepin, Johanniskraut (Hyperforin), Modafinil, Phenytoin	Avasimib, Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Rifampicin

Hiemke & Eckermann, *Arzneimitteltherapie* 2014

Handlungsalgorithmus: Interaktionen

4) CYP-Wechselwirkungen: Substrate

CYP-Enzym	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
CYP1A2	Agomelatin, Chlorpromazin, Clomipramin, Clozapin, Coffein, Cyamemazin, Duloxetine, Imipramin, Levomepromazin, Melatonin, Olanzapin, Ropinirol	Flutamid, Frovatriptan, Propranolol, Rasagilin, Riluzol, Ropivacain, Theophyllin, Tizandin, Zolmitriptan
CYP2B6	Bupropion, Methadon, Sertralin	Efavirenz, Selegilin
CYP2C9	Phenytoin, Tetrahydrocannabinol, Venlafaxin, Vortioxetin	Celecoxib, Warfarin
CYP2C19	Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Clozapin, Clobazam, Desvenlafaxin (O-Desmethyvenlafaxin), Diazepam, Doxepin, Escitalopram, Imipramin, Loxapin, Moclobemid, Nordazepam, Perazin, Perphenazin, Promazin, Sertralin, Tetrahydrocannabinol, Trimipramin, Venlafaxin	Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Selegilin
CYP2D6	Amitriptylin, Aripiprazol, Atomoxetin, Chlorpromazin, Chlorprothixen, Clomipramin, Dapoxetin, Desipramin, Diphenhydramin, Donepezil, Flupentoxol, Fluphenazin, Fluvoxamin, Galantamin, Haloperidol, Imipramin, Levomepromazin, Nortriptylin, Opipramol, Perphenazin, Promethazin, Risperidon, Sertindol, Thioridazin, Venlafaxin, Vortioxetin, Zotepin, Zuclopendixol	Alfentanil, Ajmalin, Alprenolol, Benzotropin, Carvedilol, Codein, Darifenacin, Dextromethorphan, Dihydrocodein, Diphenhydramin, Encainid, Flecainid, Hydroxyzin, Indoramin, Metoclopramid, Metoprolol, Mexiletin, Nebivolol, Ondansetron, Penbutolol, Pindolol, Prajmalin, Propafenon, Tamoxifen, Tolterodin
CYP2E1	Ethanol, Disulfiram	Paracetamol
CYP3A4	Alprazolam, Aripiprazol, Bromazepam, Bromocriptin, Bromperidol, Brotizolam, Buprenorphin, Carbamazepin, Dapoxetin, Dextromethorphan, Diazepam, Disulfiram, Donepezil, Ethosuximid, Flunitrazepam, Fluoxetin, Galantamin, Haloperidol, Imipramin, Lisurid, Lurasidon, Methadon, Midazolam, Norfluoxetin, Perazin, Pimozid, Prazepam, Quetiapin, Risperidon, Sibutramin, Trazodon, Triazolam, Zaleplon, Ziprasidon, Zolpidem, Zopiclon	Alfentanil, Aprepitant, Amantadin, Amiodaron, Androsteron, Astemizol, Atorvastatin, Budesonid, Chinidin, Chloroquin, Ciclosporin, Cisaprid, Cyclophosphamid, Cortison, Dapson, Darifenacin, Darunavir, Dasatinib, Dexamethason, Dihydroergotamin, Diltiazem, Doxycyclin, Dronedaron, Eletriptan, Eplerenon, Ergotamin, Erythromycin, Ethinylestradiol, Everolimus, Felodipin, Fentanyl, Fluticason, Indinavir, Lidocain, Loratadin, Lovastatin, Maraviroc, Nateglinid, Nelfinavir, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin, Omeprazol, Pantoprazol, Propafenon, Ritonavir, Saquinavir, Sildenafil, Siroliimus, Simvastatin, Tacrolimus, Tadalafil, Tamoxifen, Terfenadin, Testosteron, Ticagrelor, Tipranavir, Tolvaptan, Tramadol, Vardenafil, Verapamil

Hiemke & Eckermann, *Arzneimitteltherapie* 2014

Zusammenfassung

- Moderne Psychopharmakotherapie sollte angepasst an das individuelle Risikoprofil erfolgen
- Für ältere Pat. bzw. bei Leber- od. Niereninsuffizienz gilt v.a.: „start low, go slow“; Orientierung an PIM's
- Bei älteren Pat. und kardial Erkrankten sind Trizyklika kontraindiziert; regelmäßige EKG-Kontrollen durch Hausarzt (QTc, Reizleitungsstörungen)
- v.a. bei atypischen Antipsychotika und TZA sollten regelmäßige Gewichtskontrollen und ggf. BZ- od. HbA1c-Kontrollen erfolgen (Diabetesrisiko)
- Problem der Hyponatriämie v.a. unter Venlafaxin, SSRI, Carbamazepin und bei Komedikation mit Thiaziden, ACE-Hemmern
- Auf AM-Interaktionen ist zu achten (pharmakodynamisch / pharmakokinetisch): anticholinerge Potenz, QTc-verl. Potenzial, gleichsinnige UAW, CYP-Hemmung / -Induktion