

Medikamentencocktails im Alter



klinisch relevante Interaktionen von Psychopharmaka

Mag. Martina Anditsch

Klinische Pharmazeutin

Donauspital



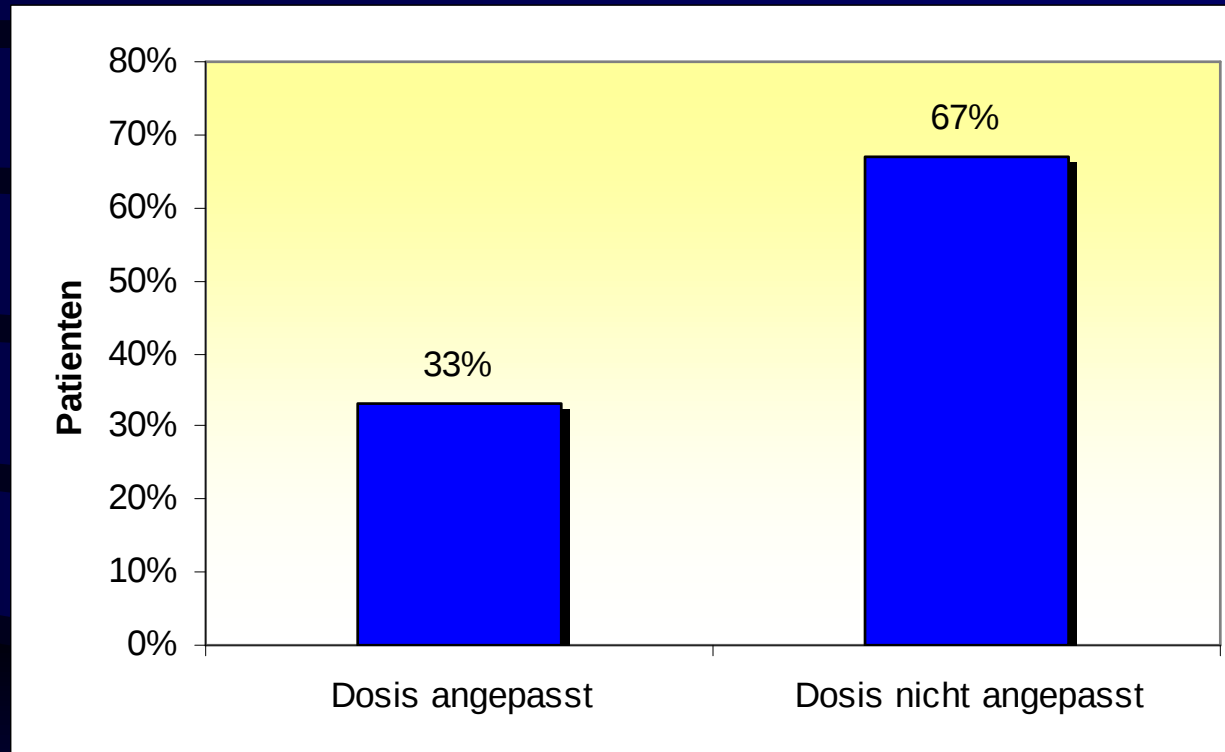
IFPA Interdisziplinäres Forum für
Psychopharmako-Therapie im Alter

Pharmakokinetische Besonderheiten im Alter

- Blutvolumens ↓ (Plasmaproteingehalt ↓)
- Wassergehalt ↓ / Fettgehalt ↑
- Leberdurchblutung ↓
- HZV, GFR, tubuläre Funktion ↓
- Veränderungen im ZNS System (Abnahme der Neuronen, Rezeptoren, Transmitter, erhöhte Sensibilität der Opiodrezeptoren)
- Max.koronarer Blutfluss um 65% vermindert
- Vitalkapazität ↓ (FEV1, FVC)

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Universität Basel; 1648 Patienten



Ursachen: Unkenntniss

Nichtbeachtung der eingeschränkten Nierenfunktion

Medikamentkosten ↑ **um 13,7%**

Hilfestellung?!

- MDRD (Modification of Diet in renal disease)
bei alten, kachektischen Patienten

www.zystenniere.de/gfr/index.htm

- Anpassung der Dosis bei verminderter
Nierenfunktion

$Q_0 < 0,5 + GFR < 50 \text{ ml/min}$  Dosisreduktion

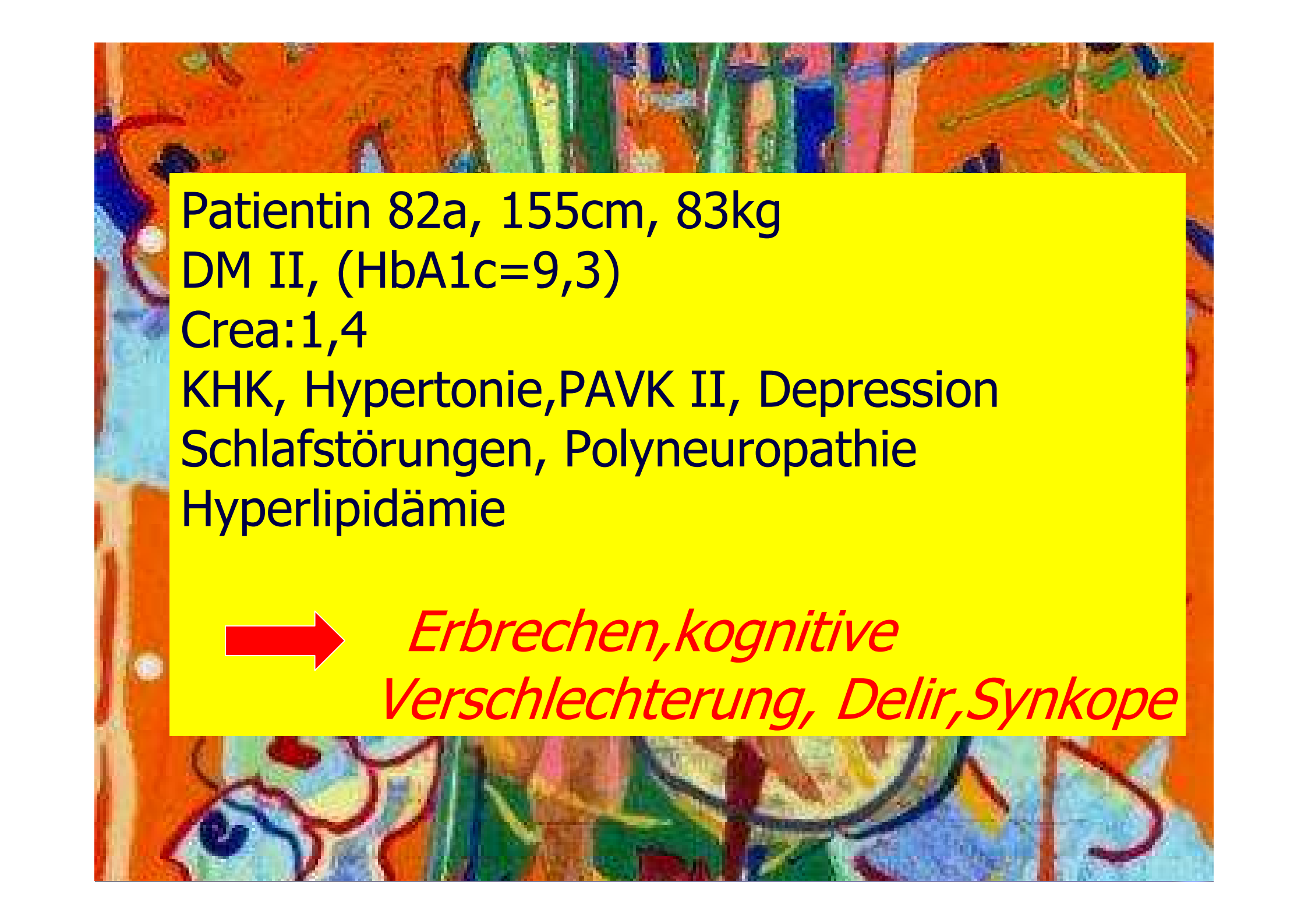
www.dosing.de

- **4 - 10 %** der Aufnahmen ins Krankenhaus sind auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen:

770.000 Aufnahmen ins Spital aufgrund UAW in USA

- 5,6 Mill.\$/Jahr
- 0,32% davon versterben (100.000/Jahr)
- 2/3 der UAWs sind vermeidbar

Hamilton RA et al, Pharmacotherapy 1998 Bonetti et al, Schweiz Rundsch Med Prax 2000
Fröhlich: NÖGKK, 2004; Taxis K: Pharm. Z. 37 (2002) Juurlink et al. 2003; Klotz et al. 2003
Bates, JAMA, 1997; Col N, Fanale JE, Kronholm, P: Arch Int Med 150 (1990) 841 - 845.



Patientin 82a, 155cm, 83kg

DM II, (HbA1c=9,3)

Crea:1,4

KHK, Hypertonie, PAVK II, Depression

Schlafstörungen, Polyneuropathie

Hyperlipidämie



*Erbrechen, kognitive
Verslechterung, Delir, Synkope*

Dancor 10mg	1/2- 0 -1/2
Acemin 10mg	0 - 0 -1
Acecomb	1 - 0 - 0
T-Ass 100mg	0 - 1 - 0
Simvastatin 40mg	1 - 0 - 0
Furospirobene forte	1 - 0 - 0
Citalopram 20mg	1 - 0 - 0
Mirtabene 30mg	0 - 0 - 1
Voltaren 100mg	0 - 0 - 1
Tegretol 400mg ret.	0 - 0 - 1
Amaryl 4mg	1 - 1 - 0
Glucophage 1000mg	0 - 0 - 1
Omec 40mg	1 - 0 - 0



Dancor 10mg 1/2-0-1/2

Acemin 10mg 0 – 0 – 1

Acecomb 1- 0 - 0

T-Ass 100mg 0 – 1 – 0

Simvastatin 40mg 1 – 0 – 0

Furo

Cital

Mirtabene 30mg 0 – 0 – 1

Voltaren 100mg 0 – 0 – 1

Tegretol 400mg ret. 0 – 0 – 1

Amaryl 4mg 1 – 1 - 0

Glucophage 1000mg 0 – 0 - 1

Agopton 30mg 0 – 0 - 1

Hypoosmolare Hyponatriämie
Na: 118 mmol/l !!!!



Interaktionen

- **Pharmakodynamisch**

Synergistische Wirkung

WW mit Rezeptoren,

Beeinflussung der Enzymaktivität

Öffnung,

Blockade von Ionenkanälen

Beeinflussung von

Transportsystemen

- **Pharmakokinetisch**

Wirkung des Körpers auf
den Arzneistoff

(Alter, Geschlecht,
Nahrung,
Organschäden)



Pharmakodynamische WW

- *Delir* (anticholinerg, serotoninerger,...)
- *Erhöhtes Blutungsrisiko*
(SSRI, SNRI + Coumarine, ASS, NSAR,...)
- *Hyponatriämie*
(Antidepressiva, Diuretika, Antikonvulsiva,...)

Delirogene Pharmaka

Carter,1996;Francis,1996;Lisi,2000;Maher,2002;Bandelow2004;Höfler2004

Analgetika	Opioide(Tramadol,Codein,Morphin, Oxycodon)
Antiarrythmika	Chinidin,Disopyramid,Lidocain,Amiodaron,Digoxin Aminophylline, Flecainid,
Anticholinergika	Atropin,Scopolamin,Oxybutinin,
Antibiotika	Quinolone,Aminoglycoside,Cephalosporine,Penicilline, Sulfonamide, Rifampicin,Metronidazol,
Antihistaminika	H1-Blocker(Diphenhydramin);H2-Blocker(Cimetidin Ranitidin, Famotidin)
Antihypertensiva	Clonidin,Captopril,Propanolol,
Antikonvulsiva	Barbiturate,Phenytoin,Carbamazepin

Delirogene Pharmaka

Carter,1996;Francis,1996;Lisi,2000;Maher,2002;Bandelow2004;Höfler2004

Antiphlogistika	NSAR,Salicylate,Kortikosteroide
Antipsychotika	Perphenazin,Chlorprothixen,Zotepin,Clozapin
Antiparkinsonia	Amantadin,Selegilin,Dopaminagonisten, Levodopa, Carbidopa
Sedativa	Barbiturate, Benzodiazepine,Chloralhydrat
diverse	Metoclopramid,Lithium,Furosemid,Aciclovir Inhalationsnarkotika,Muskelrelaxantien, Ketamin

Symptome eines Serotonin-Syndroms

Autonom vegetative Symptome:	Pulserhöhung, Schwitzen, Durchfall Übelkeit, schnelle Atmung, RR ↑ Kopfschmerz, Pupillenerweiterung
Symptome einer Zentralnervösen Erregung:	Unruhe, Halluzination, Akathisie, Hypomanie, Koordinationsstörung
Neuromuskuläre Symptome:	Tremor, Myoklonie, gesteigerte Reflexe, Anfälle

Nach Sternbach, 1991: mind.3 Symptome

Serotonin



- SSRI, SNRI
- TCA
- Johanniskrautextrakt
- L-Thryptophan
- Buspar, Mirtazapin, Trazodon
- Unselektive MAO-Hemmer
- Tramadol, Opiate
- Lithium
- Triptane
- Atypische Neuroleptika
- Ecstasy, LSD, Kokain
- Antiemetika
- Oxcarbazepin, Carbamazepin

Nach Boyer und Rossi 2005

Pharmakodynamische WW

- *Delir* (anticholinerg, serotoninerger)
- *Erhöhtes Blutungsrisiko*
(SSRI + Coumarine, ASS, NSAR,...)
- *Hyponatriämie*
(Antidepressiva, Diuretika, Antikonvulsiva,...)

CAVE:

Kombination orale Antikoagulantien,
Thrombozytenaggregationshemmer, Ginko

+

NSAR

+

SSRI,SNRI



Erhöhtes Blutungsrisiko!!!!

Dalton;Arch Intern.Med.2003; Jong,J Clin Pharmacol 2003;
Walraven,BMJ 2001; Li Wan Po, BMJ 1999;...

Wirkmechanismus

- Verminderte Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten durch Wiederaufnahmehemmung von Serotonin
- Aktivierung des fibrinolytischen Systems
- +Phenprocoumon: Abbauehemmung v.a. durch Fluoxetin, Paroxetin)

CYP 450 Inhibitoren

	3A4	1A2	2D6	2C19	
Escitalopram	0	0	+	0	
Citalopram	0	0	+	0	
Fluoxetin	+++	0	+++	+	
Fluvoxamin	+	++	+++	+++	
Paroxetin	+++	0	+++	+	
Sertralin	0/+	0	0	0/+	

Handbuch Psychopharmaka Bandelow, 2004; De Battista 2005;
Interaktionen für die Kitteltasche Ziegelmeier 2003; Fachinformation

CAVE:

Kombination orale Antikoagulantien,
Thrombozytenaggregationshemmer, Ginko

+

NSAR

+

SSRI,SNRI



Erhöhtes Blutungsrisiko!!!!

Dalton;Arch Intern.Med.2003; Jong,J Clin Pharmacol 2003;
Walraven,BMJ 2001; Li Wan Po, BMJ 1999;...

Pharmakodynamische WW

- *Delir* (anticholinerg, serotoninerger)
- *Erhöhtes Blutungsrisiko*
(SSRI + Coumarine, ASS, NSAR,...)
- *Hyponatriämie*
(Antidepressiva, Diuretika, Antikonvulsiva,...)

Symptomatische Hyponatriämie

- **< 125 mmol/l**

Lethargie

Anorexie

Nausea, Vomitus

Reizbarkeit

Schwindel, Kopfschmerz

Muskelschwäche

- **<110 mmol/l**

Benommenheit

Verwirrtheit

Krämpfe

Somnolenz

Tod

Dancor 10mg 1/2-0-1/2

Acemin 10mg 0 – 0 – 1

Acecomb 1- 0 - 0

T-Ass 100mg 0 – 1 – 0

Simvastatin 40mg 1 – 0 – 0

Furo

Cital

Mirtabene 30mg 0 – 0 – 1

Voltaren 100mg 0 – 0 – 1

Tegretol 400mg ret. 0 – 0 – 1

Amaryl 4mg 1 – 1 - 0

Glucophage 1000mg 0 – 0 - 1

Omec 40mg 0 – 0 - 1

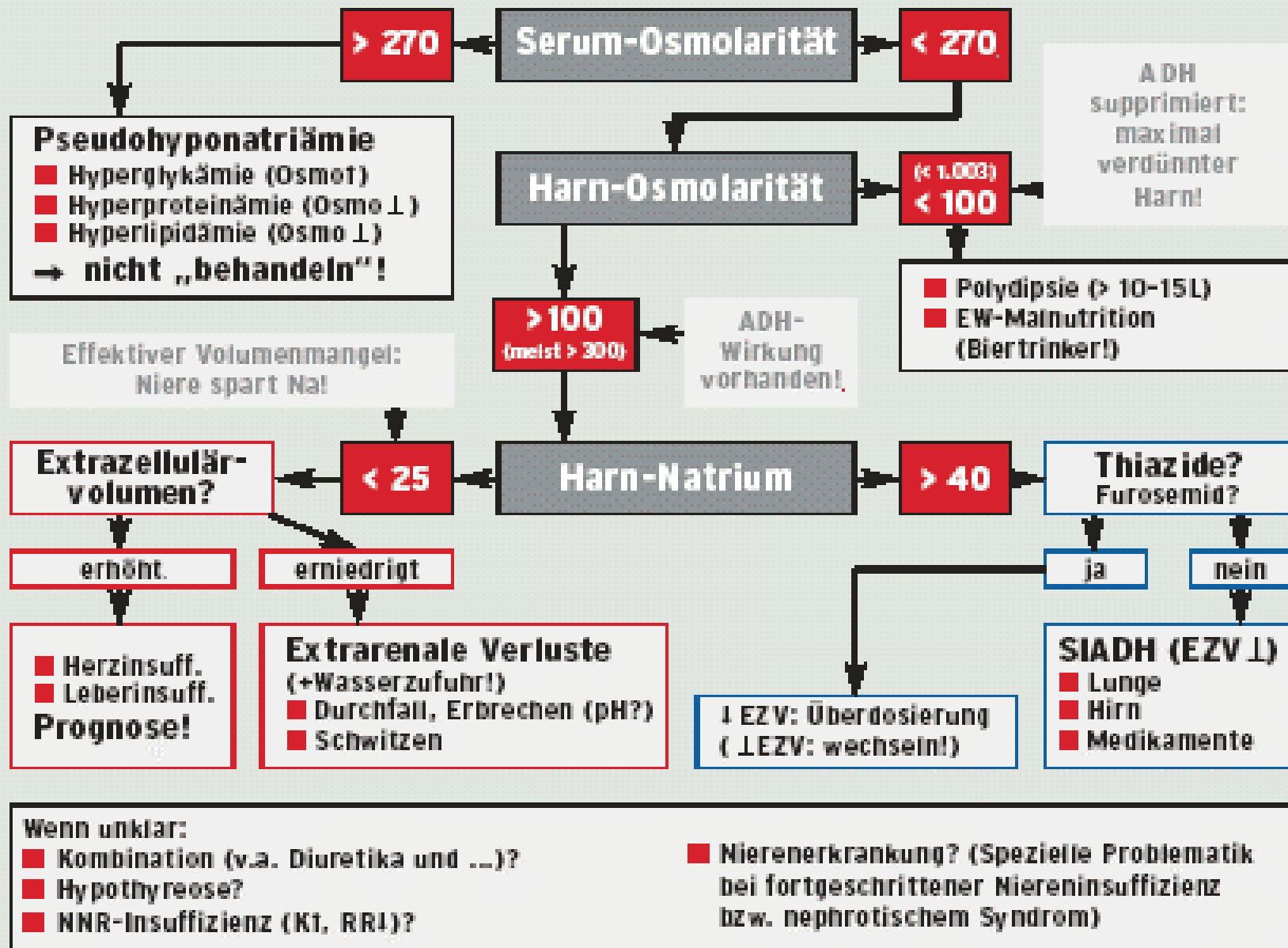
Hypoosmolare Hyponatriämie
Na: 118 mmol/l !!!!



Hyponatriämie

- **Beeinflussung des ACE- Systems**
(ACE-I, Spironolacton, Amilorid,)
- **erhöhte Ausscheidung**
(Diuretika)
- **GI-Nebenwirkung (Erbrechen, Durchfall)**
(Theophyllin, Digitalis, AchEI,...)
- **SIADH**
(Oxcarbazepin, Carbamazepin, SSRI, SNRI,...)

Abb. 1: Differenzialdiagnosen der Hyponatriämie ($\text{Na} < 135$):



Pharmaka mit SIADH

- Vasopressin Analoga
- Cisplatin, Vincaalkaloide
- Carbamazepin, Oxcarbazepin
 - SSRI, SNRI
 - Phenothiazine
 - (Thiazide)
 - MAO-Hemmer
 - NSAID
 - Omeprazol

Baylis,2003;

Dancor 10mg	½-0-1/2
Acemin 10mg	0 – 0 – 1
Acecomb	1- 0 - 0
T-Ass 100mg	0 – 1 – 0
Simvastatin 40mg	1 – 0 – 0
Furospirobene forte	1 – 0 – 0
Citalopram 20mg	1 – 0 - 0
Mirtabene 30mg	0 – 0 – 1
Voltaren 100mg	0 – 0 – 1
Tegretol 400mg ret.	0 – 0 – 1
Saroten 50mg	0 – 0- 1
Amaryl 4mg	1 – 1 - 0
Glucophage 1000mg	0 – 0 - 1
Omec 40mg	0 – 0 - 1



Dancor 10mg 1/2-0-1/2

Atacand 8mg 1- 0 - 1

T-Ass 100mg 0 – 1 – 0

Simvastatin 40mg 0 – 0 – 1

Mirtabene 30mg 0 – 0 - 1

Lyrica 75mg 0 – 0 – 1

Glucophag 500mg 1 – 0 - 1

Actos 15mg 1 – 0 – 0

Lasix bei Beinödemen, Dyspnoe

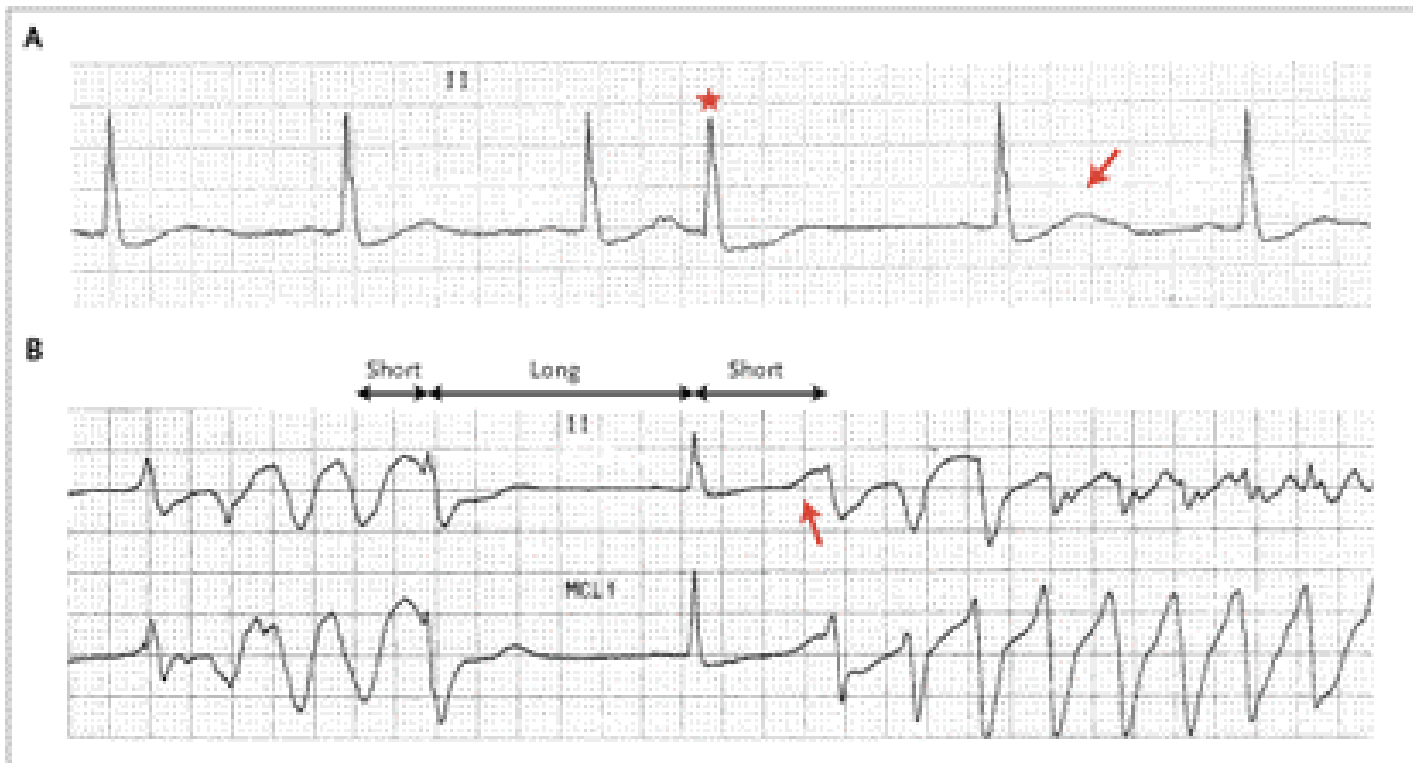
Pharmakodynamische Interaktionen

- **Hypotonie, Orthostase**

(Neuroleptika, Benzodiazepine,
Antidepressiva, Antiparkinsonia, Antihypertensiva,...)

- **Bradykardie, AV-Block**

(Digitalisglycoside, β -Blocker, Ca-Antagonisten, Amiodaron,
Flecainid, Clonidin, Trazodon, AChE-I,...)



QTc-Zeit-Verlängerung

QTc-Zeit normal: < 440ms

Hypokaliämie

Hypomagnesiämie

Hypocalciämie

Bradykardie

Chron.Alkohol

KHK, CHF

Medikamente **SEX???**

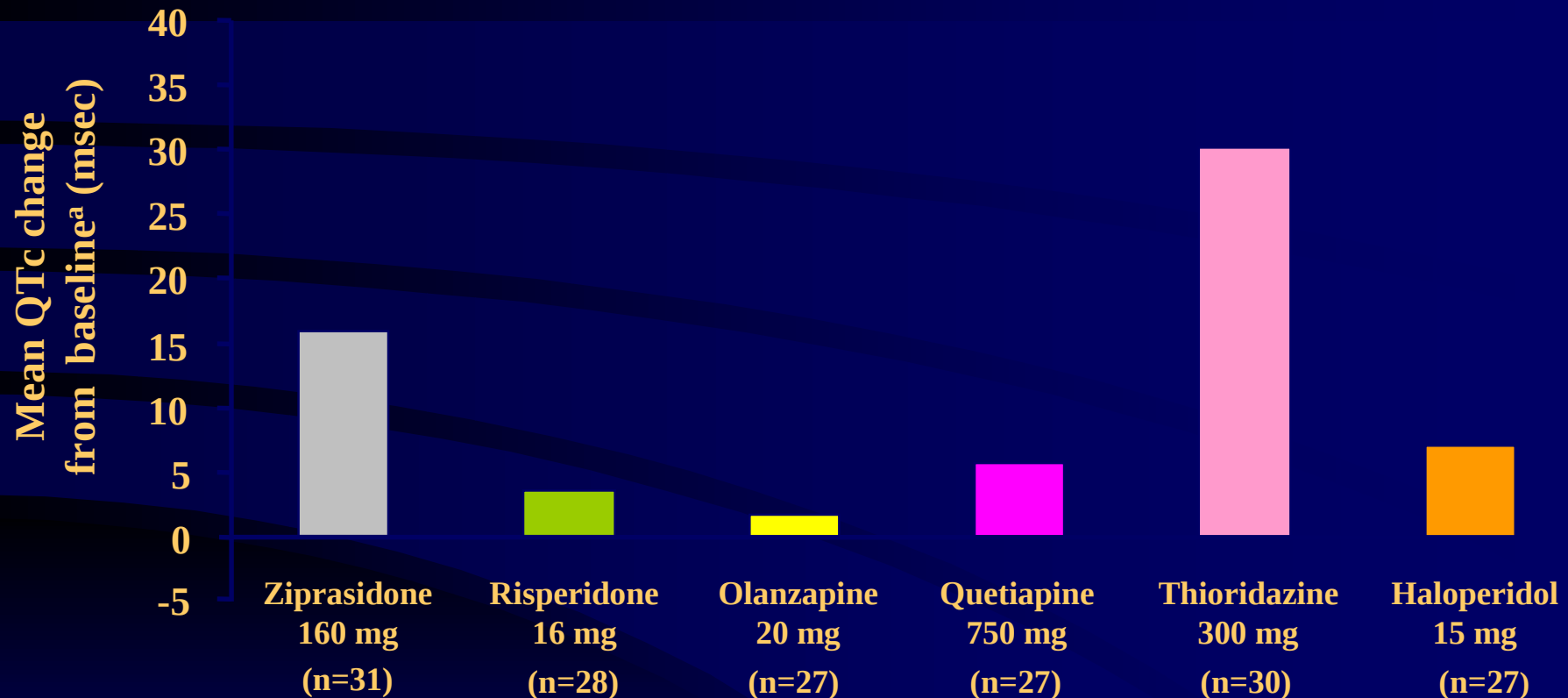


QTc-Verlängerung
ventrik.Tachykardie
Kammerflimmern
plötzlicher Herztod

QTc-Zeit-Verlängerung

- **Antiarrythmika:** Amiodaron, Sotalol,...
- **Antibiotika:** Makrolide, Quinolone, Cotrimoxazol
- **Antimykotika:** Ketokonazol, Amphotericin,
- **Antihistaminika:** Terfenadin, Astemizol,
- **Antipsychotika:** Haloperidol, Atypica
- **Antidepressiva:** TCA, Tetracyclika, Paroxetin, Fluox.
- **Andere:** Amantadin, Li, Triptane,...

Effect of Antipsychotic Drugs on QTc Interval



^aPfizer study 54 baseline correction

Doses are highest total daily doses evaluated

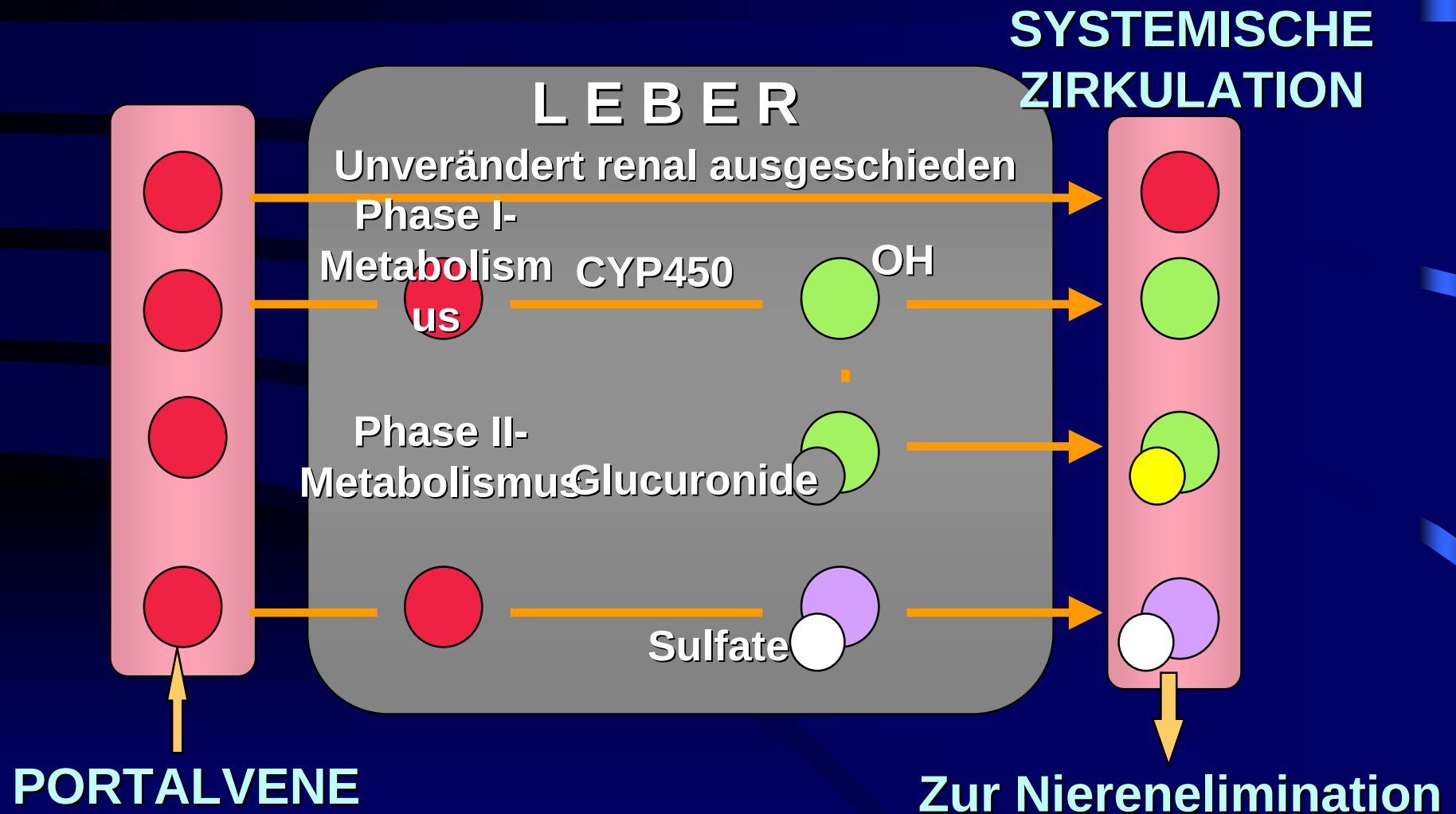
FDA Psychopharmacological Drug Advisory Committee 2000

Pharmakokinetische Interaktionen

- **Beeinträchtigung der Resorption**
(Komplexbildner, wie Tee, Kaffee, Colestyramin, Digitalisglycoside, Acarbose: +Antazida)
- **Wechselwirkungen mit Transportern (P-Glykoprotein)**
- **Cytochrom-P-450 Beeinflussung**
(Inhibition, Induktion, poor/rapid metaboliser, ...)
- **Beeinflussung der renalen Clearance**
ACE-I, Sartane, Schleifendiuretika, Thiazide: +Li: Nephro- und Neurotoxizität



Gemeinsame Wege der Arzneimittelelimination



Adaptiert nach Hansten. Science & Medicine. 1998;5:16-25.

Cytochrom P450 3A4

Inhibitoren von CYP 3A4

Fluconazol, Ketokonazol, Itraconazol
Amiodaron, Verapamil, Diltiazem
Erythromycin, Clarithromycin
Fluvoxamin, Fluoxetin
Voriconazol, Proteaseinhibitoren
Cimetidin, Grapefruitsaft



Induktoren von CYP 3A4

Barbiturate
Carbamazepin
Phenytoin
Johanniskraut
Rifampicin



Substrate von CYP 3A4

Alprazolam, Midazolam, Triazolam, Diazepam
Zolpidem, Atorvastatin, Simvastatin,
Lovastatin, Buspiron, TCA, Trazodon
Mirtazapin, Fentanyl, Methadon
Amlodipin, Nifedipin, (Es)Omeprazol
Hydrocortison, Paracetamol, Coumarine
Sildenafil, Theophyllin, ...

CYP 450 Inhibitoren

	3A4	1A2	2D6	2C19	
Escitalopram	0	0	+	0	
Citalopram	0	0	+	0	
Fluoxetin	+++	0	+++	+	
Fluvoxamin	+	++	+++	+++	
Paroxetin	+++	0	+++	+	
Sertralin	0/+	0	0	0/+	

Handbuch Psychopharmaka Bandelow, 2004; De Battista 2005;
Interaktionen für die Kitteltasche Ziegelmeier 2003; Fachinformation

WW SSRI/Antipsychotika

Fluvoxamin

+Haloperidol 5-10x ↑

+Clozapin 8x ↑

+Olanzapin 4-8x ↑

Fluoxetin

+Risperidon 75% ↑

+Clozapin 40-70% ↑

	Bioverfüg- barkeit(%)	PPB (%)	T1/2 (h) + Met.	Steady state (Tage)	CYP P450
Amisulprid	40-50	80	12-20	3-4	-----
Aripiprazol	87	>99	60-80	14	3A4,2D6
Clozapin	50-60	97	6-33	4-8	1A2,(3A4, 2D6)
Olanzapin	60	93	27-60	5-7	1A2
Paliperidon	28	74	23	4-5	-----
Quetiapin	9	83	6-8	2-3	3A4
Risperidon	68	90	20-24	4-6	2D6,3A4 (2D6 Inh.)
Sertindol	74	>99	3 tage	15	2D6,3A4
Ziprasidon	30-60	>99	5-10	2-3	3A4 (33%)

Benkert,Hippius,2004;Spina,Leon,2007;Rankin,2000;Ciraulo D 2006;Fachinfo

Cytochrom P450 1A2

Inhibitoren von CYP 1A2

Ciprofloxacin, Norfloxacin
Ticlopidin
Fluvoxamin, Cimetidin



Induktoren von CYP 1A2

Omeprazol, Modafinil
Insulin
Tabak
Kohlgemüse



Substrate von CYP 1A2

Amitriptylin
Clozapin
Coffein
Estradiol
Fluvoxamin
Haloperidol
Duloxetin

Olanzapin
Ondansetron
Paracetamol
Ropivacain
Theophyllin
Verapamil
Zolmitriptan

Mirtazapin	NasSA	Sedierend, Gewichtszunahme	Substrat von 1A2,3A4,2D6
Venlafaxin	sSNRI	Blutdruckanstieg	2D6(+s.Hemmer)
Milnacipran		Flush	Glucuronsrebind.
Duloxetine		GI,Kopfschmerz Schlaflosigkeit	2D6, 1A2
Tianeptin	5HT3 Aufnahme	Kopfschmerz	β-Oxidation
Reboxetin	NARI	„anticholinerg“	Substrat von 3A4
Bupropion	NDRI	Appetitlosigkeit, Kopfschmerz,	Subst.von 2B6 +Hemmer v.2D6
Hyp.perforat.	v.a.SNRI	photosensibil	Induktor von3A4

Duloxetine +

Fluvoxamin (100mg/d):

Clearance um 77% ↓

AUC um das 6fache ↑

Tabak:

Clearance um 50% ↑

Plasmaspiegel um 50% ↓

Cytochrom P450 2D6

Inhibitoren von CYP 2D6

Antipsychotika, Methadon
Paroxetin, Fluoxetin
Clomipramin, Celecoxib
Amiodaron, Cimetidin
Moclobemid, Bupropion
(Venflavaxin)



Substrate von CYP 2D6

Codein, Fentanyl, Hydro(Oxy)codon, Morphin,
Dextropropoxyphen, Tramadol, Venlafaxin,
TCA, Maprotilin, Fluphenazin,
Haloperidol, Risperidon, Clozapin,
Bisoprolol, Metoprolol, Propanolol, Timolol,
Nebivolol, Carvedilol,
Metoclopramid

Bupropion /Wellbutrin XR

Krampfisiko  +Theophyllin, Tramadol,
Alkohol, Antipsychotika

RR  + Nikotinpflaster

Augmentation: +SSRI, Venlafaxin beschrieben

Cave: Anorexie, Bulimie, Psychosen

Trivedi, NEJM 2006; Dewan, 2002;

„Take Home Message“

- *Bewußtsein fehlt oft*
 - Kompliziertes Thema
 - Neuer Forschungszweig
 - Oft nur Kasuistiken
- **Klinisch relevant**
 - alte Patienten
 - bei Multimedikation



Wer sein Ziel nicht kennt,
überlässt den Weg dem Zufall.

„Take Home Message“

- *Pharmakodynamik*

- Elektrolytstörungen
- Wirkverlust/Wirkverstärkung
- Orthostase, Bradykardie

- *Pharmakokinetik*

- Unterschiedlicher Metabolismus in der Leber
- P-GP
- Ausscheidung



Wer sein Ziel nicht kennt,
überlässt den Weg dem Zufall.

Literatur:

- Fachinfo (Austria Codex, drugdex, drugreax, medis,....)
- Bücher (König; Ammon; Bandelow; Nissen, Bazire, Benkert, Beubler, ...)
- Internet: (div. Journale,
www.arznei-telegramm.de;
www.akdae.de;
www.drug-interactions.com;
www.medscape.com; www.psychpharmakotherapie.de;
www.medizinimdialog.com/mid1_02/klinisch.htm

Literatur:

- www.abda.de/ABDA
- www.ifap-index.de
- www.medicine.iupui.edu/flockhart
- www.mhc.com/Cytochromes
- www.gjpsy.uni-goettingen.de/interactions_calculator.php
- www.psiac.de