

Nimmt der Patient mehr als zwei Medikamente ein, kommt es rasch zu einer Summierung von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder Interaktionen. Ab fünf Medikamenten wird von Polypharmazie gesprochen.



Neuropsychiatrische Pharmakotherapie

Nebenwirkungen und Interaktionen von Neuropsychopharmaka

In der Praxis ist eine ausführliche Medikationsanalyse aufgrund von Zeitdruck, Unkenntnis der eingenommenen Substanzen oder fehlerhaften Informationen oft schwierig umzusetzen. Im Bemühen um eine hohe Medikamentensicherheit der neuropsychiatrischen Pharmakotherapie sollten Arzneimittelnebenwirkungen und -interaktionen aber schon in der Praxis dokumentiert, schwere Fälle gemeldet und gegebenenfalls auch codiert werden. Bei dafür indizierten Medikamenten sollte das therapeutische Drug Monitoring gemäß Leitlinien konsequent erfolgen. Zuerst muss der Patient aber immer gut aufgeklärt sein und der Arzt sollte immer einen möglichst aktuellen Überblick über Anzahl, Dosis, Quelle und Indikation der Medikamente haben.

MARKUS WEIH, KATHARINA ENDRES, ANN-KATHRIN GEIBEN, EKKEHARD HAEN

Eine Nebenwirkung (meist unerwünschte Arzneimittelwirkung, UAW, ADR) ist als jegliche schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Arzneimittel definiert [1, 2], wenn von einem kausalen Zusammenhang ausgegangen wird. Dabei ist es egal, ob die Anwendung bestimmungsgemäß – wie in der Fachinformation vorgesehen – war, oder die Reaktion durch Missbrauch, Überdosierung oder Medikationsfehler, also nicht bestimmungsmäßigem Gebrauch hervorgerufen wurde. Eine Wechselwirkung oder Interaktion zwischen zwei Medikamenten oder mit Xenobiotika (Nahrungs- und Genussmittel) allgemein hingegen ist zunächst als neutral zu bewerten und kann sowohl die erwünschte als auch die unerwünschte Wirkung verstärken oder abschwächen. Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ wird mehr im Rahmen klinischer Studien oder von Good Clinical Practice (GCP) gebraucht und gilt auch, wenn eine Kausalität eher unwahrscheinlich ist [3].

Arzneimittelnebenwirkungen und -interaktionen

Häufigkeit und Bedeutung

Die Prävalenz von Nebenwirkungen oder Interaktionen ist durch unspezifische Symptome, die unterschiedlichen Definitionen und Studienpopulationen schwer zu bemessen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass schwere Neben- oder Wechselwirkungen nicht selten sind. Nach einer aktuellen Metaanalyse von Khalil und Huang sowie vielen anderen Publi-

kationen kann davon ausgegangen werden, dass die arzneibedingte Mortalität 0,4–2,7 % beträgt, und dass etwa 5 % (mit einer Spannweite von 0,7–14 %) aller Krankenhauseinweisungen und -aufnahmen oder der Behandlungsfälle direkt oder indirekt medikamentenbedingt sind [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Diese Zahl summiert sich in Deutschland auf 250.000 Krankenhauseinweisungen pro Jahr. Im ambulanten Bereich sind die Zahlen vermutlich ähnlich. Es existiert zu dem Thema eine hausärztliche Leitlinie, die zurzeit überarbeitet wird [10].

Pharmazeutische Unternehmen, Behörden, Apotheker und Ärzte sind verpflichtet, Medikationsfehler oder Nebenwirkungen zu melden [11]. Diese Spontanmeldesysteme eignen sich aber nur eingeschränkt für eine vollständige Erfassung und quantitative Auswertung.

Risikofaktoren

Die wichtigsten Risikofaktoren für Nebenwirkungen und Interaktionen sind:

- Alter des Patienten,
- Multimorbidität, vor allem Leber- und Nierenerkrankungen, Diabetes,
- Polypharmazie beziehungsweise -medikation,
- Dosis
- Erkrankungen, die per se mit mehreren Medikamenten behandelt werden (HIV, Krebs, Hepatitis C, TBC)
- geringe therapeutische Breite,

- Selbstmedikation (z. B. Tryptophan bei MAO-Hemmern),
- genetische Polymorphismen,
- Nahrung, Genussmittel (Tabakrauch, Alkohol, Koffein, bestimmte Obst und Gemüsesorten, gegrillte Lebensmittel),
- zu starre Therapieschemen.

Nicht zu vernachlässigen sind darüber hinaus Inkompatibilitäten (z. B. Komplexbildung, Bildung von sichtbaren wie nicht sichtbaren Partikeln bei Infusionen, Zersetzung der Wirkstoffe durch falsche pH-Einstellung der Grundlage, Levodopa/Methylodopa plus polyvalente Kationen [Fe^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+}]) sowie die ungünstige Kombination von Alkohol und Retardtabletten.

Fakt ist doch, dass Risikominimierung keine spezifische Anstrengung im Gesundheitswesen ist, auch wenn diese in Deutschland eine lange Tradition hat („primum non nocere“). In modernen Industriegesellschaften gibt es seit Jahrzehnten umfassende Bemühungen, häufige oder schwere Risiken zu reduzieren, sei es beruflich (Arbeitssicherheit, Schuhe, Kleidung, Luftreinheit, verpflichtende Risikobewertungen), im öffentlichen Bereich (Geländer, Sperren von Gefährdungsstellen, Entschärfung von Suizid-Hot-Spots), in der Kraftfahrzeugbranche (Sicherheitsgurte, Airbags), im privaten Bereich (Fehlerstromschutzschalter, Rauchmelder usw.) oder im Freizeitsport (Rad-, Ski- oder Reithelme, Protektoren für Motorradfahrer). Vor diesem Hintergrund ist es besser zu verstehen, dass es im Gesundheitswesen ebenfalls Projekte und Maßnahmen gibt, die Arzneimittelsicherheit zu erhöhen, besser verträgliche Medikamente zuzulassen und vor schweren Nebenwirkungen zu warnen (z. B. durch Rote-Hand-Briefe).

Auch wird in der Diskussion rund um die Digitalisierung in der Medizin gern vergessen, dass der Ausgangspunkt eine Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) war, was sich etwa in den Vorstößen zu eindeutigen Rezepten, bundeseinheitlichem Medikationsplan, eGK und eArztbrief zeigt.

Auf ärztlicher Seite ist das Thema Interaktionen in der Regel angstbesetzt. Seitens der Patienten, die natürlich am Nutzen-Risiko-Verhältnis interessiert sind, ist es sicher eine der häufigsten Fragen, ob sich die Medikamente „vertragen“. Eine solche Beurteilung ist aber für Neurologen, Psychiater oder Psychotherapeuten eher schwierig, da sie oft keinen Gesamtüberblick haben.

Besonderheiten der neuropsychiatrischen Pharmakotherapie

Die meisten Neuropsychopharmaka beeinflussen mindestens einen der folgenden Neurotransmitter:

- Dopamin (Agonist oder Antagonist, meist erwünscht),
- Serotonin (meist erwünschte Erhöhung),
- Noradrenalin (meist erwünschte Erhöhung),
- Histamin (meist unerwünscht, Ausnahme Schlafstörung, Allergien),
- muskarinerge Acetylcholinrezeptoren (meist unerwünscht, Ausnahme Parkinson).

Viele Psychopharmaka, vor allem Antidepressiva und Antipsychotika wirken aber auf mehrere Neurotransmittersysteme. Details sind den gängigen Rezeptorbindungsprofiltabellen aus Standardwerken zu entnehmen [12] und sollen hier nicht weiter ausgeführt werden.

Physiologische Grundlagen

Für Xenobiotika im Allgemeinen und Pharmaka im Besonderen relevante Gewebe sind vor allem die Enterozyten des Dünndarms, Hepatozyten und die Blut-Hirn-Schranke. Die Aufnahme in den Darm ist keine Diffusion, sondern wird durch Transportproteine für organische Anionen und Kationen an der apikalen Seite der Enterozyten aktiv reguliert. In Enterozyten findet die Metabolisierung durch Uridinphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT), N-Acetyltransferasen (NAT) und vor allem Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) statt. Effluxtransporter wie MRP (Multidrug resistance associated protein) oder P-Glycoprotein (P-gp) können die Metabolite wieder ins Darmlumen zurücksezernieren. Im sinusoidalen System der Leber spielen etwas andere Transportproteine eine Rolle, ansonsten erfolgt der Metabolismus (Phase-I- und -II-Reaktionen) ebenfalls über UGT, NAT und das CYP-System. Die Sekretion erfolgt in die Galle oder das Blut.

Auch am Endothel der Blut-Hirn-Schranke sitzen Anionentransporter, Effluxtransporter, aber auch aktive Transporter Richtung Gehirn und Ventrikel. Hemmstoffe der P-gp wie Verapamil können die Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigen.

Symptomatik von Nebenwirkungen

Die physiologischen Grundlagen erklären, warum Nebenwirkungen oder Interaktionen bei Psychopharmaka gehäuft gastrointestinal, renal oder im ZNS-Bereich auftreten [13]. Klinisch zeigen sich aber leider oft unspezifische Symptome beziehungsweise die Interaktionssymptome können sich mit den Symptomen der Grunderkrankung überlappen. Die Thematik wird weiter erschwert durch die Tatsache, dass auch Nozeboeffekte mit einer Rolle spielen. Typisch und häufig sind folgende Organmanifestationen:

- ZNS (Verdacht auf Sedierung, auch Serotoninsyndrom) [14],
- gastrointestinal (Übelkeit, Erbrechen),
- allgemeine Beschwerden oder lokale Beschwerden am Verabreichungsort,
- kardio-thorakal (Torsade, QTc-Zeitverlängerung, Atemwege),
- Gefäß- und Gerinnungssystem (erhöhte Blutungsneigung),
- Nierenfunktion,
- kardial-vaskulär (Hypotonie).

Alltagsprobleme

Eine ausführliche Medikationsanalyse ist in der Praxis unter Zeitdruck, in Unkenntnis der eingenommenen Substanzen oder bei mangelhaften, fehlerhaften Informationen durch die Patienten, Angehörigen oder Pflegekräfte oftmals nur schwer umzusetzen. Auch ist der Erwerb pharmakologischer Grundkenntnisse zwar Teil des Medizinstudiums, diese werden aber nicht regelmäßig aktualisiert.

Gleichfalls bieten die Fachinformationen wenig Hilfe. Diese müssten laut Arzneimittelgesetz (AMG) immer auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft sein. Gerade bei älteren Präparaten wird jedoch keine weitere Forschung betrieben. Die Fachinformationen sind damit veraltet, es fehlen wichtige Kenngrößen wie über den Metabolismus. Bei modernen Präparaten hingegen sind die Fachinformationen dann wieder zu umfangreich und unübersichtlich.

In der Roten Liste sind über 48.000 Arzneimittel und 2.000 Arznei- oder Wirkstoffe aufgezählt, sodass es für den Arzt allein durch die Quantität schwer ist, den Überblick zu behalten. In der Neurologie und Psychiatrie – wie auch sonst in der Medizin – treten UAW und Interaktionen in der Regel dosisabhängig auf und sind damit besonders bei Medikamenten mit einer geringen therapeutischen Breite wie bei bestimmten Antiepileptika (Carbamazepin, Valproat, Phenytoin) und Psychopharmaka (Lithium oder Trizyklika) bekannt.

Natürlich ist eine leitliniengerechte Therapie anzustreben. Allzu leitliniengerechte Behandlung, zum Beispiel bei der Depression oder neuropathischen Schmerzen, fördert aber ebenfalls Interaktionen, vor allem bei der Therapie häufiger Komorbiditäten, wie Diabetes, COPD oder Herzinsuffizienz.

Im Alltag gibt es darüber hinausgehend noch komplexere Probleme, so kann etwa die gleiche Zweifachmedikation (Clozapin und ein Benzodiazepin) zu unterschiedlichen klinischen Zustandsbildern führen:

- verstärkte Müdigkeit und Sedierung,
- Atemdepression,
- Senkung des Blutdrucks,
- erhöhtes Risiko für malignes neuroleptisches Syndrom.

Problem Polypharmazie

Nimmt der Patient mehr als zwei Medikamente ein, kommt es rasch zu einer Summierung von Neben- oder Wechselwirkungen oder Interaktionen. Polypharmazie ist dabei meist definiert durch die Einnahme von fünf Pharmaka oder mehr. Das betrifft zirka 42 % der Patienten in Deutschland über 65 Jahre[15]. Rezeptfreie Substanzen, Over-the-counter-Medikamente (OTC) werden miteingerechnet. Die Zahl möglicher Interaktionen (i) bei n-Medikamenten oder Xenobiotika errechnet sich dabei nach der Formel: $i = \sqrt{(n^2-n)/2} =$ (Interaktionsindex).

Polypharmazie kann dabei zu folgenden Problemen führen:

- Patienten sind überfordert, verlieren den Überblick, mangelnde Compliance (vor allem ältere Patienten),
- Zunahme der Interaktionen,
- Addition ähnlicher Nebenwirkungen (z. B. Sedierung, Alkohol),
- bei kompetitiver Hemmung nachlassende Wirksamkeit von Medikamenten,
- vermeidbare Krankenhausaufnahme oder Todesfälle,
- Drug-Disease-Interaktion (z. B. Verschlechterung einer Demenz bei Einnahme von Anticholinergika).

Besondere Patientengruppen

Besondere Patientengruppen sind neben Kindern, Personen mit chronischen und schweren somatischen Erkrankungen, die per se mit mehreren Substanzen behandelt werden müssen (z. B. HIV, Hepatitis, Karzinome, Transplantatpatienten). Der häufigste Fall ist aber der ältere Patient, bei denen folgende pharmakologische Besonderheiten gelten:

- Magen pH ↑
- Aktive Transportmechanismen ↓
- Enteraler Transport ↓
- Albuminproduktion ↓
- Muskelmasse ↓
- Körperwasser ↓
- Fettanteil ↑
- Leberdurchblutung und -zellmasse ↓
- GFR ↓
- Ausscheidung ↓

In der Folge nimmt das Verteilungsvolumen für lipophile Stoffe zu, die für hydrophile Stoffe (z. B. Lithium, Opioide) ab. Die Halbwertszeit vieler Pharmaka steigt damit an. Beispielsweise kann sich beim älteren Menschen durch diese Veränderungen

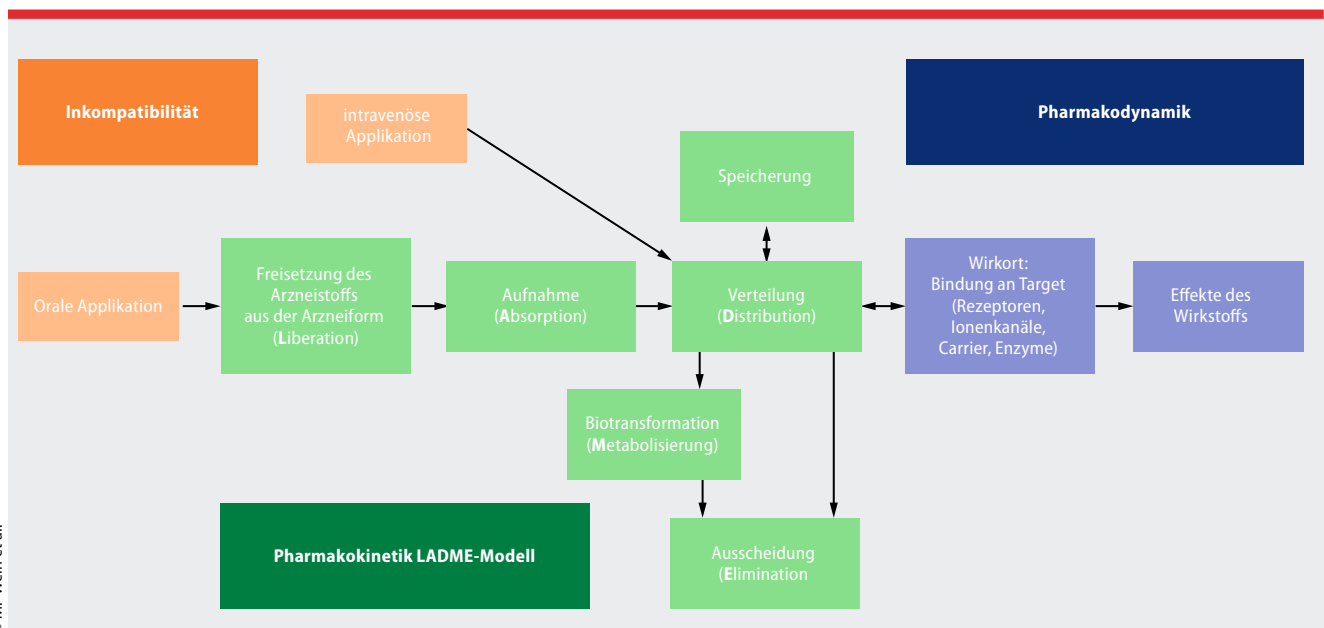


Abb. 1: Pharmakokinetisches Standardmodell

die Halbwertszeit von Diazepam von 20 auf bis zu 80 Stunden erhöhen. In der Geriatrie sollte Lorazepam bevorzugt werden, das lediglich glucuronidiert wird.

Pharmakokinetik

Pharmakokinetische(PK)-Interaktionen führen zu einer Veränderung der Wirkstoffkonzentration durch physiologisch-biochemische Eigenschaften des Pharmakons auf seiner Wanderung durch den Körper („Was macht der Körper mit den Medikamenten“) und können in drei Kategorien eingeteilt werden (PK1–3) [16], an die noch ein „a“ für Verstärkung und ein „b“ für Wirkabschwächung angehängt werden kann. Des Weiteren gibt es noch Drug-disease-Interaktionen (z. B. verschlechtern sowohl Lithium als auch nicht steroidale Antiphlogistika [NSAR] die Nierenfunktion, Anticholinergika können eine Demenz verschlechtern), die hier aber nicht weiter behandelt werden.

Grundlage ist das PK-Standardmodell beziehungsweise das LADME-Schema (**Abb. 1**) zur

- Liberation (Freisetzung aus Darreichungsform),
- Absorption/Resorption (z. B. enterale Aufnahme, PK1),
- Distribution (Plasmaproteine, Verteilungsräume, Blut-Hirn-Schranke, Fettgewebe, PK2),
- Metabolismus (Biotransformation, Phase I, oxidativ, CYP-450, Phase II, Konjugation PK3),
- Exkretion/Elimination (Niere, Galle, intestinal, pulmonal, dermal, PK3).

Aus dem LADME-Schema leiten sich auch die wichtigsten Kenngrößen beziehungsweise Parameter ab (**Tab. 1**).

- Bei PK1 interagieren die Wirkstoffe bei Aufnahme in den Körper. So fördert etwa Metoclopramid (MCP) die Resorption von NSAR und kann somit sinnvoll bei Migräne mit Übelkeit und Erbrechen kombiniert werden (PK1a) [17]. Die orale Bioverfügbarkeit von Ziprasidon verdoppelt sich bei Einnahme mit einer Mahlzeit (PK1a).
- Bei PK2 interagieren die Wirkstoffe bei der Verteilung im Körper. Wenn die Medikamente dadurch ihren Wirkort

nicht erreichen oder an einen falschen Wirkort gelangen, ist das Ergebnis abgeschwächt (PK2b). So interagiert Levodopa mit proteinreicher Nahrung. Diese führt zur Zunahme von Plasmaalbumin-gebundenen Aminosäuren im Serum und verdrängt Levodopa am neutralen Aminosäuretransporter an der Blut-Hirn-Schranke. Diese Interaktion wird aber vermutlich eher überschätzt.

- PK3-Interaktionen entstehen bei der Metabolisierung und Eliminierung von Arzneimitteln. Hierfür ist die Kenntnis der CYP-Metabolisierung eines Wirkstoffes (vor allem bei Phase-I-Oxidationsreaktionen über CYP3A4/5/6 mit 38 % und CYP2D6 mit 19%) essenziell. Hilfreich sind außerdem Datenbanken, Interaktionschecks (z. B. www.psiac.de oder www.mediq.ch) und Blutspiegelbestimmung (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM).

Beispiele für Enzyminduktion

- Carbamazepin induziert seinen eigenen Abbau über CYP3A4/5/6, aber auch den Abbau von Quetiapin.
- Tabakrauch induziert CYP1A2.
- Johanniskraut induziert CYP3A4.

Beispiele für Enzyminhibition

- Melperon inhibiert CYP2D6, das für die Demethylierung von Venlafaxin erforderlich ist und damit den Venlafaxinspiegel erhöht [18].
- Fluoxetin hemmt CYP2D6 und damit seinen eigenen Abbau, aber auch zum Beispiel den Abbau von Nortriptylin, den aktiven Metaboliten von Amitriptylin.

Daher ist im Zweifelsfall auch Sertalin gegenüber Fluoxetin der Vorzug zu geben, wegen geringerer Enzyminhibition. Der Citalopramspiegel wird durch CYP2C19-Polymorphismen beeinflusst. Bei einem Ultrarapid-Metabolizer (5–30 % der Bevölkerung) würde das Medikament selbst in hoher Dosis nicht wirksam sein, bei einem „Poor-Metabolizer“ hingegen würde man sogar mit einer geringen Dosis beginnen müssen.

Kenngröße	Abkürzung
Bioverfügbarkeit (bestimmt vor allem durch Darreichung, Liberation und Absorption)	f
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	t _{max}
Absorptionskonstante	k _a
Verteilungsvolumen (Rechengröße, wichtiger Parameter für Dosierung, entscheidend für Clearance)	Vd
Clearance (hepatisch, renal, pulmonal, schwankend, altersabhängig)	CL
Eliminationshalbwertszeit	T _{1/2}
Eliminationskonstante	k _e
Plasmakonzentration	C
Maximale Plasmakonzentration	C _{max}

	PD2a (verstärkte Wirkung)	PD2b (abgeschwächte Wirkung)
Promethazin (Unruhe) + Diphenhydramin	(Erwünschte) Sedierung (H ₁ -Rezeptor-Antagonismus) Kognitionsverschlechterung (Acetylcholin-Antagonismus)	
Levodopa, Ropinirol + Quetiapin, Clozapin	Halluzinationen (Dopamin-Antagonismus)	Beweglichkeit (Dopamin-Agonismus)
Citalopram + Mirtazapin oder Lithium oder MAO-A-Hemmer	Serotoninsyndrom (SSRI und indirekte Verstärkung)	
Haloperidol (Psychose) Biperiden (Parkinson)	Kognitionsverschlechterung (Acetylcholin-Antagonismus)	

Des Weiteren gibt es noch Phase-II-Kopplungsreaktionen, zum Beispiel UGT-Transferasen.

PK3-Interaktionen bei der Elimination ergeben sich zum Beispiel bei Lithium und Na⁺-ausscheidenden Diuretika oder NSAR. Durch die erhöhte Rückresorption steigt oder schwankt der Lithiumspiegel und muss bei der geringen therapeutischen Breite häufiger kontrolliert werden. TDM wird für viele Antidepressiva (z. B. Amitriptylin), Antipsychotika (z. B. Clozapin, Amisulprid), Phasenprophylaktika (z. B. Lithium) und natürlich Antiepileptika empfohlen [19].

Pharmakodynamik

Pharmakodynamische(PD)Interaktionen hingegen führen durch die pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs auf den Rezeptor zu einer Veränderung der Wirkung auf den Organismus („Was macht das Pharmakon mit dem Körper?“). PD-Interaktionen sind besonders wichtig, können prinzipiell alle Organsysteme betreffen und grob in vier Gruppen eingeteilt werden:

- gleiche Wirkstoffe (PD1),
- unterschiedlicher Wirkstoff, gleicher Rezeptor (PD2),
- unterschiedlicher Wirkstoff, unterschiedlicher Mechanismus (PD3),
- Wirkungsinteraktionen (PD4) als Ursache neuer Beschwerden.

PD-Interaktionen treten verstärkt auf, wenn verschiedene Fachgebiete gleiche Wirkstoffgruppen verwenden (z. B. Benzodiazepine) oder mit fachspezifisch unterschiedlichen Wirkstoffen mehr oder weniger gewollt die gleichen Funktionssysteme (z. B. Thrombozytenfunktion) beeinflussen. PD1 und PD2 sind dabei direkte Interaktionen, PD3 und PD4 indirekt. Je nachdem, ob die Interaktion die Wirkung verstärkt oder abschwächt, wird wie bei PD ein „a“ oder ein „b“ angehängt.

Eine einfache PD1a-Interaktion mit Bupropion entsteht, wenn ein Patient zum Beispiel Zyban zur Raucherentwöhnung und Elontril wegen einer Depression erhält, oder mit Duloxetin (Yentreve), dass wegen Inkontinenz und Cymbalta wegen Depression, oder mit Tavor, dass wegen Angst von einem Psychiater und Remestan (Temazepam) wegen Schlafstörung vom Hausarzt verordnet wird. Das ist häufiger als gedacht, da zum Beispiel das Spektrum von Benzodiazepinen breit ist und jede Fachdisziplin andere Präferenzen hat (z. B. Clonazepam Neurologie, Lorazepam Psychiatrie, Bromazepam, Lormetazepam/Noctamid Allgemeinmedizin). Seit 2013 darf Tetraxepam nicht mehr zur Muskelrelaxation verwendet werden. Große Unterschiede bestehen in der Wirkstärke und der Eliminationshalbwertszeit der Benzodiazepine. Ebenso wenig sinnvoll ist eine Komedikation von Opipramol und Amitriptylin, die sehr strukturähnlich sind, ein ähnliches Rezeptorprofil, aber unterschiedliche Zulassungen haben.

Klassische Beispiele für PD2-Interaktionen sind die Verordnungen von zwei Antagonisten oder Agonisten (**Tab. 2**).

Das Serotoninsyndrom (Synonym: serotonerges Syndrom mit Bewegungsdrang, Tremor, Myoklonien, Hitzewallung, Hyperthermie, Schweißausbrüchen, Herzrasen, Bewusstseinsstörung) ist hierbei ein klassisches Beispiel. Außer bei den genannten Kombinationen kann es in sehr seltenen Fällen auch durch

Komedikation mit Opioidanalgetika oder mit Antitussiva wie Dextromethorphan (cave: auch Partydroge) oder Sumatriptan und Metoclopramid ausgelöst werden.

Bei PD3-Interaktionen liegen unterschiedliche Wirkstoffe und unterschiedliche Mechanismen vor. Meist ist die Wirkung verstärkt (PD3a) und damit eher unerwünscht. Die Situation tritt bei ungenügender Koordination zwischen Fachgebieten auf. Es gibt aber auch sinnvolle Kombinationen. Beispiele für PD3-Interaktionen zeigt **Tab. 3**.

Besonders gefürchtet, aber nicht wirklich durch prospektive Daten belegt, ist die Verstärkung der Blutungsneigung bei Thrombozytenfunktionshemmung und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), zum Beispiel nach größeren operativen Eingriffen [20]. Als Alternative werden Antidepressiva mit geringerer Affinität zum Serotonintransporter wie Mirtazapin, Bupropion oder Agomelatin empfohlen [21].

Größere Verunsicherung erzeugt regelmäßig das Thema Qtc-Verlängerung und Torsade de Pointes. Der Mechanismus ist die Hemmung des Kaliumausstroms aus den Myozyten und damit eine repolarisationsverlängernde Wirkung vieler Psychopharmaka. Da diese Interaktion zu neuen Beschwerden (meist Palpitation, Schwindel, Synkopen und Krampfanfällen, im Extremfall zu kardialen Tod durch Rhythmusstörung führt, kann sie als PD4 klassifiziert werden. Das höchste Risiko dafür tritt unter dem (kaum noch gebräuchlichen Thioridazin), Ziprasidon und Haloperidol i. v. auf [22]. Sie kann aber auch bei neueren Antipsychotika, wie Quetiapin und Amisulprid, und Antidepressiva, wie Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Venlafaxin in hoher Dosis, hervorgerufen werden. Insgesamt ist diese Interaktion aber eher selten und tritt in der Regel meist nur bei kardialen Vorerkrankungen oder Risikofaktoren wie Alter > 65 Jahre, Bradykardie, weibliches Geschlecht und Hypokaliämie auf. Es werden regelmäßige EKG und Elektrolytkontrollen empfohlen, Kalium und Magnesium sollten hochnormal sein.

Fazit für die Praxis

In einer Gesellschaft, die versucht, Risiken zu minimieren, sollten auch die Bemühungen um eine hohe Medikamentensicherheit nicht nachlassen. Dazu stehen eine Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung. Zuerst sollte der Patient immer gut aufgeklärt sein und den Grund beziehungsweise die Indikation seiner Wirkstoffe kennen. Der

Erwünscht	Valproinsäure + Lithium: Stimmungsstabilisierung bei bipolarer Erkrankung
Meist unerwünscht	Clozapin + Lactulose: Obstipation Olanzapin + Lorazepam: Sedierung Amisulprid + Sildenafil: Libidosteigerung Quetiapin (Alpha1-Blockade) + Ramipril: Blutdruckabfall ASS oder Clopidogrel (Thrombozyten) + SSRI: Blutungsneigung
Unerwünscht	Fingolimod + (Metamizol, Thiaziddiuretika, Mirtazapin): Leukopenie

Arzt sollte immer einen möglichst aktuellen Überblick über Anzahl, Dosis, Quelle und Indikation der Medikamente haben. Spätestens ab fünf Medikamenten ist das am sinnvollsten in Form eines Medikationsplans, der bei Neuverordnungen oder Absetzen zu aktualisieren ist.

Nebenwirkungen sollten schon in der Praxis dokumentiert, schwere Fälle gemeldet, gegebenenfalls auch codiert werden. Bei dafür indizierten Medikamenten sollte das TDM gemäß Leitlinien konsequent eingesetzt werden.

Regelmäßige ärztliche Fortbildungen und ein kollegialer Austausch sind vermutlich einfache, aber weitere effektive Maßnahmen. Allein eine Interaktionsprüfung in der Standardsoftware ist bei dem komplexen Thema wohl eher zu kurz gegriffen. Sinnvoller sind da schon auf die Psychiatrie spezialisierte Datenbanken wie PSIAC (<https://www.psiac.de>). Letztlich kann auch ein kollegialer Austausch mit Apothekern hilfreich sein, die durch eine systematische Medikationsanalyse wertvolle Hinweise zur Klärung von Arzneimitteltherapieproblemen beitragen können.

Seminar Neuropsychopharmakotherapie

Besuchen Sie das Seminar zum Thema Neuropsychopharmakotherapie von Ann-Kathrin Geiben und Katharina Endres im Rahmen der ZNS-Tage im März 2021 (Samstag, 20.3.2021, nachmittags).

Literatur

- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=de>; Zugriff 5.11.2019
- <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Glossareintraege/EN/A/Adverse-DrugReactions-ADR.html>; Zugriff 14.6.2020
- <https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/GCP-V.pdf>; Zugriff 7.10.2020
- Khalil, H., Huang, C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Serv Res* 2020;20:5–20
- Stausberg J, Hasford J. Erkennung von unerwünschten Arzneimittelereignissen/Nutzung von ICD-10-codierten Diagnosen in Routinedaten von Krankenhäusern *Dtsch Arztebl* 2010;107(3):23–9
- www.akdae.de/Kommission/Presse/DAe/20141031.pdf; Zugriff 13.6.2020
- Bundestag Drucksache 19/849 vom 21.2.2018
- Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA *BMC Health Services Research* 2014;14:125
- Schurig, A M et al. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Krankenhausnotaufnahme *Dtsch Arztebl* 2018;115: 251–8
- Hausärztliche Leitlinie Multimedikation, Version 1.09 vom 16.4.2014. AWMF Registernummer 053–043
- Weih M. Was wo zu melden ist *NeuroTransmitter* 2019;7-8:23
- Gründer G, Benkert O. *Handbuch der Psychopharmakotherapie*, Springer-Verlag 2. Auflage (2012)
- Block F, Prüter C. *Medikamentös induzierte neurologische und psychiatrische Störungen*, Springer-Verlag, 2006
- Aagaard L, Strandell J, Melskens L et al. Global Patterns of Adverse Drug Reactions Over a Decade: Analyses of Spontaneous Reports to VigiBase™ *Drug Safety* 2012 Dec 1;35(12):1171–82
- Moßhammer D, Haumann H, Mörike K, Joos S. Polypharmazie – Tendenz steigend, Folgen schwer kalkulierbar. *Dtsch Arztebl* 2016;113:627–33
- Haen E. Arzneimittelinteraktionen und Interaktionen zwischen körperfremden Substanzen. *Der Nervenarzt* 2014;85:417–426
- Fachinformation MCP Stada; Zugriff 2.7.2020
Grözinger M et al. Melperone Is an Inhibitor of the CYP2D6 Catalyzed O-demethylation of Venlafaxine *Pharmacopsychiatry* 2003 Jan;36(1):3–6
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(01/02):9–62

- Andrew D, Auerbach S, Vittinghoff E et al. Perioperative Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risks for Adverse Outcomes of Surgery. *JAMA Intern Med* 2013 Jun 24;173(12):1075–81
- Benkert O, Hippus H. *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie* 2017, 11. Auflage, Seite 77
- Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. *Psychopharmakaassoziierte QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes* *Dtsch Arztebl* 2011; 108(41):687–93
- Dumbreck S, Flynn A, Nairn M et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ* 2015 Mar 11;350:h949

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen. K. Endres erklärt die Tätigkeit als Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut AGATE gGmbH, Pentling und als Autorin für die Arzneimittelinteraktionsdatenbank PSIAC des Springer Verlags, Heidelberg. A-K. Geiben erklärt die Tätigkeit als Autorin bei der PSIAC. E. Haen erklärt die Tätigkeit als außerordentliches Mitglied AkdÄ, als Vorsitzender der gemeinnützigen Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei (psychiatrischen) Erkrankungen (AGATE e.V.) und ärztlicher Direktor des Institutes AGATE gGmbH, Pentling sowie als Herausgeber und Autor des PSIAC, der internetbasierten Datenbank zur Abfrage von Arzneimittelinteraktionen des Springer Verlags, Heidelberg.
Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung.
Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

AUTOR

Prof. Dr. med. Markus Weih

Facharzt für Neurologie und Psychiatrie
Medic-Center
Nürnberg
Schweinauer
Hauptstraße 43
90441 Nürnberg

E-Mail: m.weih@mediccenter.net

Katharina Endres

Apothekerin
E-Mail: katharina.endres@klinik.uni-regensburg.de

Ann-Kathrin Geiben

Apothekerin
E-Mail: Ann-Kathrin.Geiben@ukr.de

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

Klinische Pharmakologie, Institut für Pharmazie, Universität Regensburg, Institut AGATE gGmbH
Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg
E-Mail: Ekkehard.Haen@klinik.uni-regensburg.de



Nebenwirkungen und Interaktionen von Neuropsychopharmaka

FIN gültig bis 01.03.2021:

NT2101x4

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent von SpringerMedizin.de
- als registrierter Abonnent dieser Fachzeitschrift
- als Berufsverbandsmitglied (BVDN, BDN, BVDP)
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN



Dieser CME-Kurs ist auf SpringerMedizin.de/CME zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie die FIN oder den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

? Wie häufig sind nach gängigen Schätzungen in verschiedenen Studien Behandlungsfälle oder Krankenhausaufnahmen wegen Arzneimittelnebenwirkungen und -interaktionen?

- Unter 0,1 %
- Zirka 0,5 %
- Zirka 1–2 %
- Zirka 5 %
- 14–25 %

? Was ist *kein* typischer Risikofaktor für Nebenwirkungen und Interaktionen:

- Alter
- Multimorbidität
- Gute Compliance
- Polypharmazie
- Geringe therapeutische Breite

? Welcher Parameter gehört *nicht* zum pharmakokinetischen LADME-Modell?

- Kumulation
- Adsorption
- Distribution
- Metabolismus
- Exkretion

? Ab wie vielen verschiedenen Medikamenten (einschließlich rezeptfreie Substanzen, OTC-Medikamente) wird üblicherweise von Polypharmazie gesprochen?

- 2
- 4
- 5
- 8
- 10

? Was gehört *nicht* zu den möglichen Folgen von Polypharmazie?

- Complianceprobleme
- Zunahme von Nebenwirkungen
- Unwirksamkeit von Medikamenten
- Nachlassen der Leberdurchblutung
- Krankenhausaufnahme

? Eine 63-jährige Frau soll wegen einer Depression medikamentös behandelt werden. Vor drei Monaten erlitt sie einen Herzinfarkt, aktuell nimmt sie ASS 100 mg und 75 mg Clopidogrel ein. Sie hat leichtes Übergewicht. Wegen Knieschmerzen nimmt sie Ibuprofen ein. Welche Interaktion ist bei Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in erster Linie zu befürchten?

- Gastrointestinale Blutung
- Serotonin-Syndrom

- Verschlechterung der Nierenfunktion
- Verschlechterung der Migräne
- Sexuelle Funktionsstörung

? Ein 82-jähriger Patient erhält wegen einer Alzheimer-Demenz Donepezil, wegen Unruhe und Aggressivität Melperon und Risperidon. Ansonsten Metoprolol wegen Hypertonus. Welche Interaktionen oder Nebenwirkungen sind *nicht* möglich?

- Verminderte Wirksamkeit von Risperidon durch CYP2D6-Hemmung
- Bradykardie
- Erhöhtes Schlaganfallrisiko
- Störungen im extrapyramidal-motorischen System (EPMS)
- Unruhe

? Eine 66-jährige Patientin erhält wegen einer Depression Fluoxetin. Bei unzureichender Response wird die Dosis auf 40 mg erhöht und im Verlauf auch wegen Schlafstörungen zur Augmentation Quetiapin bis 300 mg retard dazugegeben. Wegen Hypertonus nimmt sie noch Diuretika ein. Im Verlauf entwickelt sie mehrfach Schwindel mit ein bis zwei fraglichen konvulsiven Synkopen. Welche der folgenden Nebenwirkung kommt am ehesten infrage?

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutoriel unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 77 80 777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

- Torsade de pointes bei QTc-Zeit-Verlängerung
- Dissoziative Störung
- Anticholinerges Syndrom
- Senkung der Krampfschwelle
- Entzugsanfall

? Eine 23-jährige Patientin wird wegen einer bipolaren Störung mit Fluoxetin und Lithium behandelt. Zur Hustenstillung nimmt sie noch Dextro-

methorphan ein. Stunden später ist sie agitiert, unruhig, hat Hitzewallungen und Herzrasen. Im Krankenhaus wird eine Hyperthermie festgestellt und im Verlauf kommt es zu einer Verschlechterung der Bewusstseinslage. Welches Syndrom liegt am ehesten vor?

- Malignes neuroleptisches Syndrom
- Cholinerge Krise
- Torsade de Pointes
- Manie
- Serotonerges Syndrom

? Welche Möglichkeiten sind eher *nicht* geeignet, die Arzneimittelsicherheit zu erhöhen

- Patientenaufklärung
- Medikamentenpläne
- Dokumentation von Nebenwirkungen
- Regelmäßige Fortbildung und kollegialer Austausch
- Ausschließliches Vertrauen auf Praxis-EDV

Aktuelle CME-Kurse aus der Neurologie

► Bullycide – ein neues Suizidphänomen im 21. Jahrhundert

aus: NeuroTransmitter 11/2020
von: H. Csef
zertifiziert bis: 31.12.2021
CME-Punkte: 2

► Risiko- und Schutzfaktoren psychischer Gesundheit bei Einsatzkräften

aus: NeuroTransmitter 9/2020
von: S. K. Schäfer, C. G. Schanz, N. Bergemann, T. Michael
zertifiziert bis: 30.9.2021
CME-Punkte: 2

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf CME.SpringerMedizin.de eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie ein e.Med-Abo.

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – ein e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf alle Premiuminhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 99 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine Springer-Medizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abonnent steht Ihnen außerdem das komplette CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 550 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

Testen Sie die CME.SpringerMedizin.de 14 Tage lang kostenlos und unverbindlich mit einem e.Med-Abo:
www.springermedizin.de/eMed



Hier steht eine Anzeige.

