




KLINIK SCHÜTZEN
Rheinfelden

Einladung zur Fortbildung

«update»

Psychiatrische Pharmakotherapie im Zeitalter
von Polypharmazie und Multimorbidität –
Therapieoptimierung durch Gebrauch eines
Interaktionsprogrammes

Mittwoch, 30. August 2017

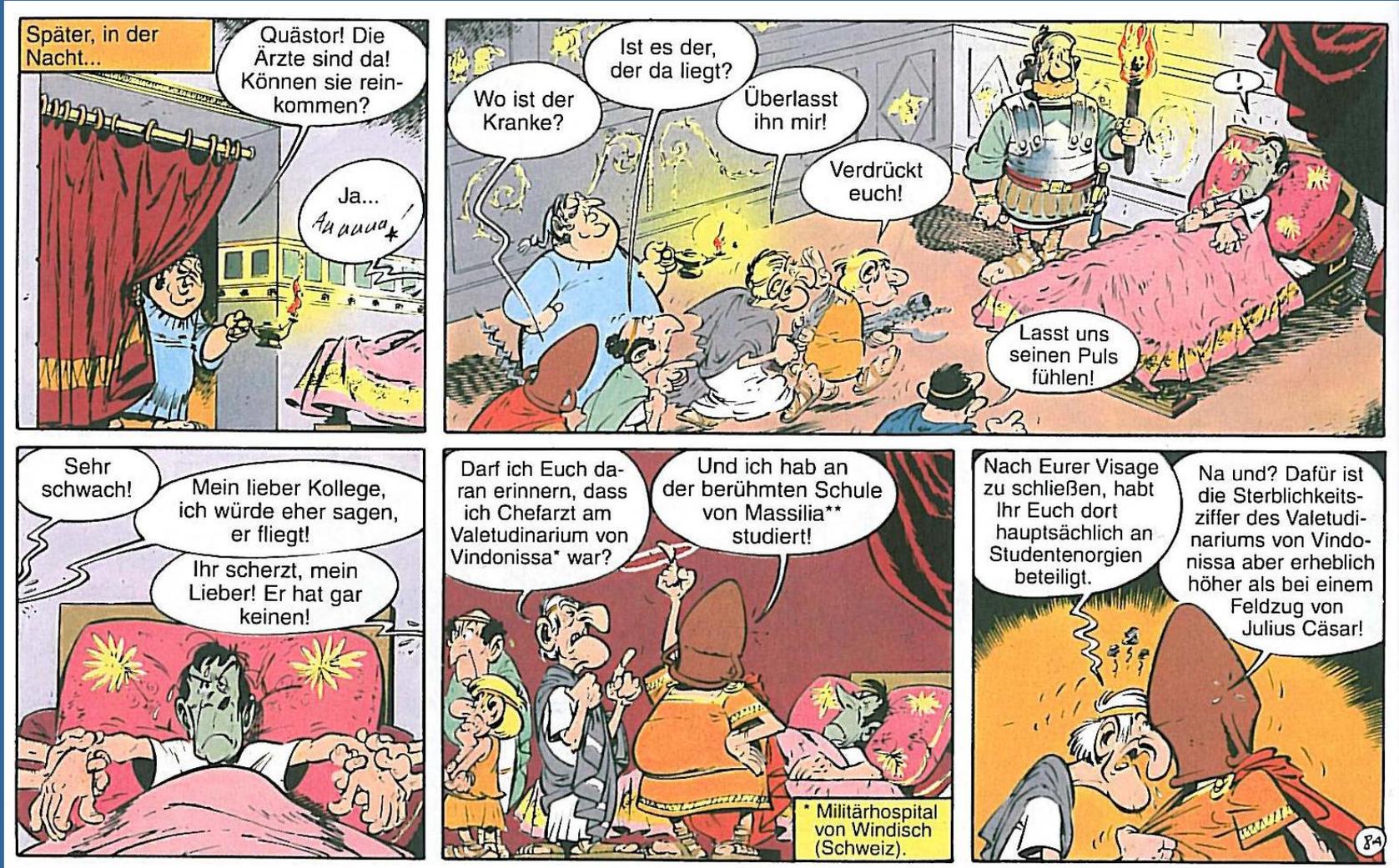
Patrik Stephan
mediQ/somatischer Dienst
Klinik Königsfelden PDAG

PDAG





Patientensicherheit (safety) ↔ pharmakologische Power (efficacy)





Moclobemid und Lithium?

- **Interaktionscheck compendium.ch:** "Keine Interaktion in unserer Datenbank"
- **Fachinformationen Moclobemid:** Bei Patienten, die Aurorix erhalten, sollten zusätzliche Arzneimittel, die die Serotoninkonzentration erhöhen, beispielsweise viele andere Antidepressiva oder andere serotoninerg wirksame Arzneimittel (SSRIs, Clomipramin, Triptane, L-Tryptophan, Tramadol, Linezolid, **Lithium**, Fentanyl, Hypericum) vermieden werden (vgl. auch «Kontraindikationen»)
- mediQ.ch



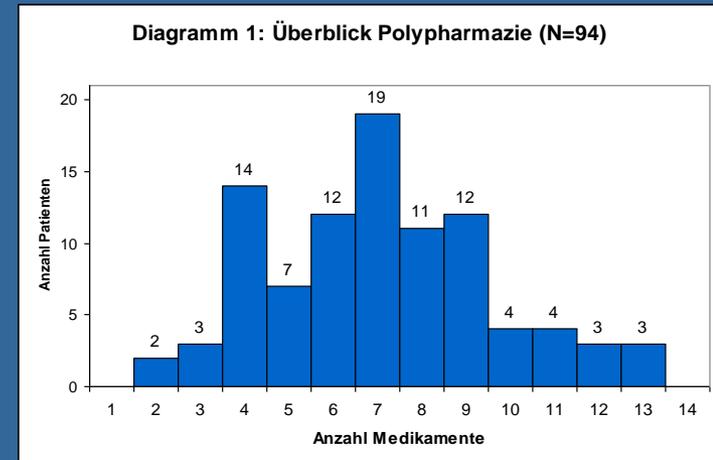
Inhalt

- Polypharmazie/Multimorbidität
- wichtige pharmakologische Begriffe
- unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)
- pharmakologische Interaktionen
 - kinetisch vs. dynamisch
 - Therapieresistenz (Wirkabschwächung durch Induktion, auch dynamisch)
 - erhöhte UAW-Wahrscheinlichkeit (kinetisch und/oder dynamisch)
 - six patterns
- ABCB1-Gentest
- QT-Verlängerung
- personalisierte Pharmakotherapie



Patientinnen

- Polypharmazie
- Multimorbidität
- zunehmendes Alter
- frühzeitige Verlegung aus Somatik



Poster DGPPN 2009, Stephan et al.

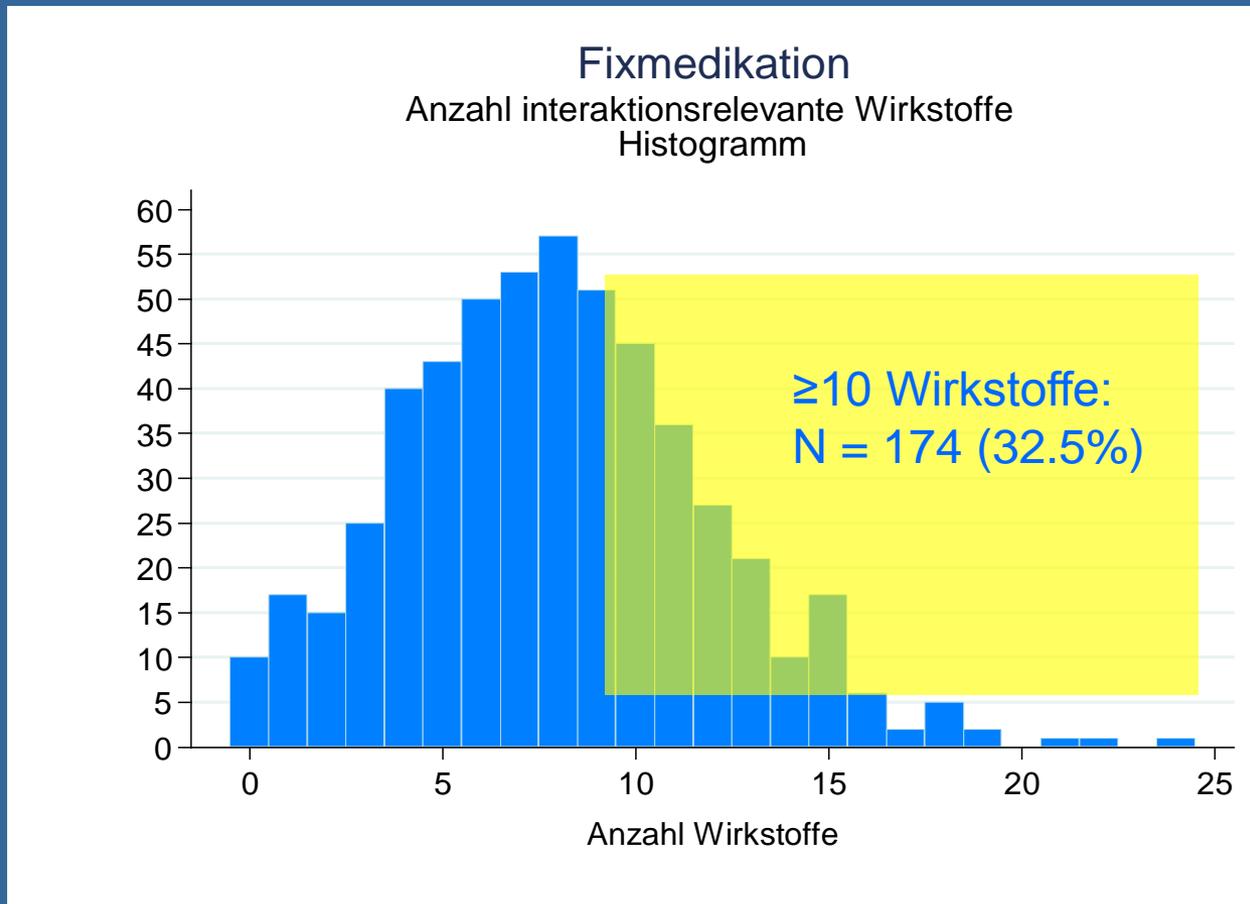


mediQ-Studie Liechtenstein:
Demographie der Studienpopulation, N = 535

		N (%)	Mittelwert (SD)
Geschlecht	<i>Frauen</i>	355 (66.4)	
	<i>Männer</i>	180 (33.6)	
Pflegesituation	<i>Pflegeheim</i>	279 (52.1)	
	<i>Spitex</i>	256 (47.9)	
Alter [Jahre]	<i>Gesamt</i>		80 (12)
	<i>Frauen</i>		82 (11)
	<i>Männer</i>		77 (13)
	<i>Pflegeheim</i>		81 (12)
	<i>Spitex</i>		79 (11)



mediQ-Studie Liechtenstein: Fixmedikation (im Durchschnitt 8 Wirkstoffe)





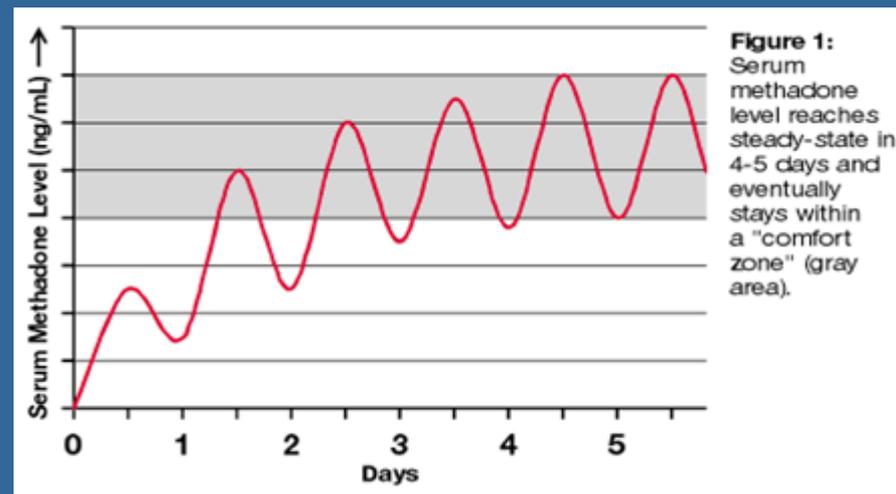
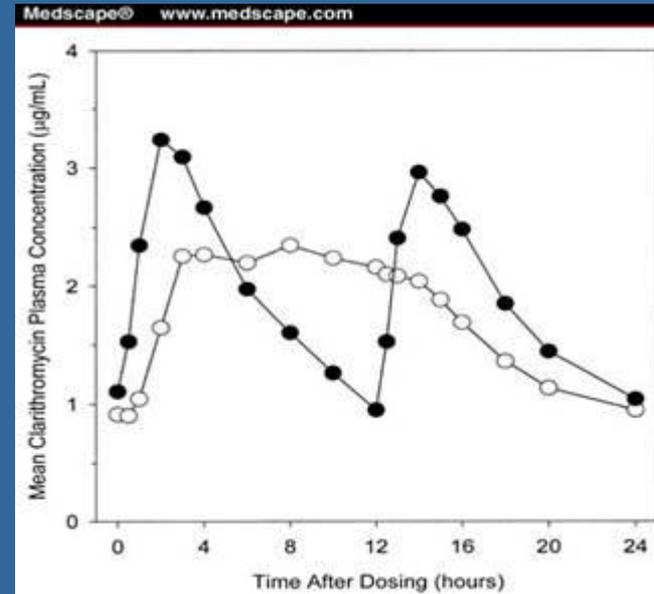
Präsentation Studie anlässlich Treffen des "Gesundheitsquintetts" in Vaduz





Pharmakokinetik: Begriffe

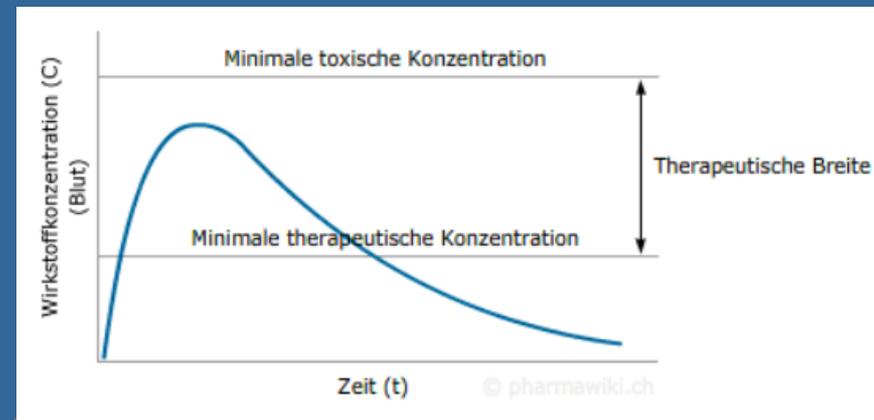
- Talspiegel (trough)
Konzentration unmittelbar vor Gabe der nächsten Dosis
(abhängig vom Dosierungsschema)
- Spitzenspiegel (peak)
- steady state
- therapeutische Breite
 - eng:
 - Lithium
 - Clozapin
 - gew. AE





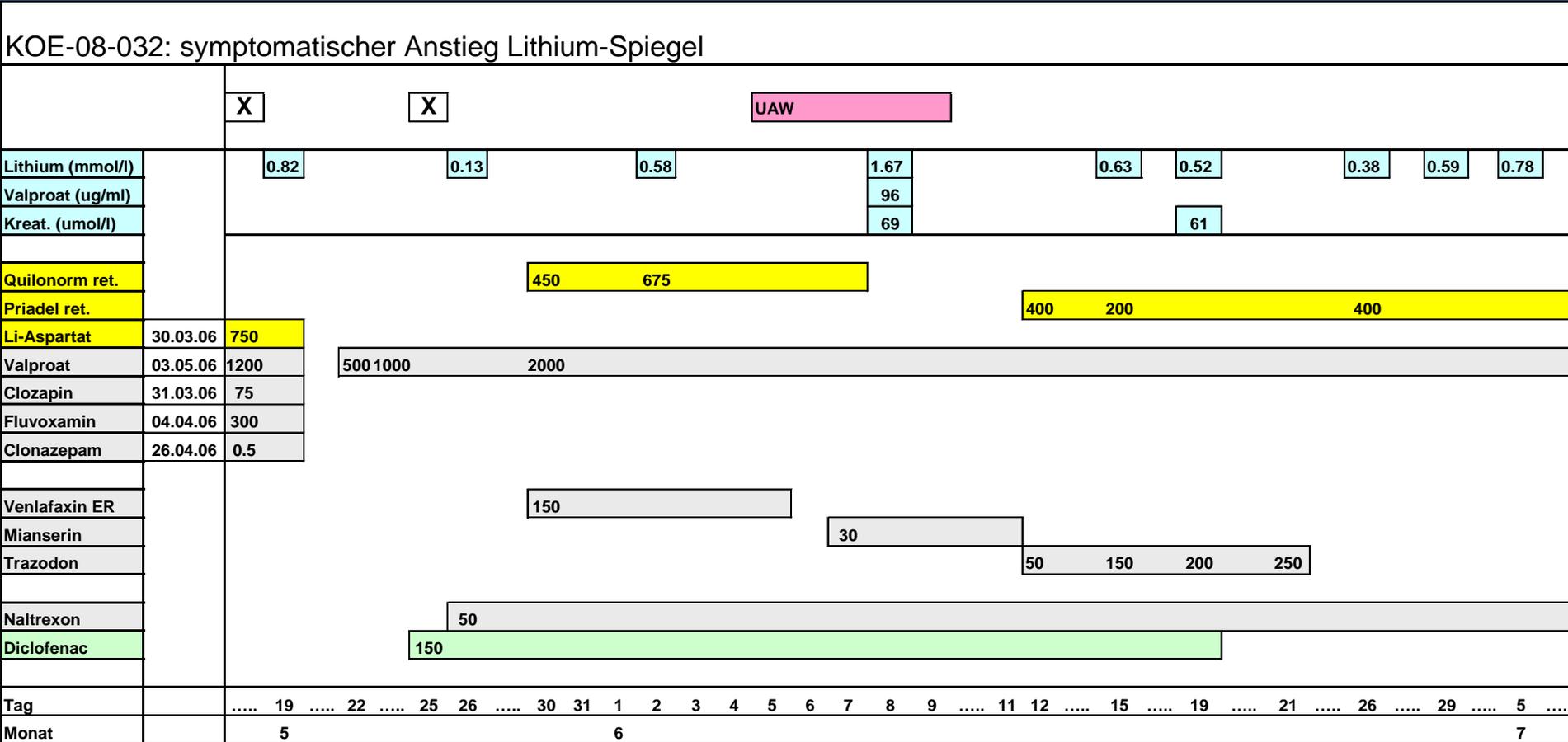
Lithium: das Psychopharmakon mit enger therapeutischer Breite

- Therapeutischer Index = LD_{50} (mittlere letale Dosis)/ ED_{50} (mittlere Effektivdosis)
- Interaktion renal, Spiegelanstieg durch:
 - NSAR
 - Diuretika
 - ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten (Sartane)
- Kombination nicht absolut kontraindiziert
 - intensiviertes Monitoring
 - prospektive Dosisanpassung





Fallbeispiel: Lithium-Überdosierung durch Interaktion?



- Komedikation NSAR, Lithium-Spiegel 02.06. zu früh



UAW Klassifikation (Egger 2005 SMF)

Tabelle 1. Klassifikation der UAW nach Rawlins und Thompson [3, 4].

Typ-A-Reaktion (augmented)	Typ-B-Reaktion (bizarre)
Reaktion vorhersehbar, dosisabhängig	Reaktion nicht vorhersehbar
etwa 80% aller UAW	etwa 20% aller UAW
selten schwerwiegend	potentiell schwerwiegend
Mechanismus der UAW durch pharmakologischen Effekt erklärbar. Ursache: zu hohe Konzentrationen im Körper wegen:	Mechanismus der UAW nicht durch pharmakologischen Effekt erklärbar.
<ul style="list-style-type: none"> pharmakokinetischer Veränderungen auf Ebene Absorption, Distribution, Metabolismus oder Elimination Interaktion mit anderen Arzneimitteln Unterschieden in der galenischen Formulierung 	Unterscheidung:
Beispiel: Hypokaliämie unter Therapie mit Schleifendiuretika	<p><i>Allergie:</i> immunologischer Mechanismus. Einteilung nach Coombs und Gell in 4 Typen [18]: IgE-vermittelte Sofortreaktion (Typ I), zytotoxische Reaktion (Typ II), Immunkomplexreaktion (Typ III), T-Zell-vermittelte Spätreaktion (Typ IV)</p> <p><i>Pseudoallergie:</i> Symptomatik vergleichbar mit IgE-vermittelter Sofortreaktion (z.B. Angioödem, Urtikaria, anaphylaktoide Reaktion), aber kein immunologischer Mechanismus nachweisbar. Beispiele: Salizylat-Intoleranz, Pruritus unter Opiaten</p> <p><i>Idiosynkratische Reaktion:</i> Überempfindlichkeitsreaktion aufgrund prädisponierender Faktoren, z.B. Enzymdefekt oder andere genetische Defekte. Beispiele: fulminantes Leberversagen unter Valproinsäure, Hämolyse bei Glukose-6-Phosphat-dehydrogenase-Mangel</p>





Verbrannt, vergiftet, erblindet! (St. Galler Tagblatt Online, 29.06.2014)





Lamotrigin: serious rash (inkl. SJS und TEN)

- Häufigkeit
 - 8/1000 (pädiatrische Patienten, Epilepsie, Zusatztherapie)
 - 3/1000 (Erwachsene, Epilepsie, Zusatztherapie)
 - 0.8-1.3/1000 (Erwachsene, psychiatrische Indikationen)
- Risikofaktoren
 - hohe Initialdosis
 - weibliches Geschlecht
 - Komedikation mit Valproat
- Allergische Reaktion Typ IV (T-Lymphozyten-vermittelt)



Lamotrigin und Valproat



Anzeigen

Bearbeiten

Aktionen ▾ Status: Geschützt ▾

Interaktions-Check ▶

Suchen

nur im aktuellen Bereich

UNSERE LEISTUNGEN

WIRKSTOFFE

MEDIKAMENTE

GENETIK

THERAPEUTISCHE
KLASSEN

ENZYME UND
TRANSPORTPROTEINE

NEUROTRANSMITTER UND
REZEPTOREN

KOMMENTARE ZU
KOMBINATIONEN

● Lamotrigin und Valproat

■ Lamotrigin und Valproat

▲ Zurück zur Liste

zuletzt verändert: 18.11.2014 16:49 — [Historie](#)

▶ zuletzt verändert: 18.11.2014 16:49

🔗 **Verknüpfte Wirkstoffe:**

- lamotrigin
- valproat (Syn.: valproinsäure)

📄 **Verknüpfte Medikamente:** ⓘ [Klicken Sie hier](#) um die verknüpften Medikamente aufzulisten.

Interaktionsstärke: ■ 2/3

Aufgrund einer Valproat-vermittelten Verminderung der Clearance wird ein relevanter Anstieg des Plasmaspiegels von Lamotrigin mit erhöhtem Risiko für unerwünschte Wirkungen/ UAWs inkl. schweren Hautreaktionen erwartet. Die Abbauhemmung von Lamotrigin scheint zumindest bei gewissen Patienten von der Valproatdosierung abhängig zu sein, deshalb sind auch bei Änderung der Valproatdosis Lamotriginspiegelkontrollen ggf. Dosisanpassungen angezeigt. Gemäss Herstellerangaben soll die Lamotrigindosis auf 25-50% reduziert werden, um Toxizität (Sedierung, Tremor, Ataxie, Müdigkeit) zu vermeiden. Für detaillierte Dosierungsschemata für die Kombinationstherapie s. Fachinformation.



LTG-Exanthem: Management

- Hautreaktionen 10-14% (N.B. serious 0.8-1.3/1000)
 - meist in den ersten 8 Therapiewochen auftretend
- Exanthem → Ärztin aufsuchen (oder: sofort absetzen?)
 - Untersuchung
 - klinischer Status (Exanthem, Allgemeinsymptome)
 - ev. Labor (Blutbild, CRP, Leberwerte, Kreatinin)
- Reexposition?
 - schwere Reaktion: NEIN
 - leichte Reaktion: möglich
 - Risiko/Nutzen abwägen
 - tiefe Startdosis (5-12.5 mg/d)
 - Überwachung



Libby Zion Case

**NEW YORK HOSPITAL AND 4 DOCTORS
ARE SUED IN DEATH OF PATIENT, 18**

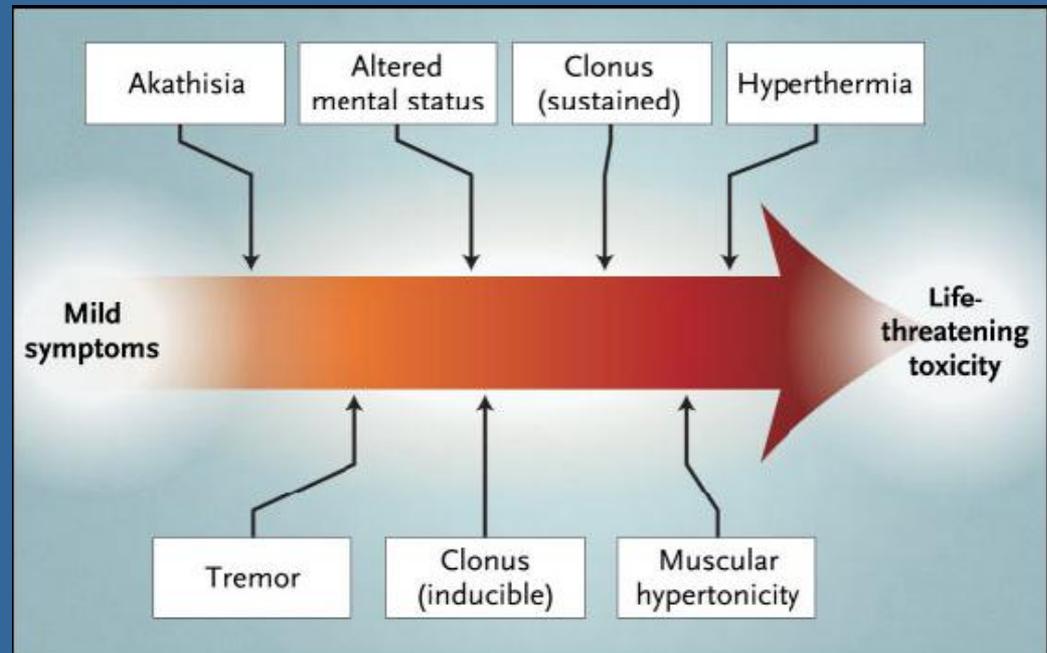
August 27, 1985, Tuesday

- 5. März 1984: 18-jährige Patientin stirbt wenige Stunden nach Klinik-Aufnahme
- Phenelzin (MAOI) + Chlorpheniramin + 25 mg Meperidin (Pethidin) i.m.
- Gerichtsfall, u.a. Auflage: "...to implement a computerized system to check for contraindicated combinations of drugs"



Libby Zion Case = pharmakodynamische Interaktion

- Phenzelzin: irreversibler, nicht selektiver MAO-Hemmer
- Pethidin: auch ein Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
- Serotonin-Toxizität:
- Info: psychotropic.com





pharmakodynamische Interaktion (Medikament → Mensch)

- Agonismus/Antagonismus am Rezeptor, Bsp.:
 - SSRI + MAO-Hemmer (Serotonin-Toxizität)
 - Dopaminagonist + Dopaminantagonist (Psychose und M. Parkinson)
 - Kombination von Anticholinergika
- anderweitig agonistische oder antagonistische Effekte/Wirkmechanismen
 - Olanzapin + Mirtazapin + Valproat → Gewichtszunahme
 - Aspirin + Phenprocoumon → Erhöhung Blutungsneigung
- häufige Ursache von UAW: Hyponatriämie, Delir, Harnverhaltung, QT-Verlängerung, u.a.m.



Fallvignette: 42-jährige Patientin

- stationäre Aufnahme (Tag 0) wegen Suizidalität i.R. einer depressiven Episode
- Wechsel des Antidepressivums bei Aufnahme, vorbest. Valproat weiter
- **Tag 17: TDM wegen UAW (Exanthem)**
 - Medikation (mg):

▪ Efexor® ER 75 mg	1-0-0	(ab Tag 7)
▪ Remeron® 15 mg	0-0-0-1	(ab Tag 6)
▪ Orfiril® long 1000 mg	0-0-0-1	(vorbestehend)



Fallbeispiel: 42-j. Pat., TDM wegen Exanthem

(Psychopharmakotherapie 2008;15:131-3)

Medikation:

- Efexor® ER 75 mg 1-0-0
- Remeron® 15 mg 0-0-0-1
- Orfiril® long 1000 mg 0-0-0-1

„bei leicht erhöhtem Spiegel Dosis Efexor reduziert auf 37.5 mg/d“

Tab. 1. Blutspiegel Tag 17

Substanz	Dosierung	Blutspiegel	Zielbereich [1]	
Venlafaxin	75 mg/d	Venlafaxin (VEN)	438 ng/ml	
		O-Desmethylvenlafaxin (ODV)	50 ng/ml	
		Summe (VEN + ODV)	488 ng/ml	195–400 ng/ml
		Metabolischer Quotient (ODV/VEN)	0,1	
Mirtazapin	15 mg/d	Mirtazapin	42 ng/ml	40–80 ng/ml
Valproinsäure	1 000 mg/d	Valproinsäure	97 µg/ml	50–100 µg/ml



TDM wegen Exanthem : Fragen und Antworten

- Beurteilung der Blutspiegel: Was fällt auf?
- Mögliche Ursachen?
- TDM bei Exanthem sinnvoll?

- **AD vor Eintritt: Fluoxetin 40 mg/d**
 - **14 Tage nach Absetzen fanden sich noch therapeutische Blutspiegel → kinetische Interaktion mit Venlafaxin**



TDM wegen Exanthem: weiterer Verlauf

- Entlassung gebessert mit Efexor® 37.5 mg/d
- Wiedereintritt 10 Wochen später
 - Steigerung Venlafaxin auf 150 mg/d
 - Komedikation Valproat 1000 mg/d
- Wiederholung TDM Venlafaxin



Metabolische Ratio MR (Metabolit/Muttersubstanz)

Shams ME 2006:

MR ODV/VEN

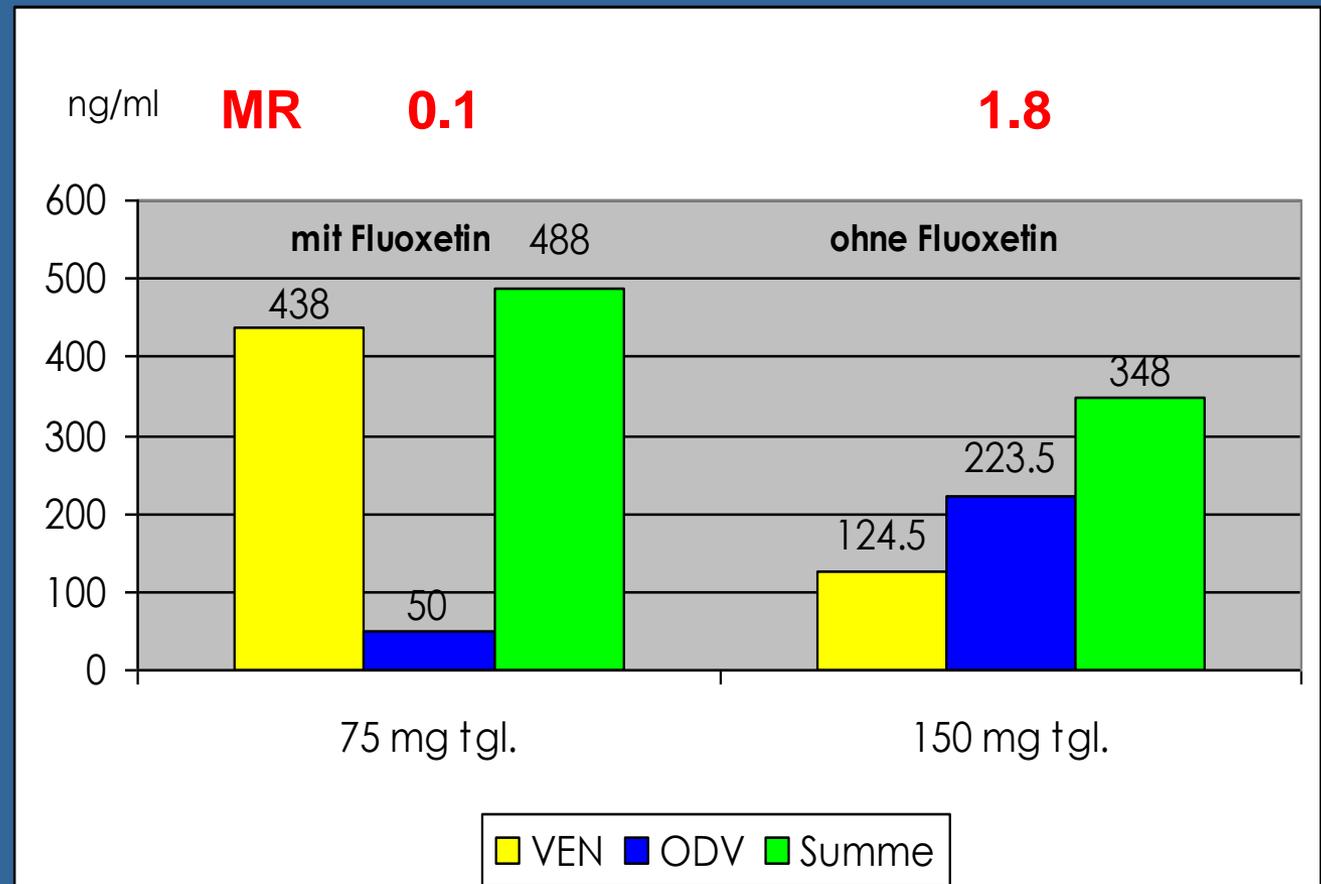
< 0.3: PM

> 5.2: UM

Zielbereich AGNP

VEN+ODV

100-400 ng/ml

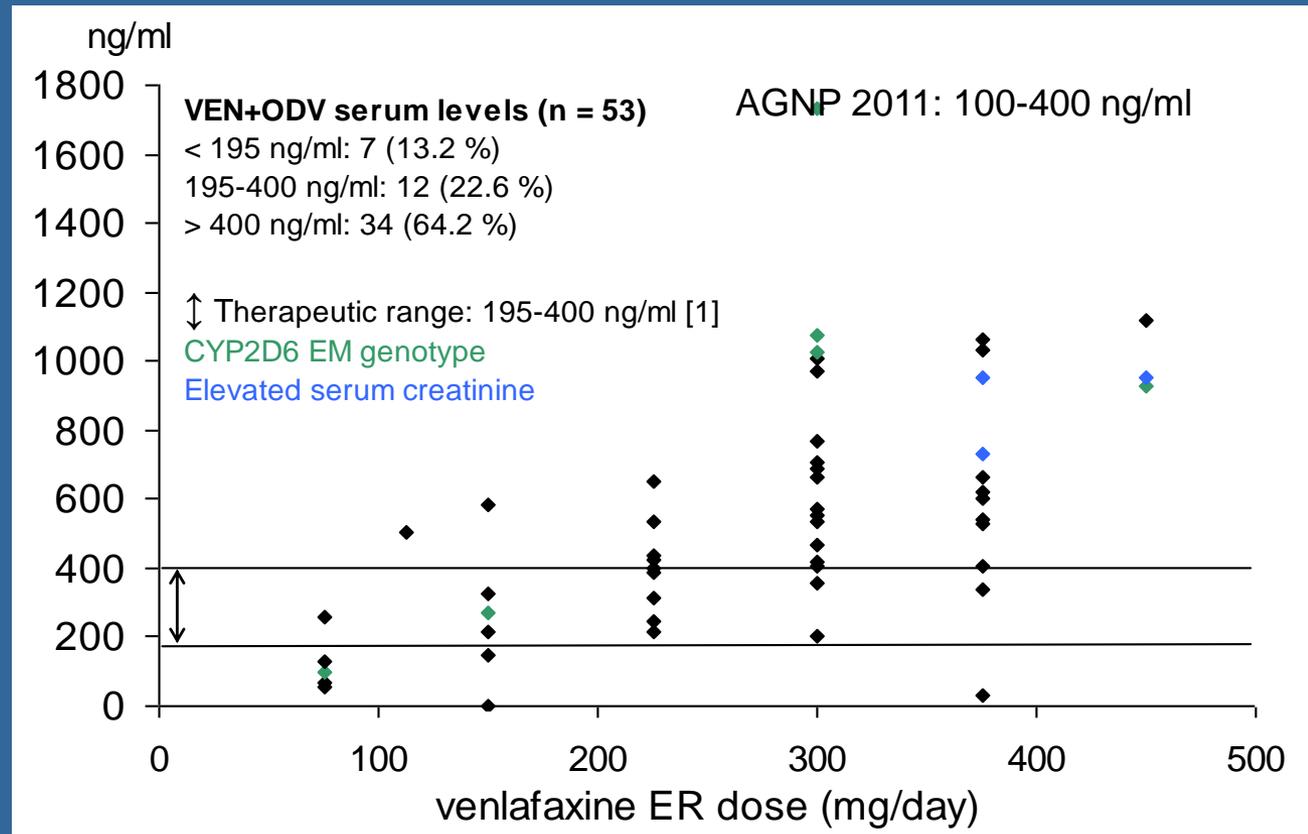




Venlafaxin: „supratherapeutische“ Spiegel häufig

Poster Stephan, AEP Kongress 2006, Nizza

- empfohlene Höchstdosierung 375 mg/d
- Therapie Venlafaxin fortgesetzt bei 28/34 Pat. (82%) mit Spiegel >400 ng/ml
- davon:
 - Dosis ↓ 36%
 - Dosis → 36%
 - Dosis ↑ 28%





take home 1

- die metabolische Ratio (MR) O-Desmethylvenlafaxin/Venlafaxin ist ein Mass für die Aktivität von CYP2D6 („Phänotypisierung“)
 - $MR > 5.2$: ultrarapid metabolizer
 - $MR < 0.3$: poor metabolizer
- Venlafaxin: supratherapeutische Spiegel (in therapeutischer Dosierung) sind häufig (und verträglich)
- Fluoxetin ist ein starker CYP2D6-Hemmer
- Fluoxetin und Metaboliten haben lange Halbwertszeiten (1-2 Wochen)



pharmakokinetische Interaktion (Mensch → Medikament)

- **ADME:** Absorption, Distribution, Metabolisierung, Elimination
 - Absorption
 - pH, Nahrung, Komplexbindung
 - Distribution
 - Eiweissbindung
 - Metabolisierung
 - CYP's, (Phase 1)
 - UGT's (Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase, Phase 2)
 - P-Glykoprotein (P-GP = MDR1 = Multidrug-Resistance-Protein 1)
 - Elimination
 - renale Interaktionen (Lithium)



six patterns of pharmacokinetic drug interaction (Cozza et al. 2003)

- **1** Inhibitor zum Substrat, **2** Substrat zum Inhibitor
 - Spiegelanstieg oder reduzierte Aktivierung (pro drug) SOFORT

- **3** Induktor zum Substrat, **4** Substrat zum Induktor
 - Spiegelabfall oder verstärkte Aktivierung (pro drug) VERZÖGERT

- **5** Aufhebung der Inhibition
 - Spiegelabfall

- **6** Aufhebung der Induktion
 - Spiegelanstieg



Fallbeispiel: Aufhebung Induktion

KOE-07-031A/B: Sinustachykardie, Enuresis nocturna	
38-j. Patient: F20, Diabetes mellitus	stationär KSB
	Tachykardie > 140/min, max. Enuresis
Clopin mg morgens	100
Clopin mg abends	seit Jahren 500 400 →
Depakine (mg/d)	01.10.08 1000 →
Deroxat (mg/d)	20 →
Levemir/Novorapid	01.11.08
Beloc Zok (mg/d)	25 50 →
CLOZ (350-600 ng/ml)	471 618
Tag 1 10 8 9 10 26 27 28 29 2 5 17 18 19 20 28 31
Monat	1 2 3
Jahr	09 09 09

- in Somatik 5 Tage isoliert → abrupter Rauchstopp
- Clozapin unverändert weiter
- keine vermehrte Sedation



Dosis → Plasmaspiegel → Wirkung

■ Dosis

aktueller Fall: ♂ 29 J., F20, Therapie-refraktär
trotz 1200 mg/d Seroquel XR

- Interaktionen (CYP's), Compliance, u.a.m.

ANTIPSYCHOTIKA

Quetiapin

non détecté

■ Konzentration im systemischen Kreislauf (Blutspiegel)

- Blut-Hirn-Schranke (P-GP)

■ Konzentration am Wirkort

- Rezeptor-Polymorphismen



Quetiapin + Carbamazepin

IA-Stärke	Kommentar	Betr. Wirkstoffe	Genetik	Details	Updated
■	<p>Carbamazepin und Quetiapin</p> <p>Die Bioverfügbarkeit von Quetiapin wird bei gleichzeitiger Verabreichung des starken CYP3A-Induktors Carbamazepin auf ca. 15% reduziert, was zu Unwirksamkeit von Quetiapin führen kann. Aufgrund dieser ausgeprägte Interaktion und aufgrund der Tatsache, dass sich eine Kombination von Carbamazepin und Quetiapin gegenüber einer Carbamazepin-Monotherapie nicht überlegen zeigte, wird diese Kombination gemäss Herstellerangaben nicht empfohlen.</p>	<p>❏ quetiapin</p> <p>❏ carbamazepin</p>		<p>ⓘ</p>	04.02.2016

CYP450 Interaktionen:

Grobeinschätzung, je nach Bioverfügbarkeit und alternativer Abbauewege können Abweichungen entstehen.

Betroffen	Änderung der Blutkonzentration	Verursacher	Weg
❏ quetiapin	<p>- +</p> <p>Starke Induktion: Plasmaspiegelsenkung</p>	❏ carbamazepin	➔ 3A



Patient

Genetik (CYP's, Rezeptoren, ...)

Alter, Geschlecht

Komorbidität

Ernährung

Lifestyle

Kombinationstherapie

Medikament

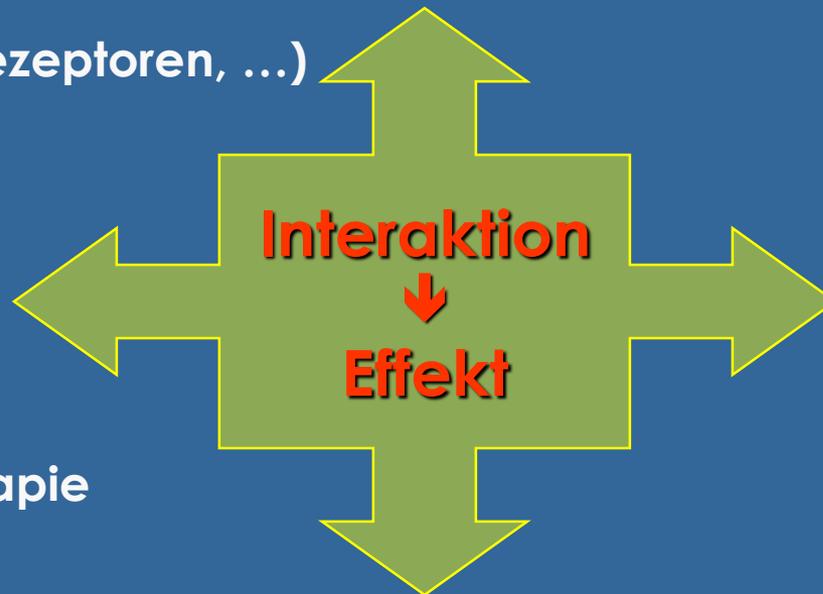
Dosis

Galenik

phys.-chem. Eigensch.

ADME

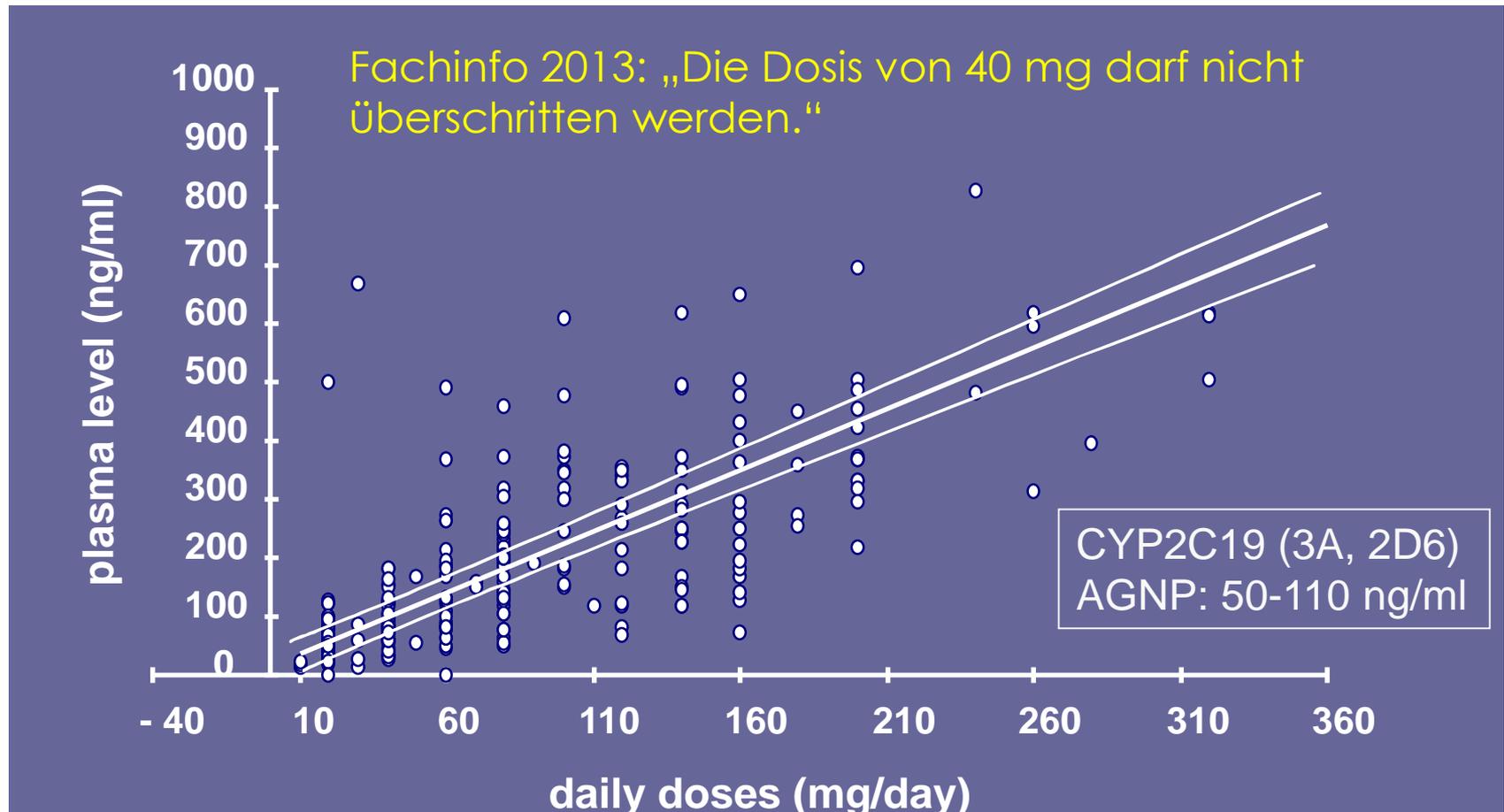
Absorption
Distribution
Metabolisierung
Exkretion



→ hohe inter-individuelle Variation



Plasma concentrations of citalopram in patients treated with citalopram 5-320 mg/day





Behandlungsempfehlungen SGPP

[Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen: Update 2016, Teil 1¹](#)

Die Akutbehandlung depressiver Episoden

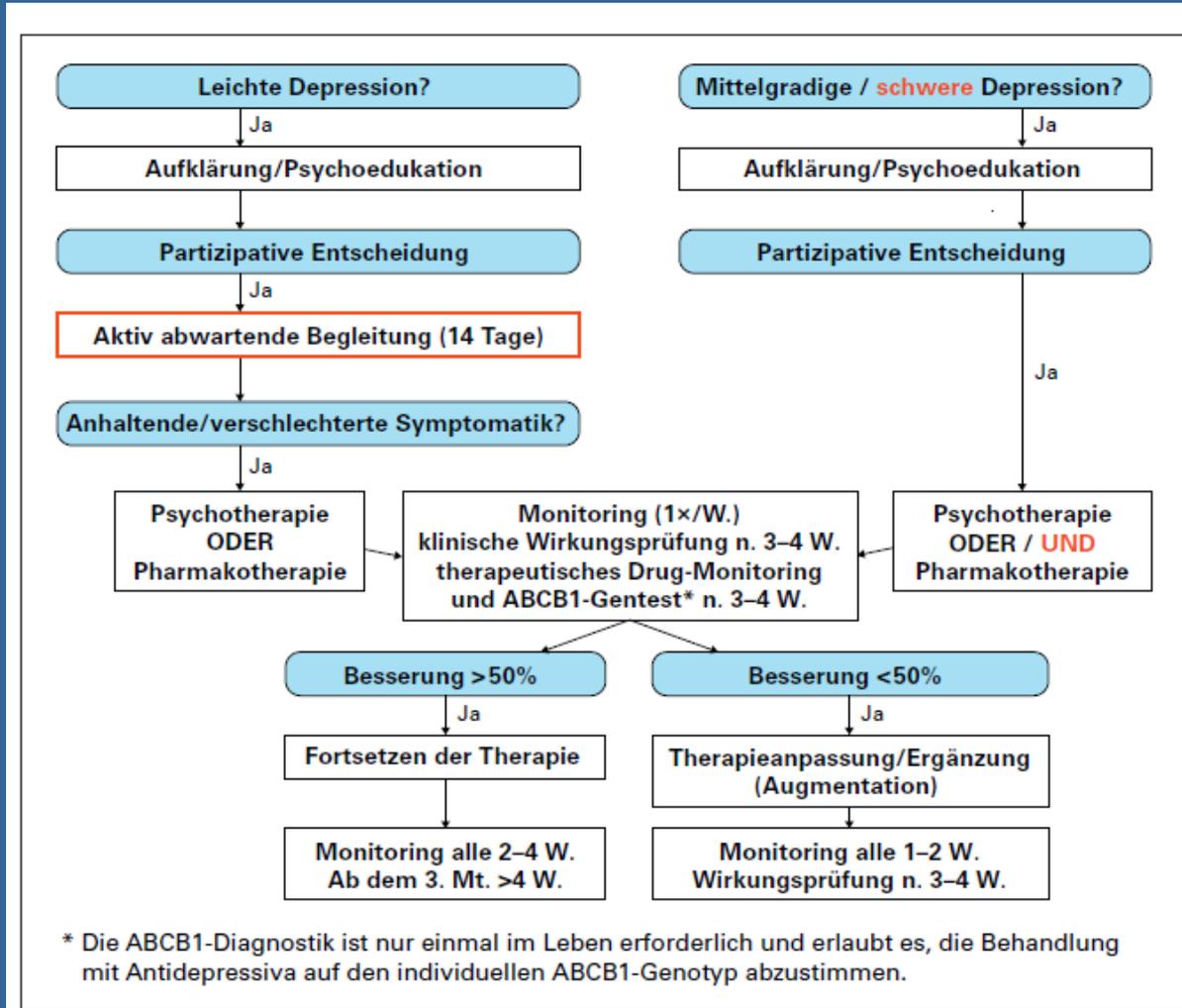
Prof. Dr. med. Edith Holsboer-Trachsler^a, Dr. med. Josef Hättenschwiler^a, PD Dr. med. Johannes Beck^b, PD Dr. phil. Serge Brand^b, PD Dr. med. et Dr. phil. Ulrich Michael Hemmeter^a, Prof. Dr. med. Martin Ekkehard Keck^a, Dr. med. Stefan Rennhard^a, Prof. Dr. med. Martin Hatzinger^b, Prof. Dr. med. Marco Merlo^c, Prof. Dr. med. Guido Bondolfi^a, Prof. Dr. med. Martin Preisig^a, Dr. med. Anouk Gehret^c, Dr. med. Daniel Bielinski^c, Prof. Dr. med. Erich Seifritz^a

^a Schweizerische Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD); ^b Schweizerische Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (SGBP);

^c Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP)



Algorithmus zur Therapie depressiver Störungen





ABCB1-Gentest

Journal of Psychiatric Research 73 (2016) 86–95



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychires



Association of *ABCB1* gene variants, plasma antidepressant concentration, and treatment response: Results from a randomized clinical study



Barbara Breitenstein ^{a, b, c, *}, Sandra Scheuer ^b, Tanja Maria Brückl ^b, Jobst Meyer ^c,
Marcus Ising ^b, Manfred Uhr ^b, Florian Holsboer ^{a, b}

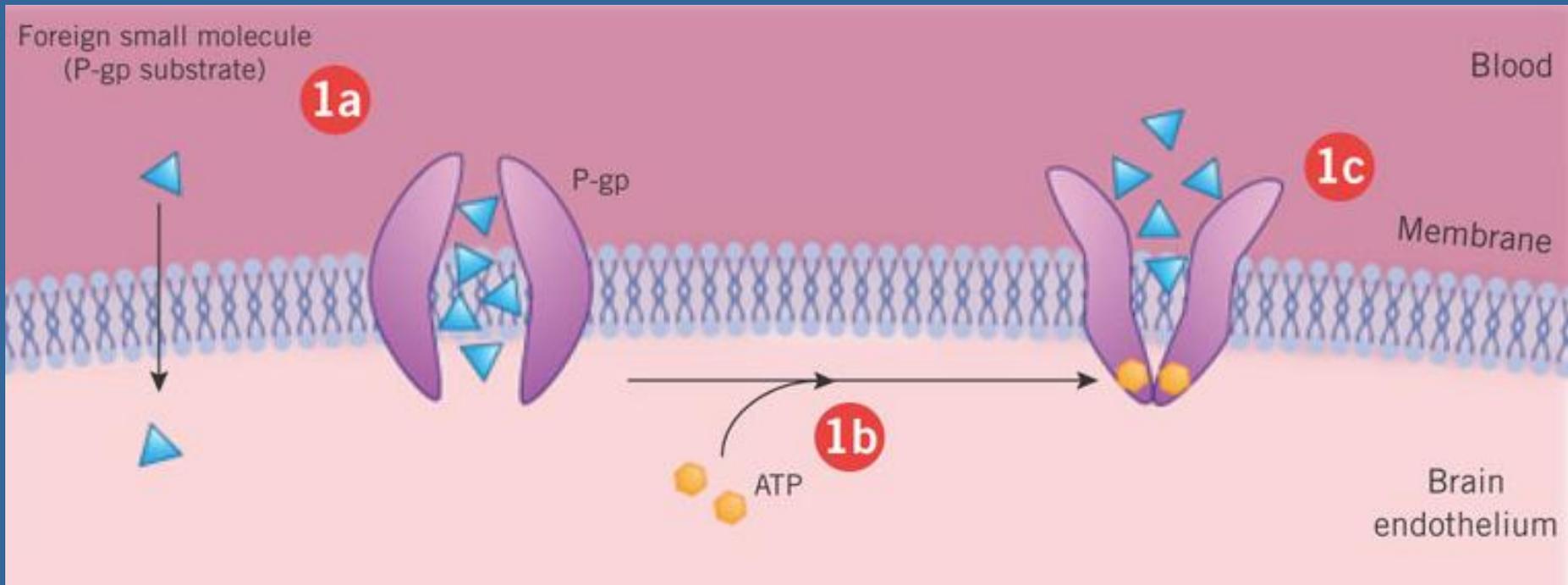
^a HMNC GmbH, Maximilianstr. 34, 80539 Munich, Germany

^b Max Planck Institute of Psychiatry, Kraepelinstr. 2 – 10, 80804 Munich, Germany

^c Department of Neurobehavioral Genetics, Institute of Psychobiology, University of Trier, Johanniterufer 15, 54290 Trier, Germany



P-GP (Permeability Glycoprotein) = MDR1 (Multidrug-Resistance-Protein 1)



Quelle: Osherovich, L. SciBX 2(19); 10.1038/scibx.2009.773



Pharmakogenetik

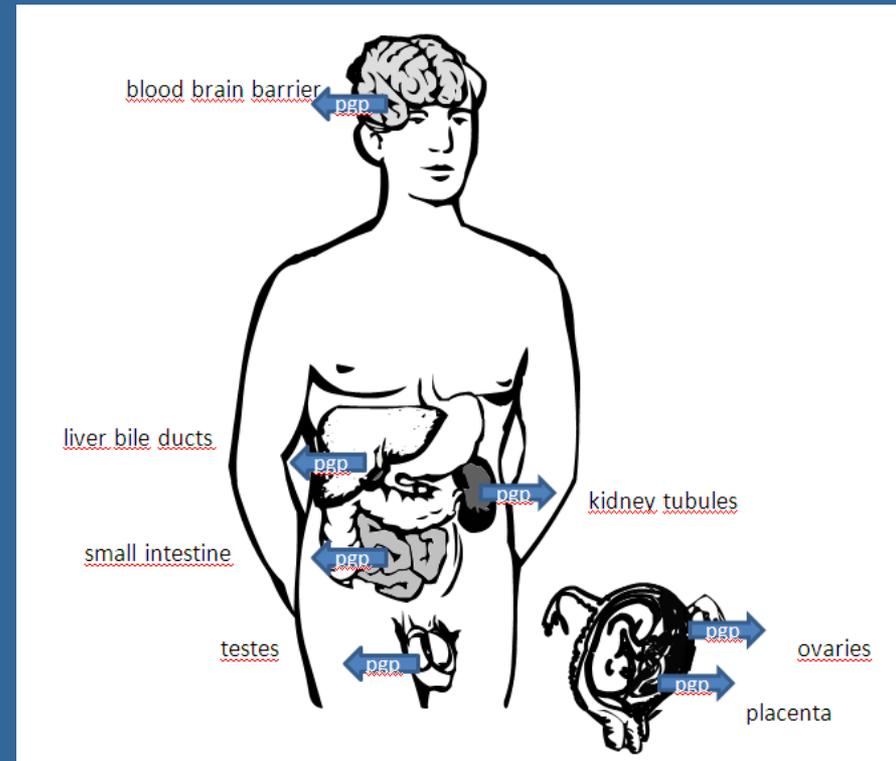
Metabolisierende Enzyme (Leber, Intestinum)

- Phase I (z.B. Cytochrom P450 Enzyme = CYP)
- Phase II (z.B. Glucuronidierung)

Transportproteine

(BHS, Nieren, Intestinum, Leber, ...)

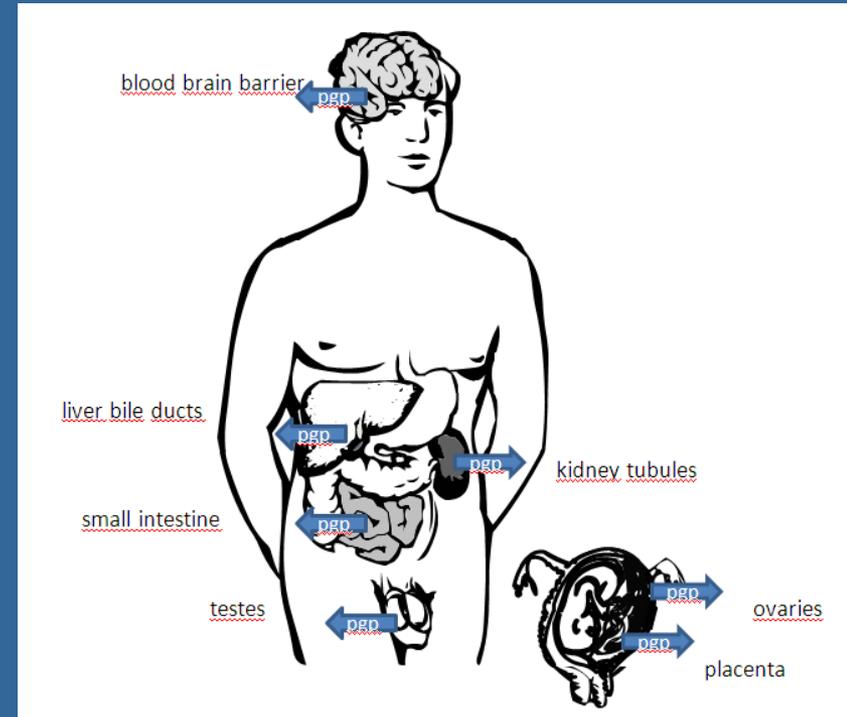
- P-Glykoprotein (P-GP)
- u.a.





ABCB1-Gentest

- ABCB1 = Gen
- Multidrug-Resistance-Protein 1 (MDR1)
- P-GP (Permeability Glycoprotein)
- CH: Viollier, CHF 247
- Kosten von KK nicht übernommen
- www.abcb1-test.ch
 - HMNC Holding GmbH
 - Geschäftsführer: Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. mult. Florian Holsboer





Newsletter Viollier 11.2016

Genetik

ABCB1-Genotypisierung	Genvariante	Ergebnisinterpretation
rs2032583: (CC oder CT heterozygot) rs2235015: (TT oder GT heterozygot)	1	erleichterte Passage von Antidepressiva durch die Blut-Hirn-Schranke
rs2032583: TT (homozygot) rs2235015: GG (homozygot)	2	verminderte Passage von Antidepressiva durch die Blut-Hirn-Schranke

Interpretation

Konsequenzen für Patienten mit ABCB1-Genvariante 2 Konstellation:

1. Verordnung eines Non-Substrats des P-Glykoproteins in der Standarddosierung.
Non-Substrate des P-Glykoproteins: Fluoxetin, Mirtazapin, Agomelatin, Bupropion
oder
2. Verordnung eines Substrats des P-Glykoproteins unter frühzeitiger Anwendung von Eskalationsstrategien (z.B. Dosissteigerung, Augmentation, Kombination von verschiedenen Antidepressiva). Substrate des P-Glykoproteins: Paroxetin, (Es-) Citalopram, Venlafaxin, Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Nortriptylin, Trimipramin, Sertralin, Doxepin, Vortioxetin, Vilazodon, Levomilnacipran, Hypericum



Substrat P-GP? → mediQ

Abbau-/Transportwege und modulierende Wirkungen:

Wirkstoff	ist Substrat von	Weg	Modulierende Wirkung	Details
duloxetine	+ Hauptweg	1A2	Modulationsstärke 0/3	
duloxetine	+ Relevanter Weg	2D6	Mittelstarker Hemmer	
duloxetine	+ -	P-gp	Schwacher Hemmer	



Fallvignette: Abilify[®] maintena Blutspiegel

Ich habe eine Frage für Dich:

Patient mit paranoider Schizophrenie im EPD Aarau. Zuletzt mit Abilify 30mg p.o. behandelt. Umstellung auf Abilify Maintena.

**Abilify Maintena 400mg i.m. am 29.10.2014 und 400mg am 26.11.2014
Abilify Tbl 30mg bis 11.11.2014, 20mg bis 13.11.2014, 10mg bis 19.11., dann stopp.**

Aripiprazol-Spiegel vom 26.11.2014 (vor 2. Injektion): 35ng/ml (Norm: 150-500).

**Frage:
Wieso ist Aripiprazol-Spiegel deutlich zu tief?**

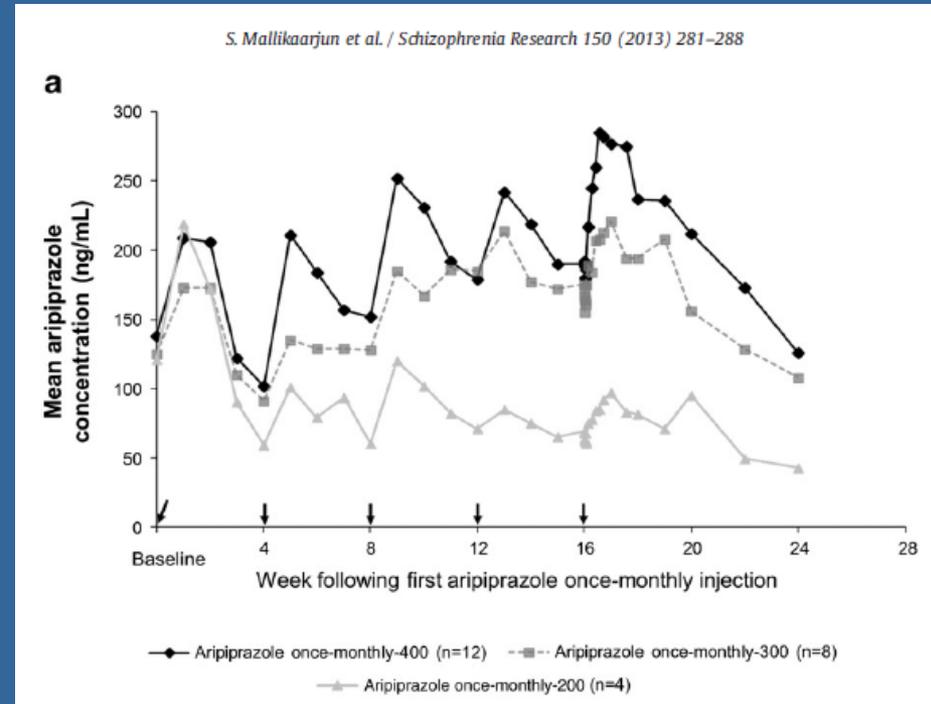
Entnahmedatum/-zeit : Eingangsdatum/-zeit:	13.11.15 08:28 13.11.15 12:47	08.07.15 08:27 08.07.15 12:15	18.02.15 08:12 18.02.15 12:33	26.11.14 08:00 26.11.14 13:21		Referenzwert	Einheit
MEDIKAMENTE Aripiprazol (LCMS) [E]: Falls Sie eine Interpretation	218	* 141 [E]	* 71 [E]	* 35 [E]		150 - 500	ng/ml

- Verlauf: 2x800 mg 3x600 mg 4x400 mg
- Juli 2015: Wirkung ungenügend, weiterhin wahnhaft
- Dez. 2015: besser, Übergabe an UPD Bern
- Was könnten Ursachen für diese tiefen Spiegel sein?



Abilify Maintena®

- empfohlene Höchstdosis 400 mg/M
- steady state nach 4. Injektion
- Substrat CYP2D6 und CYP3A
- Zielspiegel AGNP 100-500 ng/ml
- CYP2D6 ultrarapid metabolizer?
- Testung möglich:
 - Genotypisierung (BE, CHF 259)
 - Phänotypisierung (Dextromethorphan-Test, Sammelurin)



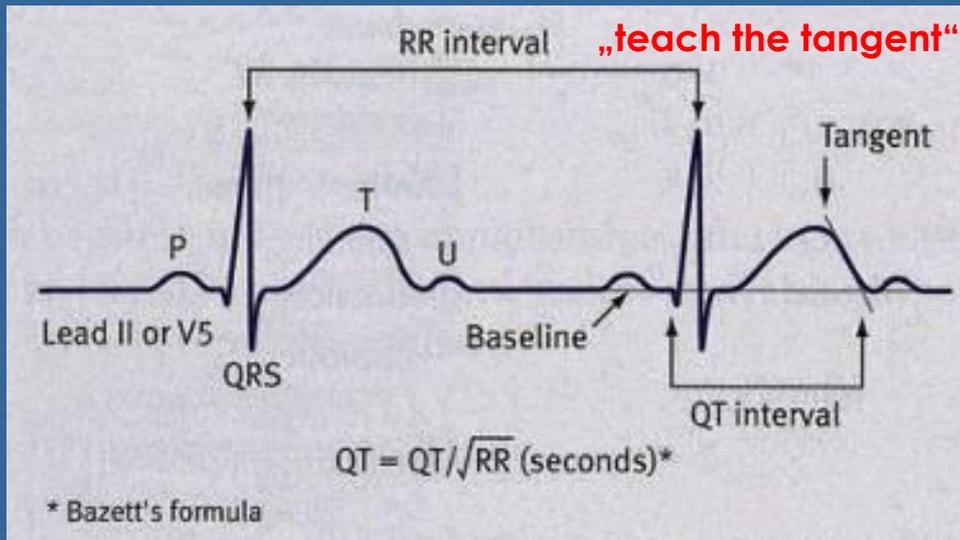
Entnahmedatum/-zeit :	13.11.15 08:28	08.07.15 08:27	18.02.15 08:12	26.11.14 08:00		Referenzwert	Einheit
Eingangsdatum/-zeit:	13.11.15 12:47	08.07.15 12:15	18.02.15 12:33	26.11.14 13:21			
MEDIKAMENTE							
Aripiprazol (LCMS)	218	* 141 [E]	* 71 [E]	* 35 [E]		150 - 500	ng/ml
[E]:Falls Sie eine Interpretation							

BE nach: 2x800 mg 3x600 mg 4x400 mg



QT-Intervall

- Normwerte QTc
 - ♀ < 450 ms, grenzwertig 450 - 470 ms
 - ♂ < 430 ms, grenzwertig 430 - 450 ms
- Risikofaktoren:



Abrams 2010

Tabelle 2. Risikofaktoren für die Entwicklung von Torsades de pointes.
Weibliches Geschlecht
Bradykardie (<50 Schläge/Min.) oder Pausen (kompletter AV-Block, Sick-Sinu-Syndrom, fehlerhafte Pacemakerfunktion)
Hypokaliämie (und deren Ursachen wie Diuretika, Konsum von Lakritze, Erbrechen, Diarrhöen usw.)
Schwere Hypomagnesiämie
Hypokalzämie
Anorexie
(Abmagerungs-)Diät mit viel flüssigen Proteinen
Paroxysmales Vorhofflimmern
Herzinsuffizienz oder schwere Kardiopathie. In geringerem Ausmass Hypertrophie des linken Ventrikels
Niereninsuffizienz (bei ungenügender Dosisanpassung von renal ausgeschiedenen Medikamenten)
Verlängertes QT-Intervall auf dem Basis-EKG
Verschreibung von zwei Medikamenten, die eine QT-verlängernde Wirkung haben
Medikamenteninteraktion, durch welche der Plasmaspiegel des Medikaments mit QT-verlängernder Wirkung erhöht wird
Genetische Prädisposition
Akutes neurologisches Ereignis
Autonome Neuropathie
Hypothermie

Delacrétaz 2007



QT-Verlängerung ist eine Dosis-abhängige UAW

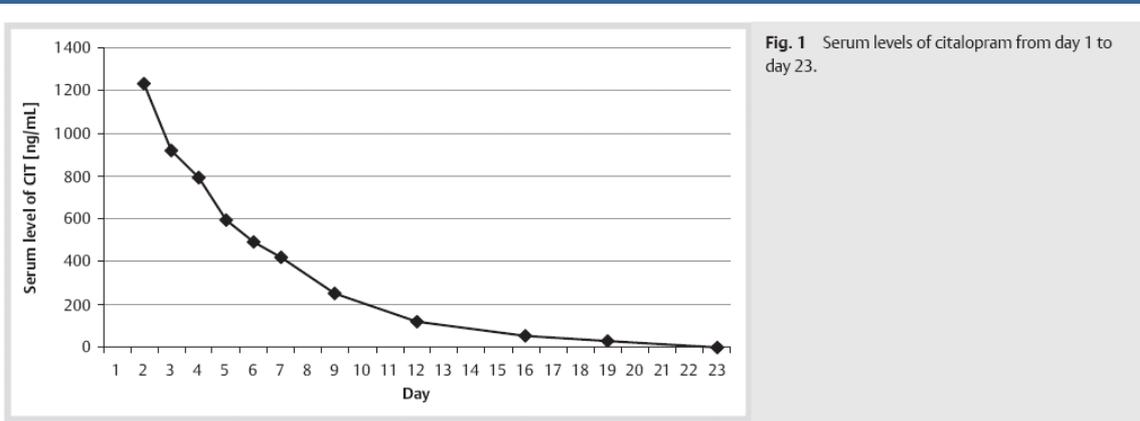


Fig. 1 Serum levels of citalopram from day 1 to day 23.

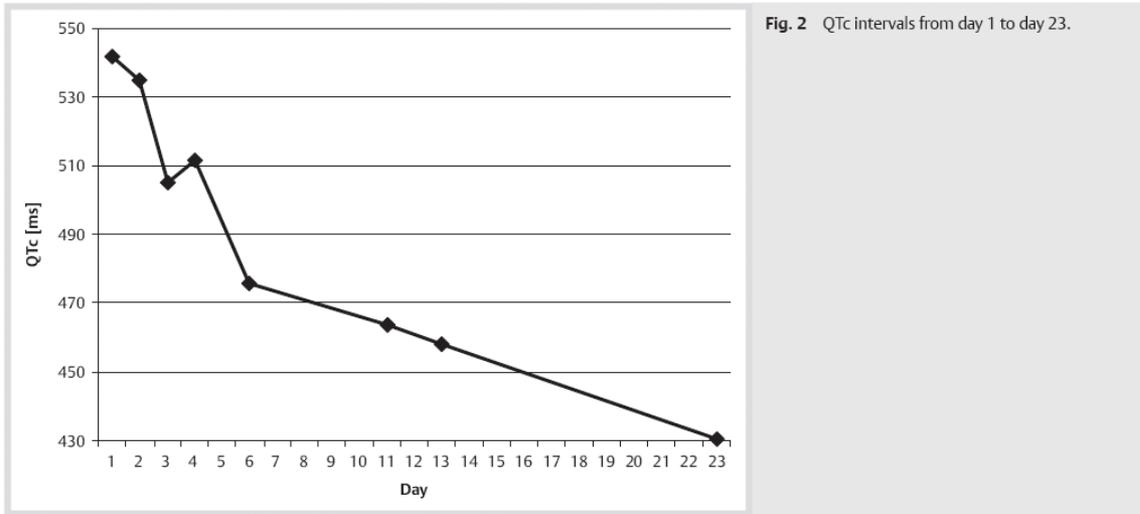


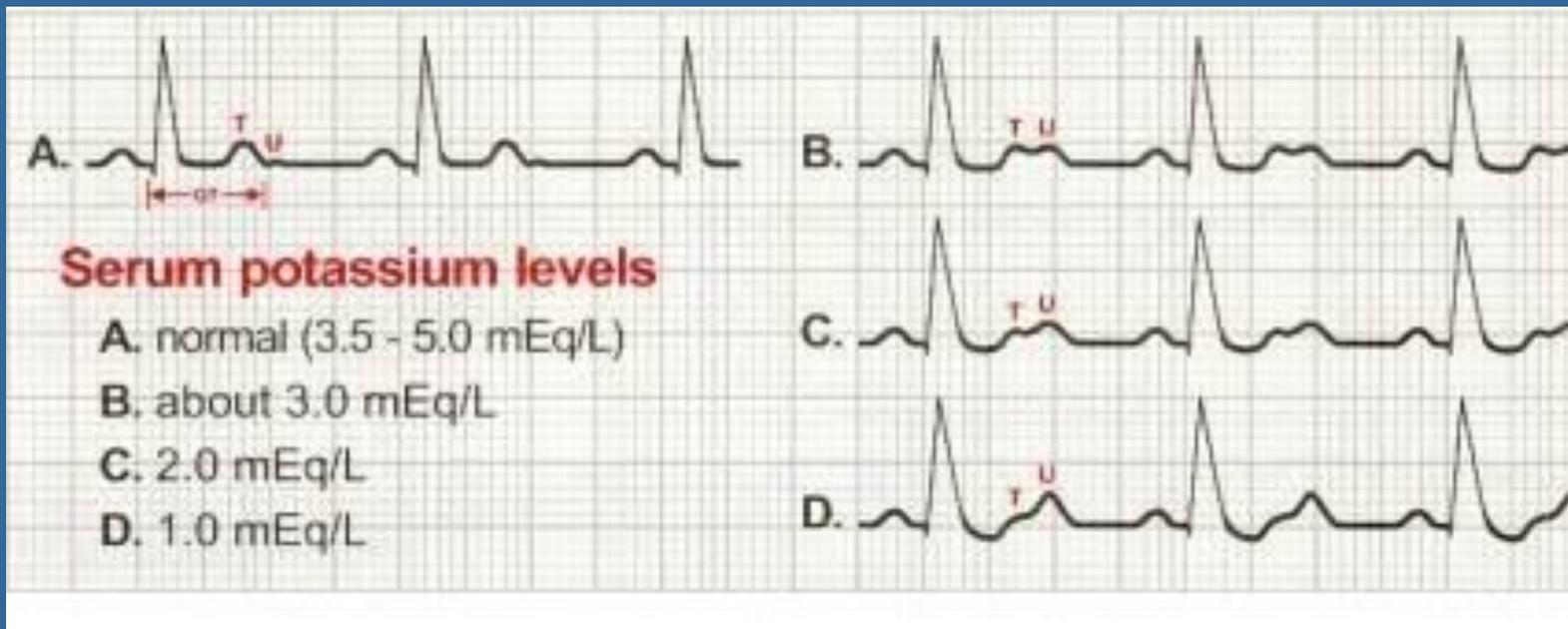
Fig. 2 QTc intervals from day 1 to day 23.

therap.
Zielbereich
AGNP
50-110 ng/ml



Potassium

- **EKG-Veränderungen durch Hypokaliämie**
 - Abflachung T-Welle
 - ST-Senkung
 - Überhöhung U-Welle → TU-Verschmelzungswelle





Fehlerquelle Tachykardie

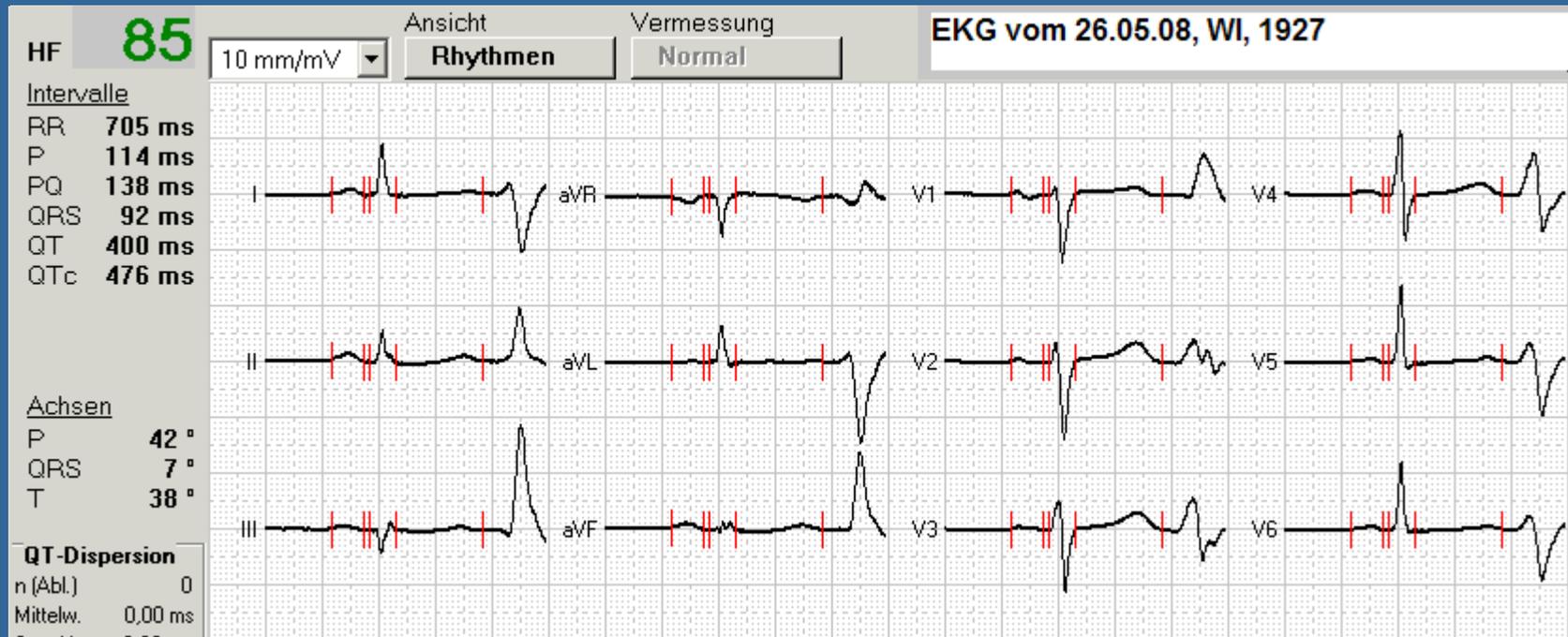
- Bazett-Formel validiert für Herzfrequenz 60-(80)-100
 - Überkorrektur bei Tachykardie → falsch verlängertes QTc-Intervall
- **bei HF > 85 bpm: Fridericia-Formel verwenden**
- Bsp. QT 360 ms, Frequenz 120/Min.
 - Bazett: 509 ms
 - Fridericia: 454 ms

$$QTc = \frac{\overline{QT} (ms)}{\sqrt{RR (sec)}}$$

$$QTc, F = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$



Fehlerquelle: flache T-Wellen (QTc 527 ms durch Venlafaxin 150 mg/d?)



Dank an Dr. Ch. Schulz-Du Bois, Kiel



take home 2

- Dosierungsempfehlungen, Interaktionswarnungen, off-label-Indikationen, -Kombinationen und -Dosierungen
- erhöhte Vorsicht ist angebracht
- regelmässige EKG-Kontrollen sinnvoll
 - soll rasch verfügbar sein
 - Interpretationshilfe
- QTc-Intervall verlängert
 - traue der Computerinterpretation nicht
 - keine Panik < 500 ms (keine torsade de pointes)
 - alternative Berechnung bei HF > 85 bpm: Fridericia
 - kontrolliere das Serum-Kalium



EMPFEHLUNGEN FÜR EKG-UNTERSUCHUNGEN BEI MEDIKATION

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

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

- vor und nach Dosiserhöhungen
- bei Gabe resp. Dosiserhöhung einer Begleitmedikation, welche die QTc-Zeit verlängern kann

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

Bei EKG-Verlaufskontrollen immer frühere EKG's mitgeben!



take home 3

- Beziehung Dosis → Konzentration am Wirkort: hohe interindividuelle Variation (Genetik, Interaktionen, u.a.m.)
 - Dosierungsempfehlungen individualisiert
- therapeutische Breite Psychopharmaka gross, Ausnahme: Lithium
- bei Polypharmazie Interaktions-Check wichtig, speziell bei Komedikation mit
 - Antiepileptika
 - HIV-Medikamenten
 - Antibiotika
 - Johanniskraut



take home 4

- TDM = 1. diagnostischer Schritt in Richtung Pharmakogenetik
 - Spiegel Dosis-korreliert adäquat?
 - Spiegel tief (Malcompliance, IA, UM)
 - Spiegel hoch (IA, PM)
- Dosierungen ausreizen
 - TDM bei refraktärem Verlauf trotz hoher Dosierung
 - Fallbeispiel Sprechstunde: 78-j. Patient geheilt mit 40 mg/d Escitalopram (TDM, Labor, EKG)
- Kontrolluntersuchungen „individualisiert“ vornehmen
 - beginnt mit der Messung von Körpergewicht und Blutdruck/Herzfrequenz



die Zukunft: personalisierte (massgeschneiderte) Pharmakotherapie

- Alter, Geschlecht, Lifestyle (z. Bsp. Rauchen)
- Pharmakogenetik
 - CYP's, P-Glykoprotein
- Komedikation (Interaktionen)
- Komorbidität (Vulnerabilität, verzögerte Elimination)
- Therapeutisches Drug Monitoring



Informationsquellen

Tabellen, Broschüren, Literatur:

- medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis (Flockhart, Indiana University)
- hug-ge.ch/pharmacologie-toxicologie-cliniques/activites-centre-information-therapeutique-pharmacovigilance (Uni Genf)
- <http://agnp.de/wp-content/uploads/2015/02/hiemke-2012-tdm-in-der-psychiatrie.pdf> (TDM Leitlinien AGNP)
- Interaktions-Broschüre für die Kitteltasche, Bezug: mediq@pdag.ch

Interaktionsprogramme:

- zahlreiche Interaktionsprogramme für Patienten und Fachpersonen im Internet (freeware)
- compendium.ch (inkl. Interaktionsprogramm, nach Registrierung)
- Interaktionsprogramme mit spezieller Berücksichtigung Psychopharmaka
 - youscript.net (USA, kostenpflichtig)
 - psiac.de (D, kostenpflichtig)
 - [mediQ.ch](http://mediq.ch) (CH, kostenpflichtig, Online-Beratung)



Besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit

