



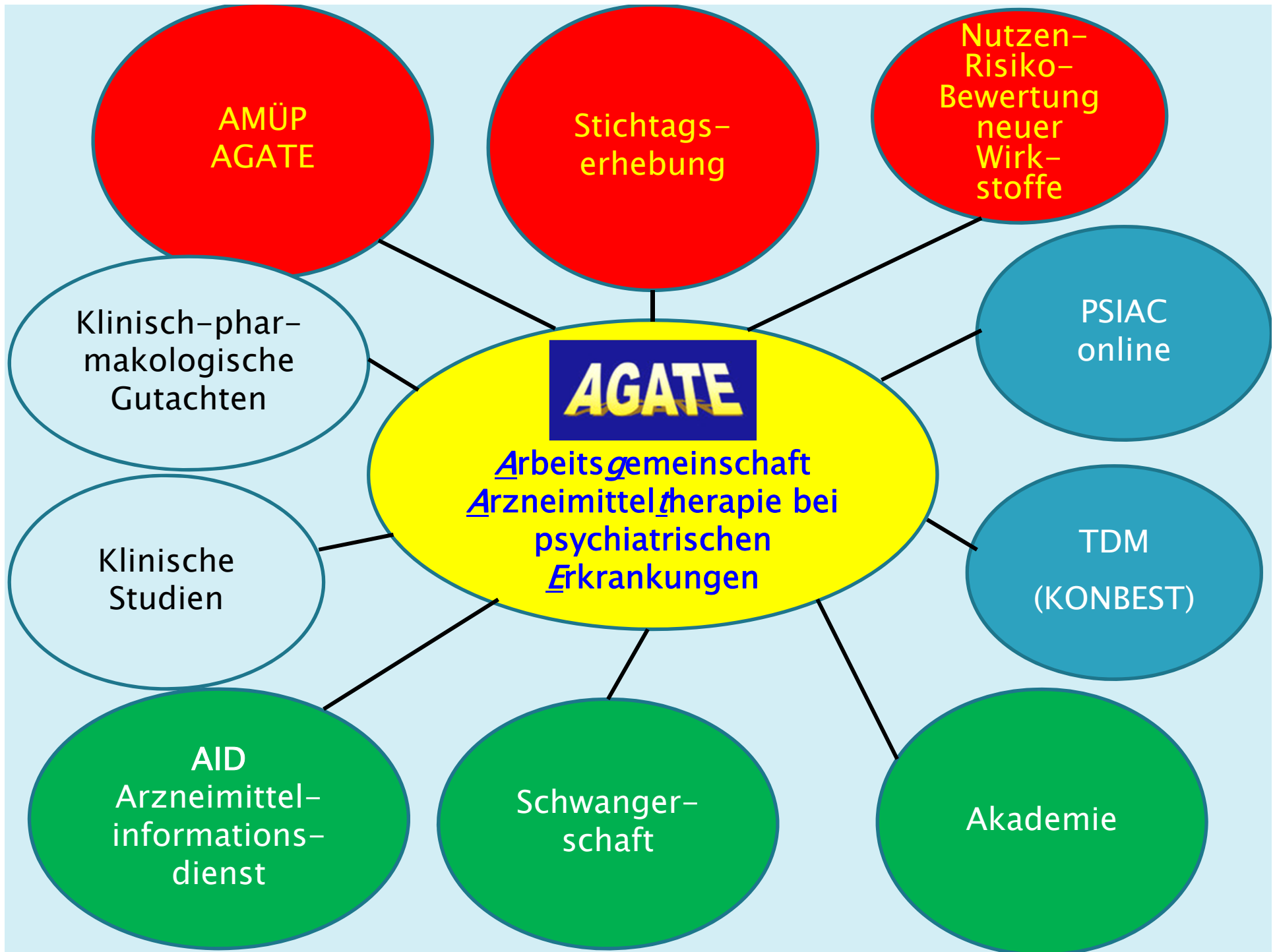
Universität Regensburg



Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und am Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Regensburg

Arzneimittelinteraktionen bei bipolaren Störungen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Ekkehard Haen

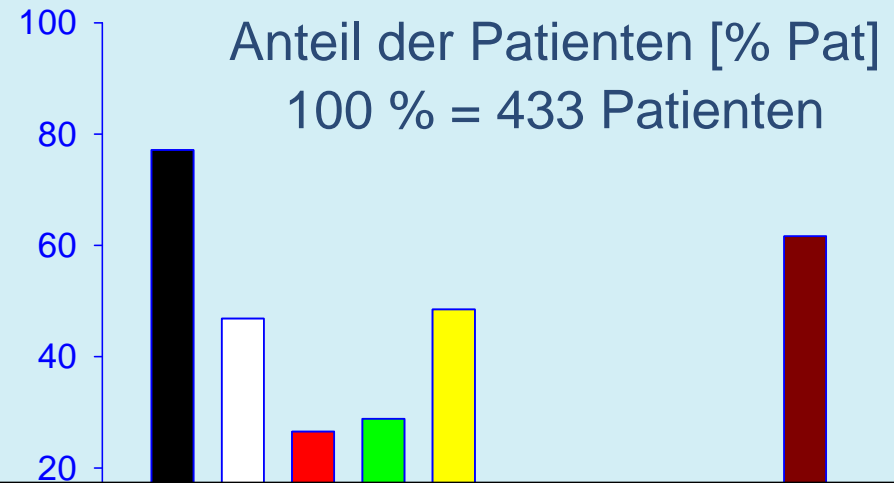


„Stichtags-
erhebung“ zum
Verordnungs-
verhalten

AGATE

Medikamentenverordnungen F31 2012

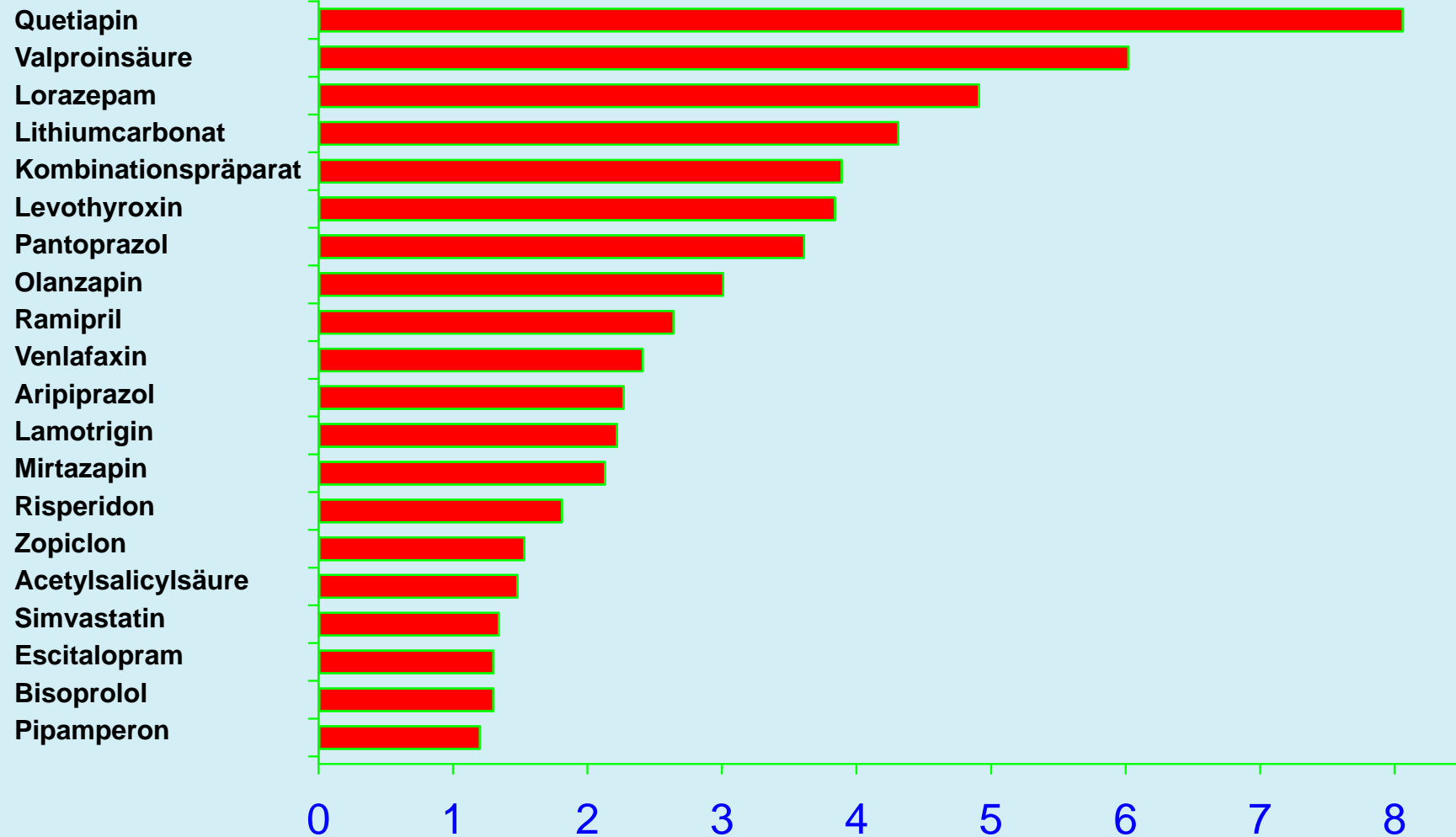
Anteil an den Medikamenten-
verordnungen [% MV]
100 % = 2160 Verordnungen



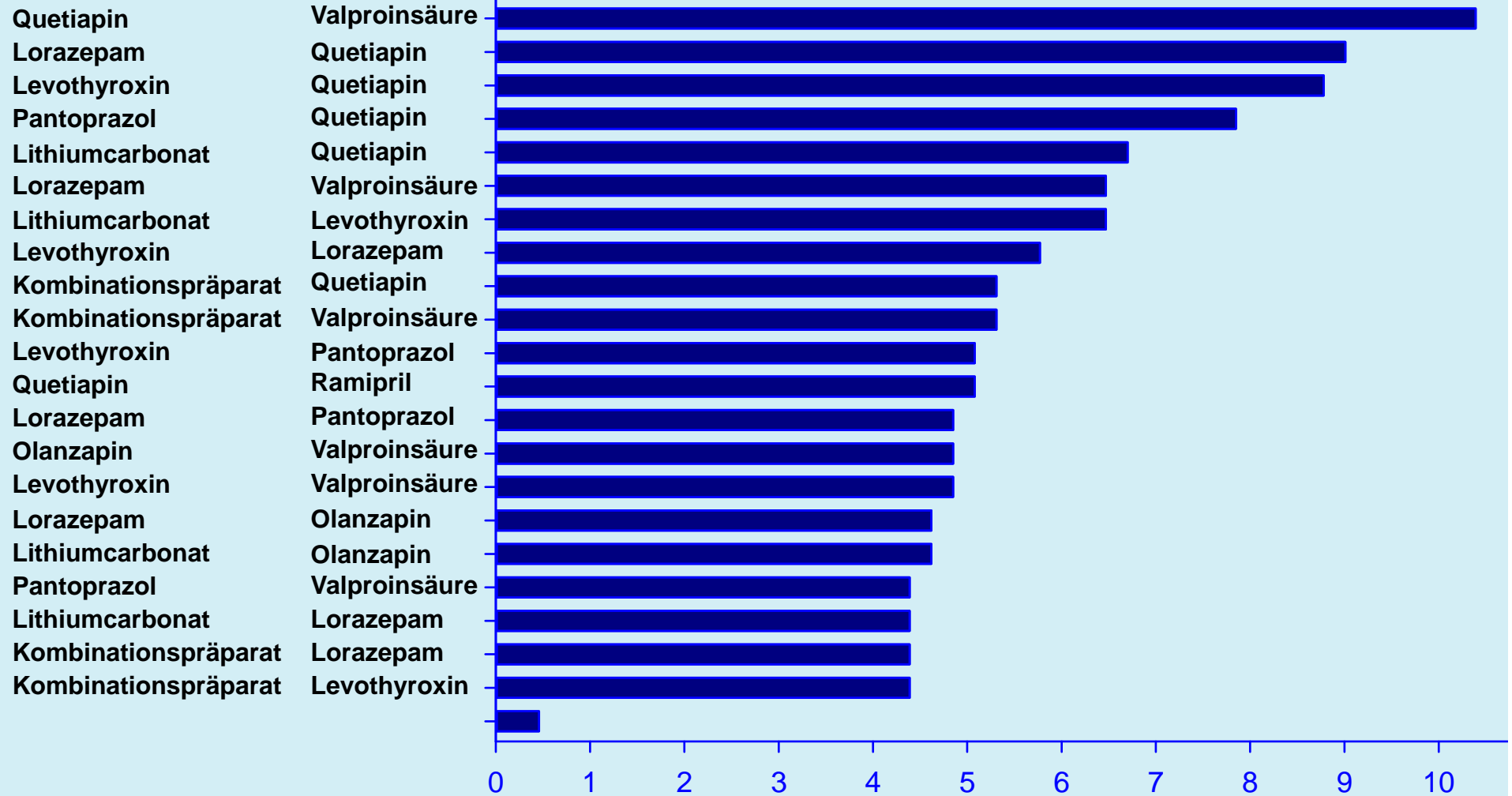
5,0 Medikamente / Patient

AGATE

Medikamentenverordnungen F31 2012



Medikamentenverordnungen F31 2012



Anteil an Medikamentenverordnungen [%MV]

Arzneimittelwechselwirkungen

pharmakodynamisch

Gleiche
Wirkstoffe

Interaktion
am Rezeptor

Gleiche
Wirkungen

Interaktion
verschiedener Wirkungen

pharmakokinetisch

Interaktion
bei der
Resorption

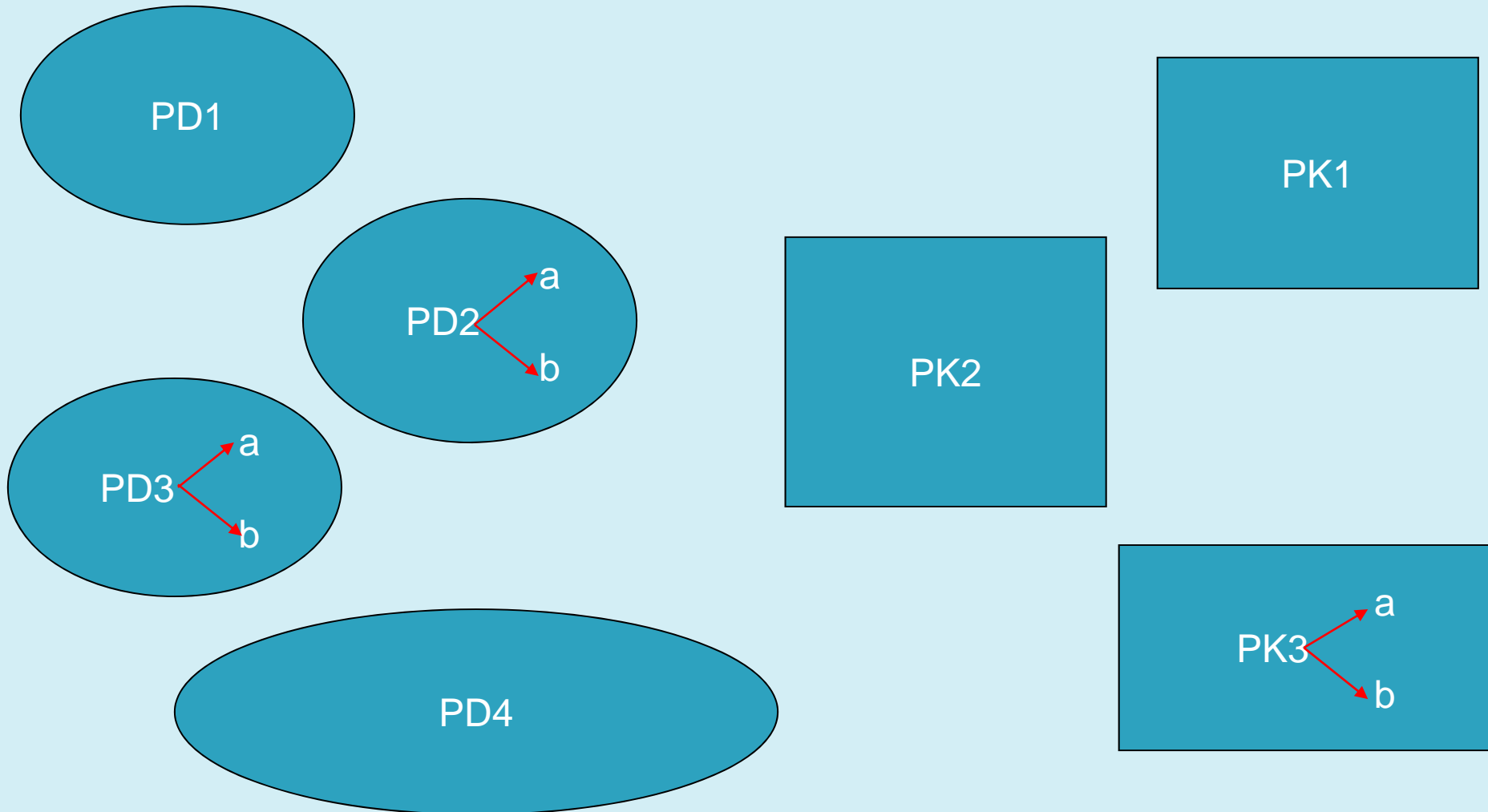
Interaktion
bei der
Verteilung

Interaktion
bei der
Elimination

Arzneimittelwechselwirkungen

pharmakodynamisch

pharmakokinetisch



Der Nervenarzt Heft 4/2014

Leitthema

Nervenarzt 2014
DOI 10.1007/s00115-013-3935-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

E. Haen^{1,2}

¹ Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Regensburg, Regensburg

² AGATE e. V., Pentling

Arzneimittelinteraktionen

Interaktionen zwischen körperfremden Substanzen

„Arzneimittelinteraktionen“ ist ein unter Ärzten ziemlich angstbesetztes Thema. Organisatoren von Fortbildungsveranstaltungen können unter diesem Thema einen vollbesetzten Saal erwarten. Häufig hört man dann eine Aneinanderreihung von mehr oder weniger dramatisch klingenden Kasuistiken, die darstellen, was alles passieren kann. Die Zuhörer werden

auch die Genussmittel Tabakrauch, Alkohol und Koffein, aber auch Lebensmittel wie Brokoli, Grapefruitsaft und gegrillte Lebensmittel. Außerdem sind Interaktionen zwischen Xenobiotika nicht automatisch ärztliche Kunstfehler! Vielmehr gehören sie zum ärztlichen Alltag und können häufig gar nicht vermieden werden. Die theoretisch auftretende Zahl von Interaktionen künstlich den Zahlen gleich

21). Und selbst diese mathematische Betrachtung erfasst das Problem noch immer nicht vollständig: Die eine bei der Behandlung von Psychosen immer wieder vorkommende Zweifachmedikation aus Clozapin und einem Benzodiazepin kann zu vier völlig unterschiedlichen klinischen Zustandsbildern führen:

— verstärkte Müdigkeit und Sedierung

— Hypertonie

Arzneimittelwechselwirkungen

pharmakodynamisch

pharmakokinetisch

Gleiche
Wirkstoffe

Interaktion
am Rezeptor

Gleiche
Wirkungen

Interaktion
verschiedener Wirkungen

Interaktion
bei der
Resorption

Interaktion
bei der
Verteilung

Interaktion
bei der
Elimination

AMI bei Bipolaren Störungen

- PD1: Benzodiazepine
- PD2: anticholinerge Wirkungen
- PD3: Serotonin-Syndrom, BZD + weitere sedierende AM
- PD4: bei Bipolaren Störungen nicht relevant
- PK1: Adsorptionshemmung durch Nahrung
- PK2: bei Bipolaren Störungen nicht relevant

PD1: Gleiche Wirkstoffe

Lorazepam
(Tavor®)

Oxazepam
(Durazepam®)

Lormetazepam
(Noctamid®)

Benzodiazepine

ursprüngliche Indikation:
Anxiolyse

keine Unterschiede
bei erwünschten
und unerwünschten
Wirkungen

PD1: Gleiche Wirkstoffe

Lorazepam
(z.B. Tavor®)

Oxazepam
(z.B. Durazepam®)

Lormetazepam
(z.B. Noctamid®)

Zopiclon

Benzodiazepine

ursprüngliche Indikation:
Anxiolyse

keine Unterschiede
bei erwünschten
und unerwünschten
Wirkungen

Arzneimittelwechselwirkungen

pharmakodynamisch

pharmakokinetisch

Gleiche
Wirkstoffe

Interaktion
am Rezeptor

Gleiche
Wirkungen

Interaktion
verschiedener Wirkungen

Interaktion
bei der
Resorption

Interaktion
bei der
Verteilung

Interaktion
bei der
Elimination

PD2: Interaktionen am Rezeptor

- **Patientin (25 Jahre)**
- **Clozapin (*Leponex*[®]) + Amitriptylin (*Saroten*[®])**
150 mg **150 mg**

→ schwerer Harnverhalt

PD2: Interaktionen am Rezeptor

m-Cholinozeptor

```
graph BT; A([m-Antagonist  
Clozapin]) --> B[m-Cholinozeptor]; C([m-Antagonist  
Amitriptylin]) --> B;
```

verstärkte anticholinerge Wirkung

m-Antagonist

Clozapin

m-Antagonist

Amitriptylin

Arzneimittelwechselwirkungen

pharmakodynamisch

Gleiche
Wirkstoffe

Interaktion
am Rezeptor

Gleiche
Wirkungen

Interaktion
verschiedener Wirkungen

pharmakokinetisch

Interaktion
bei der
Resorption

Interaktion
bei der
Verteilung

Interaktion
bei der
Elimination

Vermeintlich gleiche Wirkstoffe

Carbamazepin

Valproinsäure

Lamotrigin

Antiepileptika

ursprüngliche Indikation:
Krampflösung

große Unterschiede
bei erwünschten
und unerwünschten
Wirkungen

Psychiatrie:
Phasenprophylaktika

PD3: Gleiche Wirkungen

Lithium

SSRI
(z.B. Citalopram)

MAO-Hemmer
(z.B. Tranylcypromin)

Serotonin-Syndrom

Erhöhung des
serotoninergeren Tonus
durch unterschiedliche
Mechanismen

Arzneimittelwechselwirkungen

pharmakodynamisch

Interaktion
am Rezeptor

Gleiche
Wirkstoffe

Gleiche
Wirkungen

Interaktion
verschiedener Wirkungen

pharmakokinetisch

Interaktion
bei der
Resorption

Verdrängung
aus Speicher

Enzyminduktion
Enzymhemmung

Arzneimittelwechselwirkungen

pharmakodynamisch

pharmakokinetisch

Gleiche
Wirkstoffe

Interaktion
am Rezeptor

Gleiche
Wirkungen

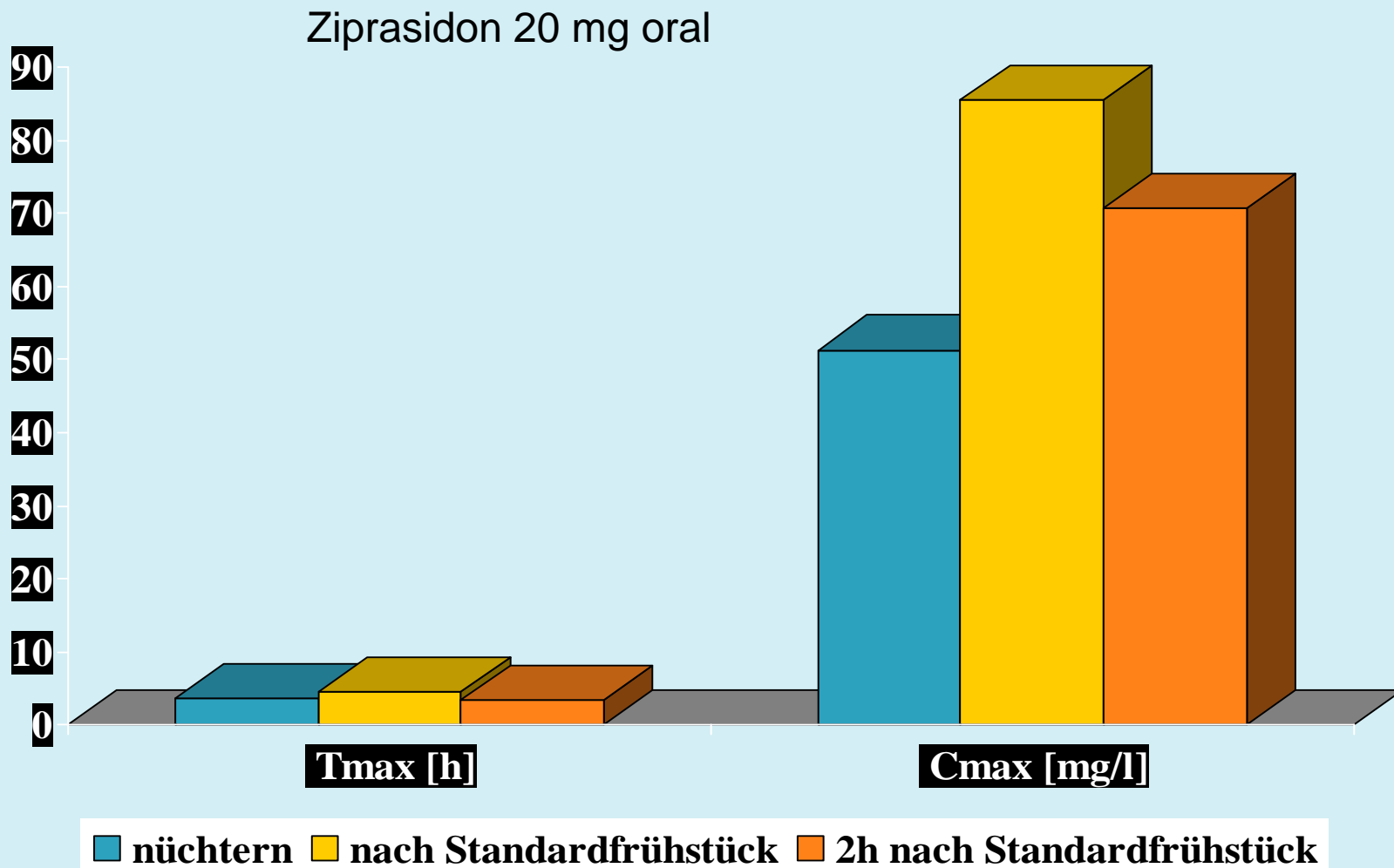
Interaktion
verschiedener Wirkungen

Interaktion
bei der
Resorption

Interaktion
bei der
Verteilung

Interaktion
bei der
Elimination

PK1: Einfluß durch Mahlzeiten



Arzneimittelwechselwirkungen

pharmakodynamisch

pharmakokinetisch

Gleiche
Wirkstoffe

Interaktion
am Rezeptor

Gleiche
Wirkungen

Interaktion
verschiedener Wirkungen

Interaktion
bei der
Verteilung

Interaktion
bei der
Resorption

Interaktion
bei der
Elimination

Arzneimittelwechselwirkungen

pharmakodynamisch

pharmakokinetisch

Gleiche
Wirkstoffe

Interaktion
am Rezeptor

Gleiche
Wirkungen

Interaktion
verschiedener Wirkungen

Interaktion
bei der
Resorption

Interaktion
bei der
Verteilung

Interaktion
bei der
Elimination

PK3: Interaktion bei der Elimination

renale Lithium Ausscheidung
wird bei
gesteigerter Natrium-Exkretion
gehemmt

PK3a

Gesteigerte Na⁺-Exkretion durch:

- Thiazid-Diuretika
- Schleifendiuretika
- ACE-Hemmer
- AT-II-Rezeptorantagonisten

PK3a: Valsartan + Lithium

Patientendaten

Geburtsjahr:
Größe:
Abnahmedatum:
ICD-10 Diagnosen:
Ihre Barcode-/Fallnr.:

Endbefund - Lithium		
Ausgangsdatum	Wert (mmol/l)	therapeutischer Referenzbereich (mmol/l)
31.07.2014	0,28	0,5 - 1,2

Zu bestimmendes Medik

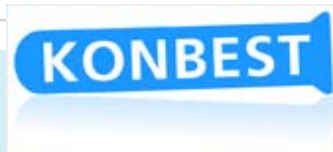
Wirkstoff	Bestimm
Lithium*	0,28 n

dosisbezogener Referenzbereich:

Bei einer Tagesdosis von 12.2 mmol Lithium (=450 mg Quilonum) würden wir eine Wirkstoffkonzentration zwischen 0,19 und 0,76 mmol/l erwarten.

Gesamtmedikation am v

Präparat/Wirkstoff	dosisbezogener Referenzbereich	therapeutischer Referenzbereich		
		zu niedrig	passend	zu hoch
<input type="checkbox"/> Quilonum				
<input type="checkbox"/> Orfiril Ret	1000			
<input type="checkbox"/> Ciatyl Z	25	25	25	
<input type="checkbox"/> Truxal	60	60	60	100
<input type="checkbox"/> Tavor	1,0	1,0	1,0	
<input type="checkbox"/> Akineton Ret	2,0	4,0	2,0	
<input type="checkbox"/> Magnesium Verla N Dragee				
<input type="checkbox"/> Valsartan	160			
<input type="checkbox"/> Pantozol			20	



PK3a: Ramipril, HCT, ASS + Lithium

Patientendaten

Geburtsjahr: 1958
 Größe: cm
 Abnahmedatum:
 ICD-10 Diagnosen: ----
 Ihre Barcode-/Fallnr.:

Endbefund - Lithium		
Ausgangsdatum	Wert (mmol/l)	therapeutischer Referenzbereich (mmol/l)
29.07.2014	0,48	0,5 - 1,2

Zu bestimmende Medikamente

Wirkstoff	Bestimmte Konzentration
Doxepin	0 ng/ml (Nordoxepin: 0 ng/r)
Lithium*	0,48 mmol/l
Quetiapin	194 ng/ml

dosisbezogener Referenzbereich:

Bei einer Tagesdosis von 18.3 mmol Lithium (= 625 mg Quilonum) würden wir eine Wirkstoffkonzentration zwischen 0,29 und 1,14 mmol/l erwarten.

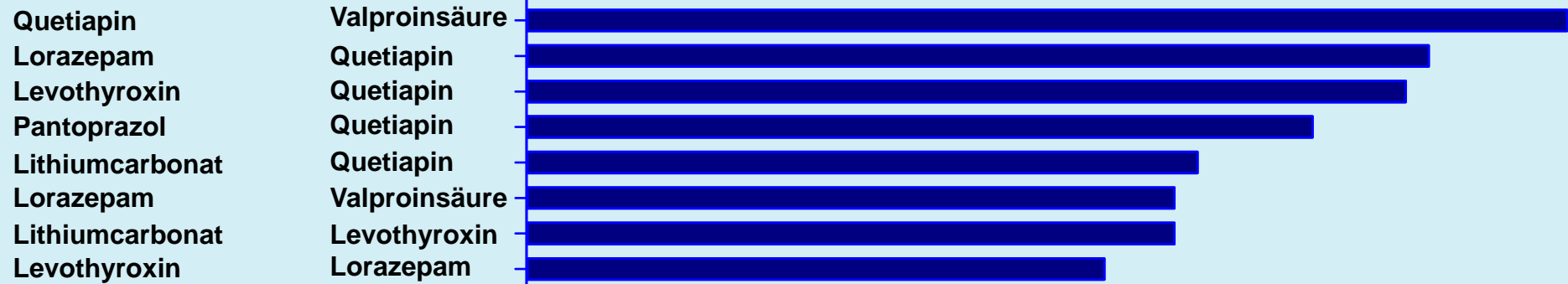
		therapeutischer Referenzbereich		
		zu niedrig	passend	zu hoch
dosisbezogener Referenzbereich	zu niedrig			
	passend	X		
	zu hoch			

Gesamtmedikation am Vortag der A

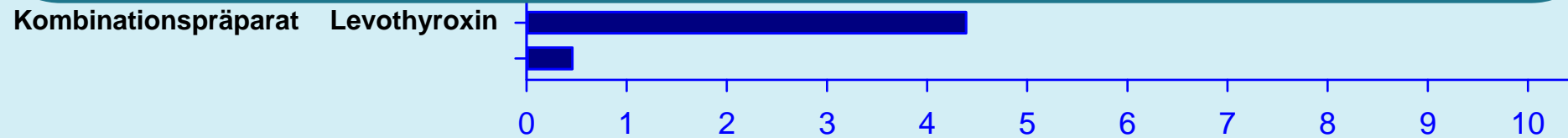
Präparat/Wirkstoff	Dosis					Wann 1. Depotinjektion?
	morgens	mittags	abends	nachts	Depot	
<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/> Seroquel		200		500		
<input type="checkbox"/> Quilonum	6,1		12			
<input type="checkbox"/> Allopurinol			150			
<input type="checkbox"/> Tamsulosin Hexal	0,4					
<input type="checkbox"/> Omeprazol						
<input type="checkbox"/> Bisoprolol	1,3					
<input type="checkbox"/> Ramipril	1,3	1,3				
<input type="checkbox"/> Hct	13					
<input type="checkbox"/> Novodigal						
<input type="checkbox"/> Ass		100				
<input type="checkbox"/> Lactulose						



Medikamentenverordnungen F31 2012



Platz 88: 2,31 %MV
Ramipril/HCT + Lithium



Anteil an Medikamentenverordnungen [%MV]

PK3: Interaktion bei der Elimination

renale Lithium Ausscheidung
wird bei
reduzierter Nierendurchblutung /
reduzierter Nierenfunktion
gehemmt

PK3a

reduzierte Nierendurchblutung durch:
• nicht-steroidale Antiphlogistika

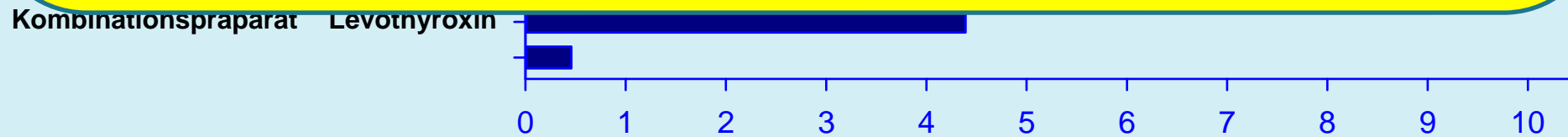
reduzierte Nierendurchblutung durch:
• Cefalosporine

Medikamentenverordnungen F31 2012



Platz 131: 1,62 %MV
Acetylsalicylsäure + Lithium

keine Kombination
Cefalosporine und Lithium



Anteil an Medikamentenverordnungen [%MV]



Enzyminduktion

Enzymhemmung

Wirkstoff stimuliert Menge und Aktivität des ihn selbst abbauenden Enzyms

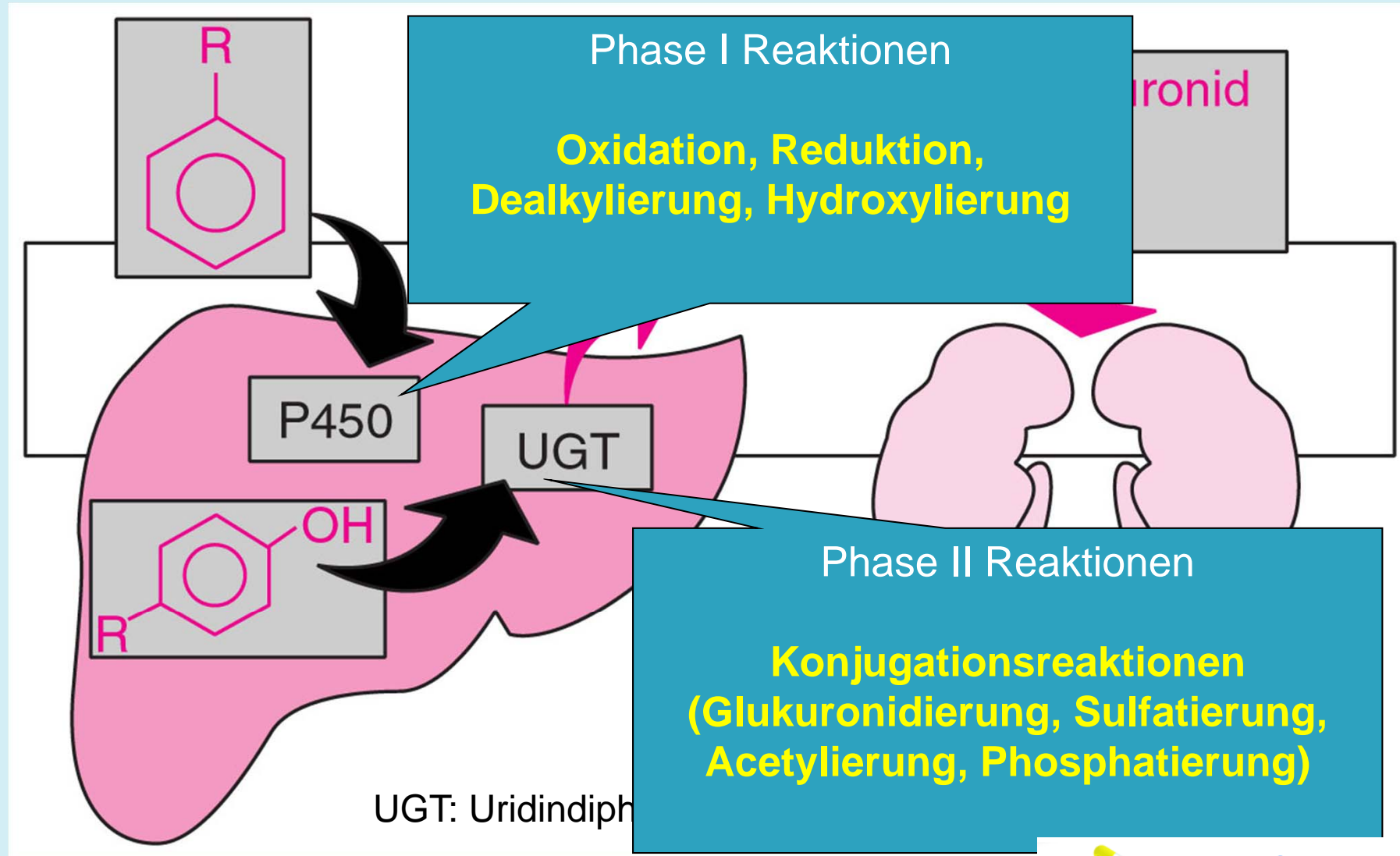
Enzyminduktion

Enzym baut nun auch andere Wirkstoffe ab

Enzymhemmung

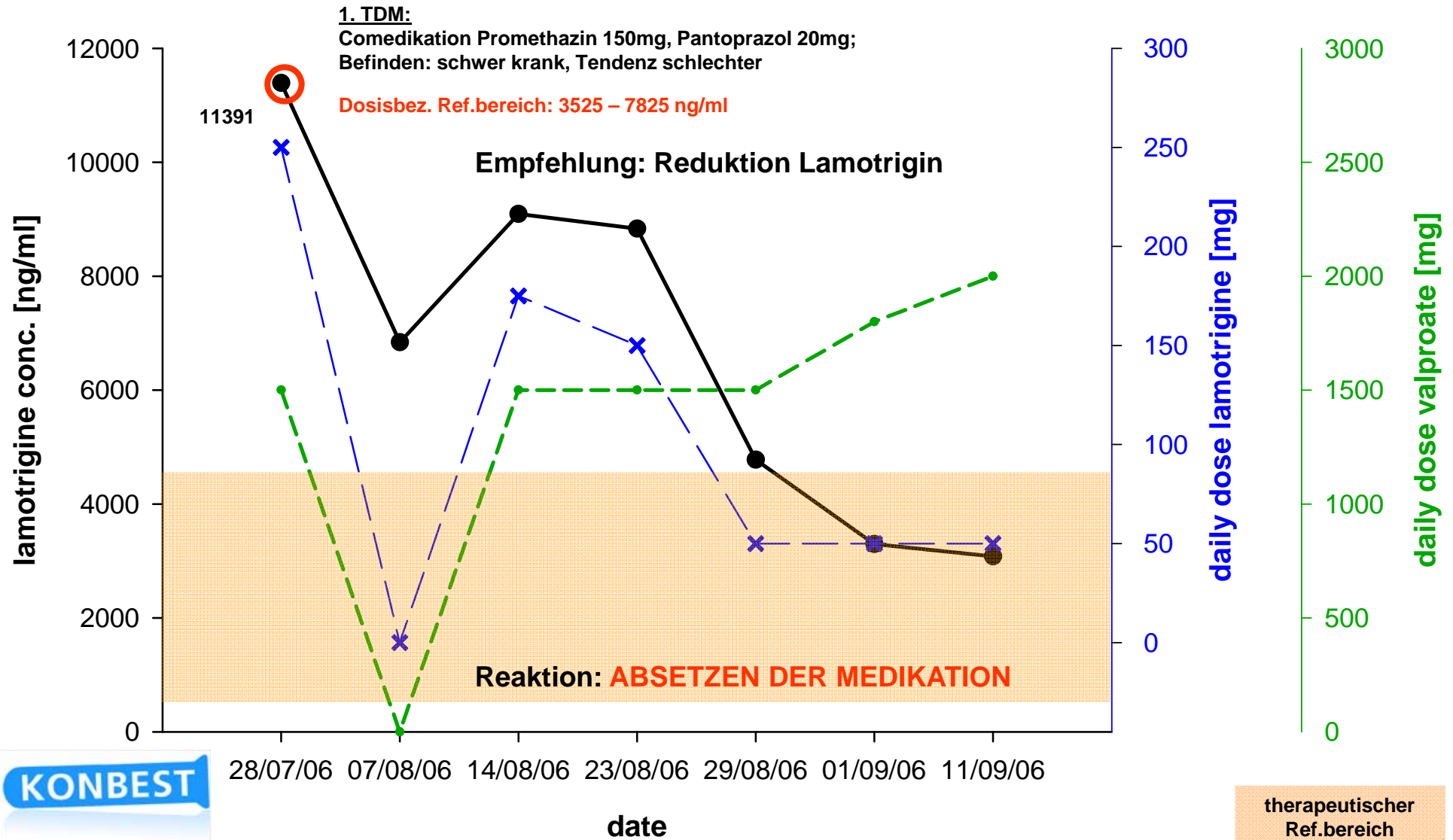
Wirkstoff blockiert aktives Zentrum des Enzyms

Phase I / Phase II Metabolismus



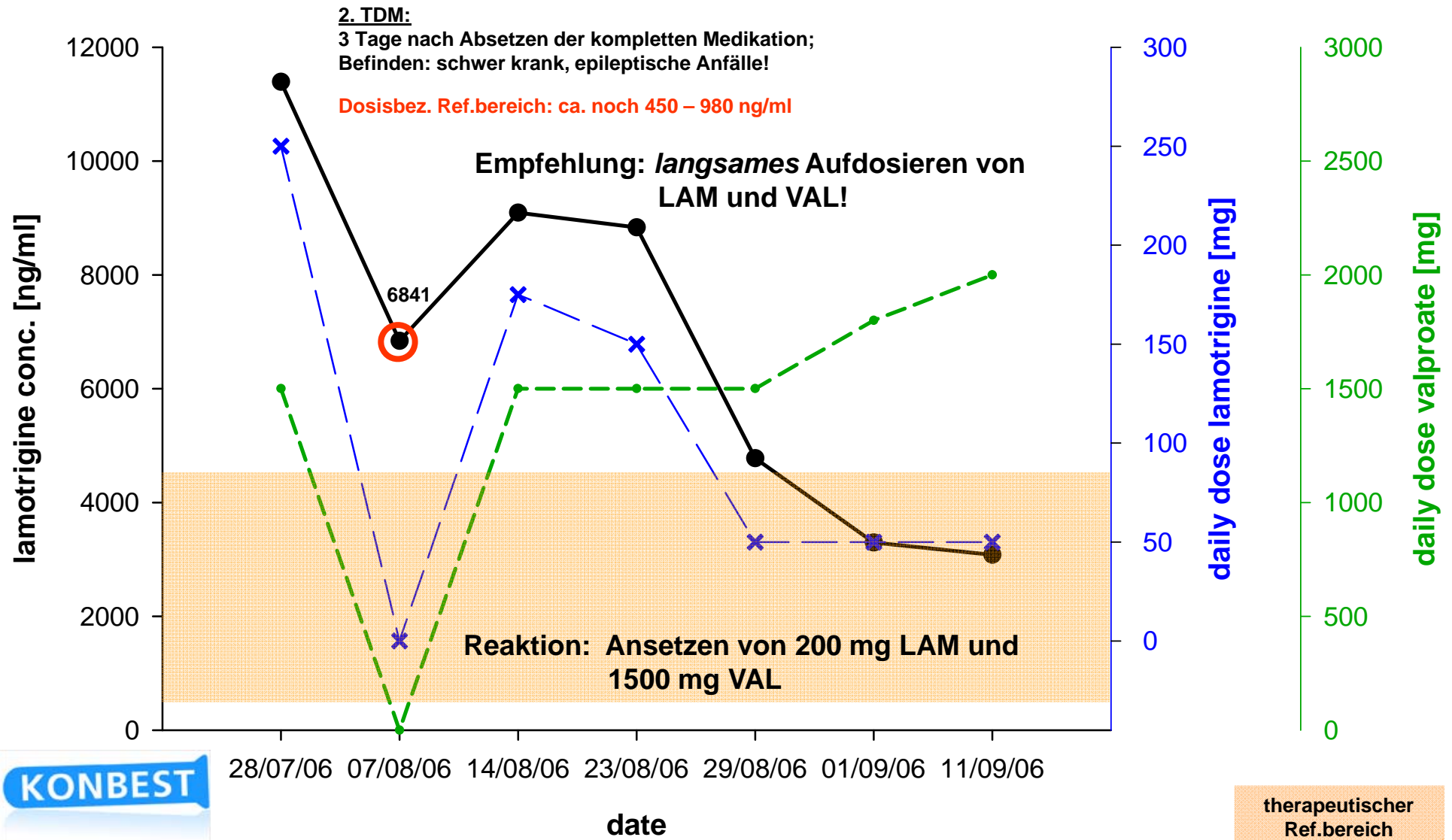
Lamotrigin und Valproinsäure

Greiner C, Wittmann M, Haen E (2007): Lamotrigine Serum Concentrations under Valproate Comedication: "Contraindication" or "Safe Combination"? A Case Report. Pharmacopsychiatry 40, 287–289



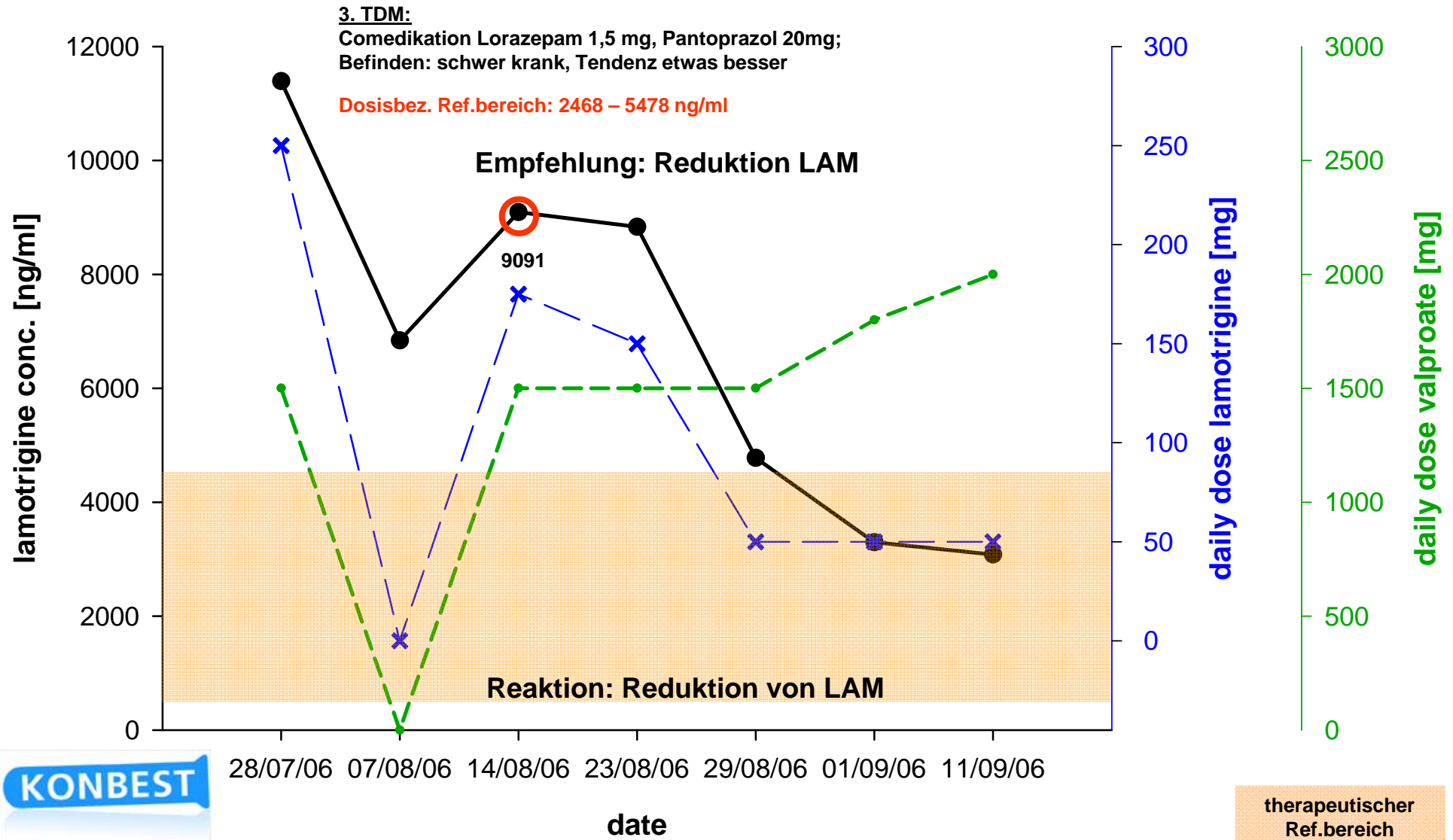
Lamotrigin und Valproinsäure

Greiner C, Wittmann M, Haen E (2007): Lamotrigine Serum Concentrations under Valproate Comedication: "Contraindication" or "Safe Combination"? A Case Report. *Pharmacopsychiatry* 40, 287–289



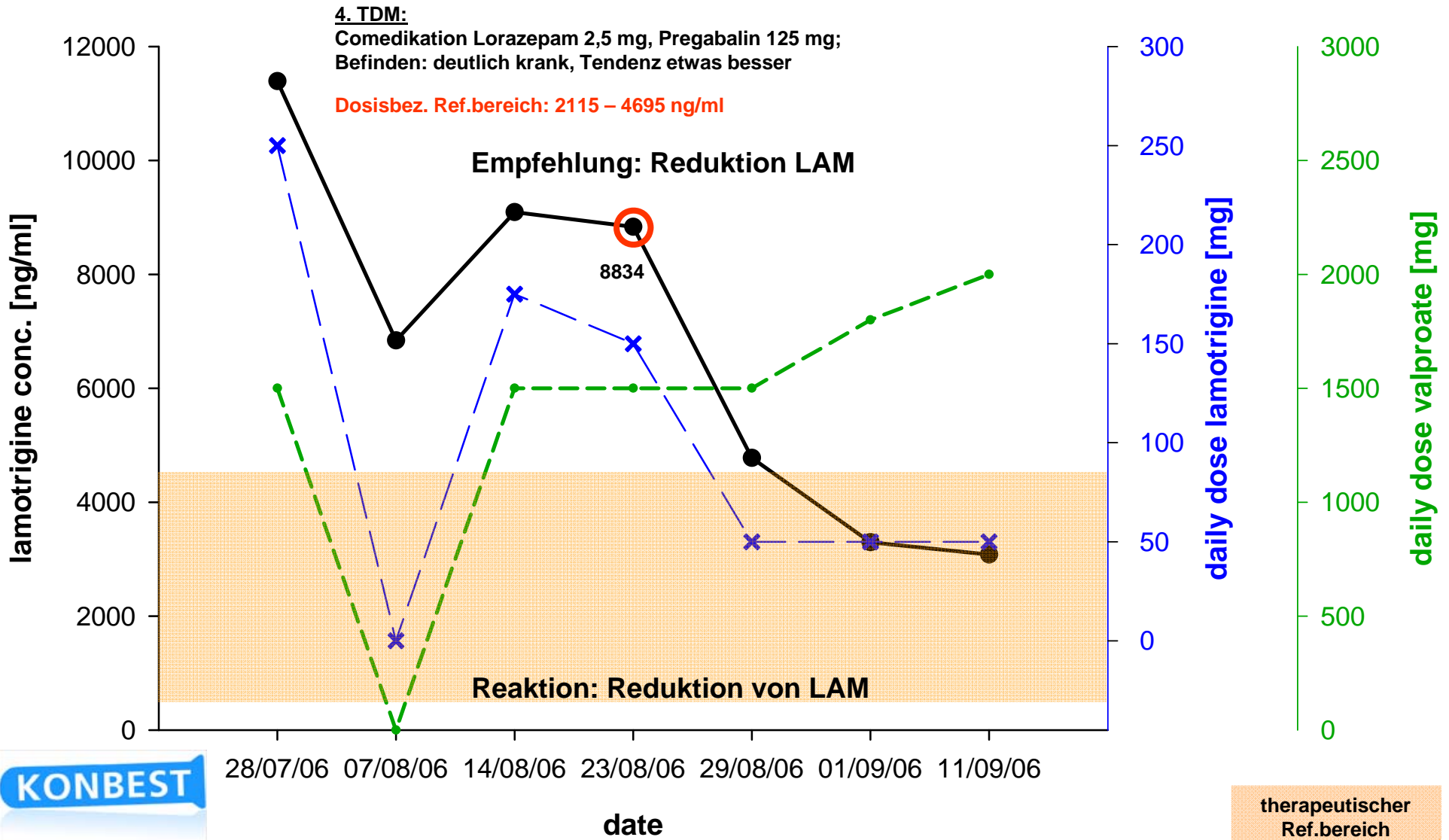
Lamotrigin und Valproinsäure

Greiner C, Wittmann M, Haen E (2007): Lamotrigine Serum Concentrations under Valproate Comedication: "Contraindication" or "Safe Combination"? A Case Report. Pharmacopsychiatry 40, 287–289



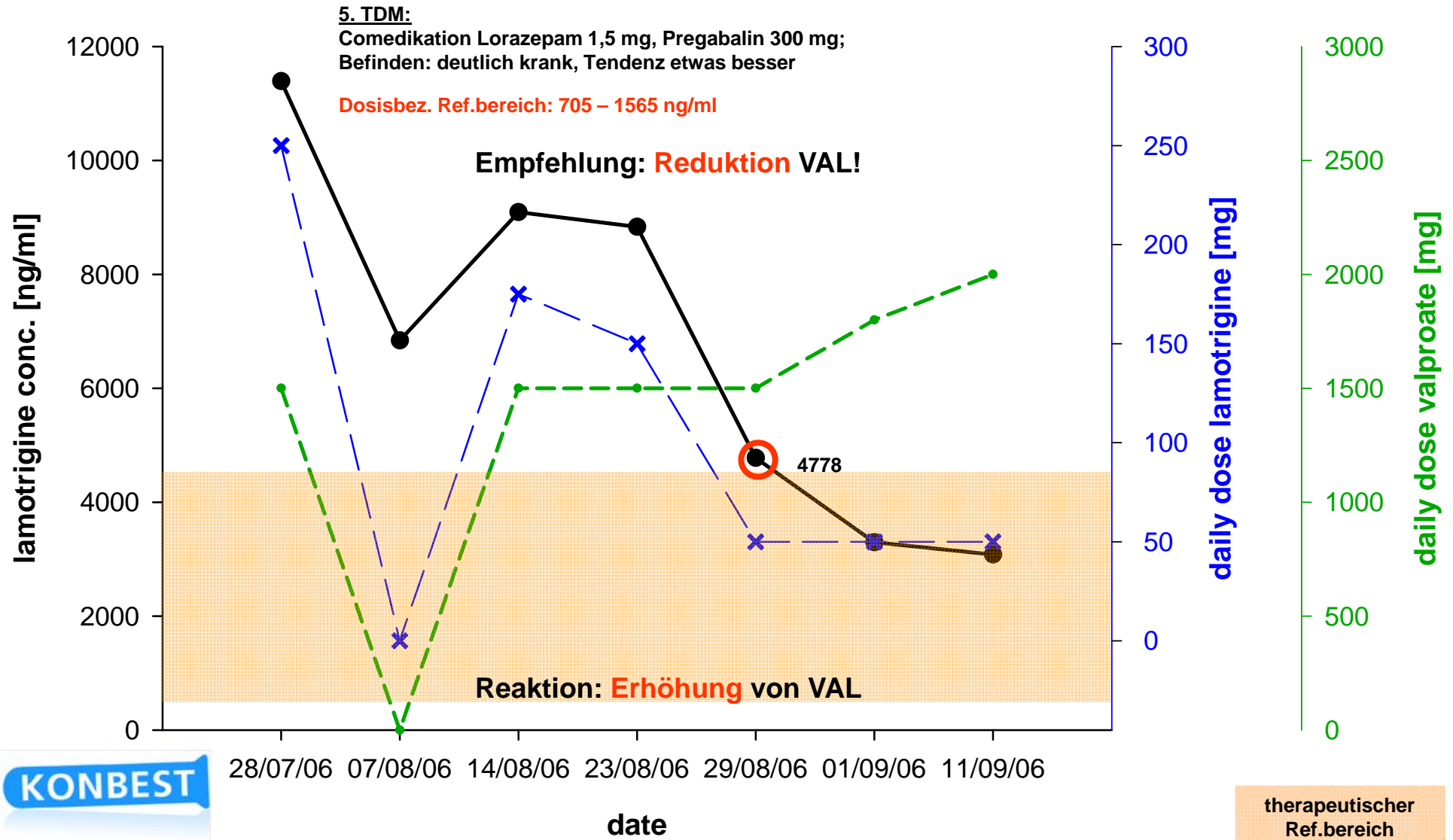
Lamotrigin und Valproinsäure

Greiner C, Wittmann M, Haen E (2007): Lamotrigine Serum Concentrations under Valproate Comedication: "Contraindication" or "Safe Combination"? A Case Report. Pharmacopsychiatry 40, 287–289



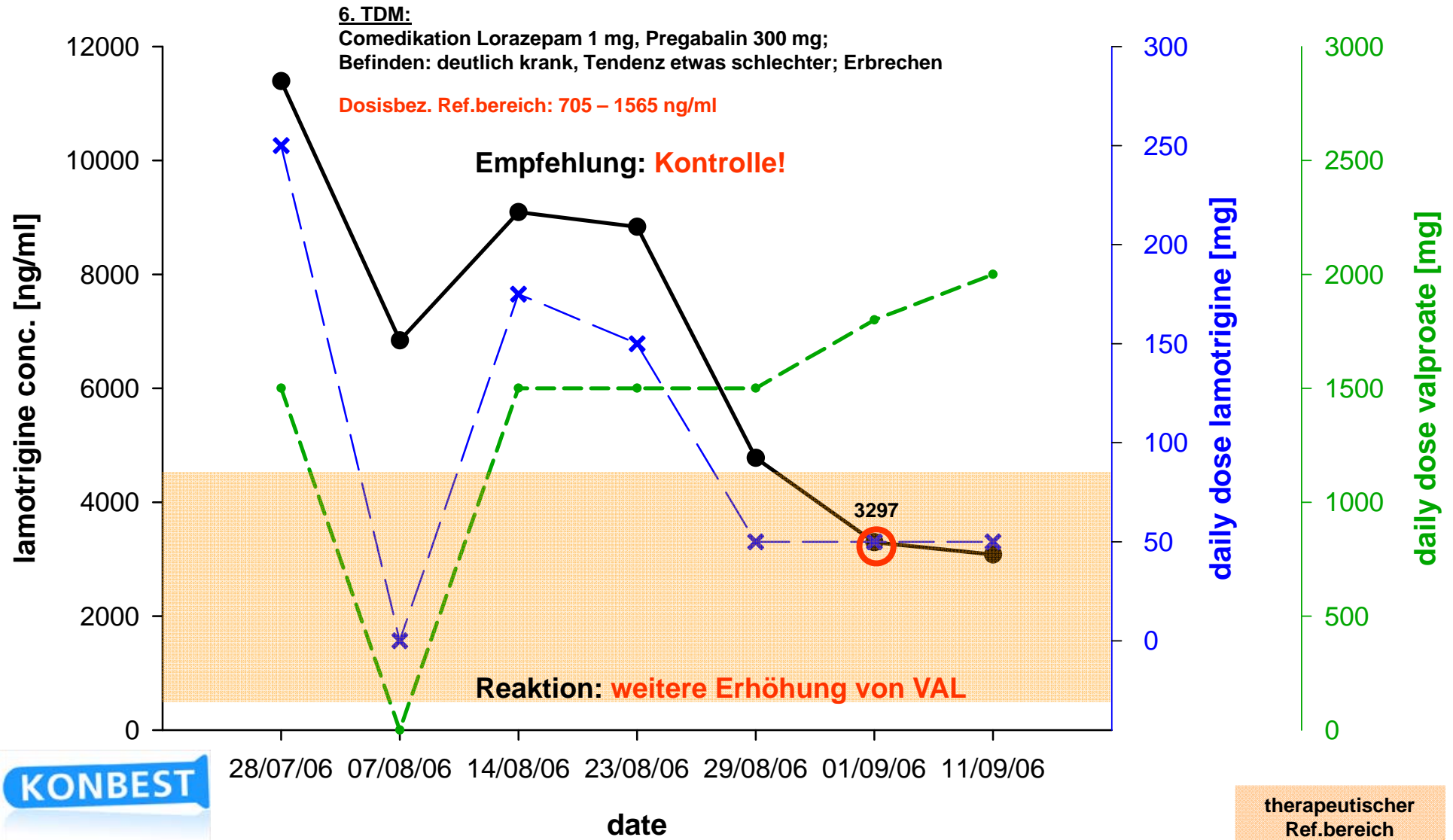
Lamotrigin und Valproinsäure

Greiner C, Wittmann M, Haen E (2007): Lamotrigine Serum Concentrations under Valproate Comedication: "Contraindication" or "Safe Combination"? A Case Report. Pharmacopsychiatry 40, 287–289



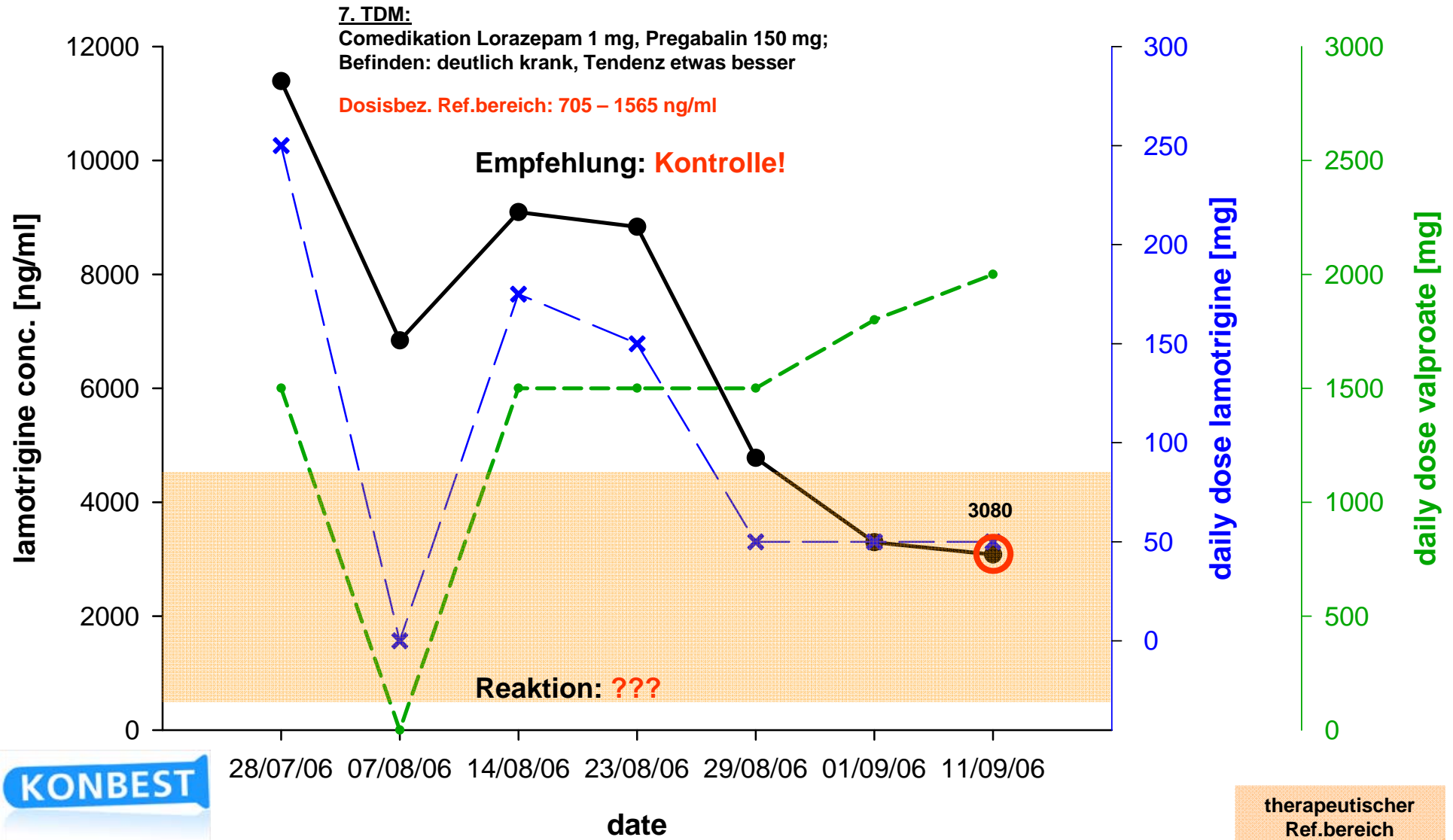
Lamotrigin und Valproinsäure

Greiner C, Wittmann M, Haen E (2007): Lamotrigine Serum Concentrations under Valproate Comedication: "Contraindication" or "Safe Combination"? A Case Report. Pharmacopsychiatry 40, 287–289



Lamotrigin und Valproinsäure

Greiner C, Wittmann M, Haen E (2007): Lamotrigine Serum Concentrations under Valproate Comedication: "Contraindication" or "Safe Combination"? A Case Report. Pharmacopsychiatry 40, 287–289



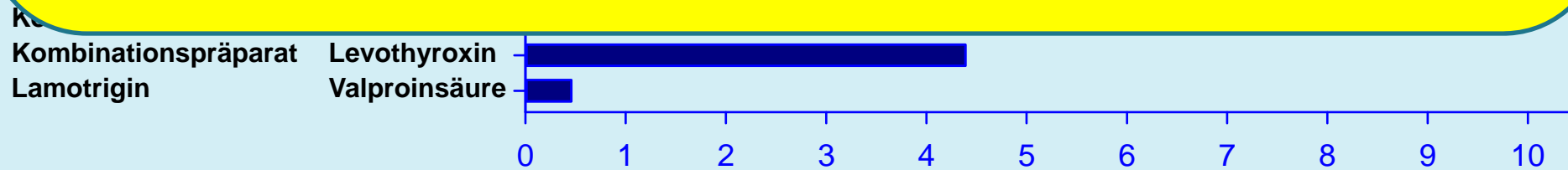
Medikamentenverordnungen F31 2012



Platz 776: 0,46 %MV

Lamotrigin + Valproinsäure

aber ca. 20% unsererer LAM
Anforderungen



Anteil an Medikamentenverordnungen [%MV]

Kernbotschaften

- Arzneimittelinteraktionen sind auch bei Bipolaren Störungen wichtig
- Pharmakokinetische Interaktionen sind keine absoluten Kontraindikationen
- aber bei Risiko für pharmakokinetische Interaktionen ist TDM ein „Muß“