

„Medikamentöse Ursachen von psychischen Störungen“

Rheinfelder Tage, 14. November 2008

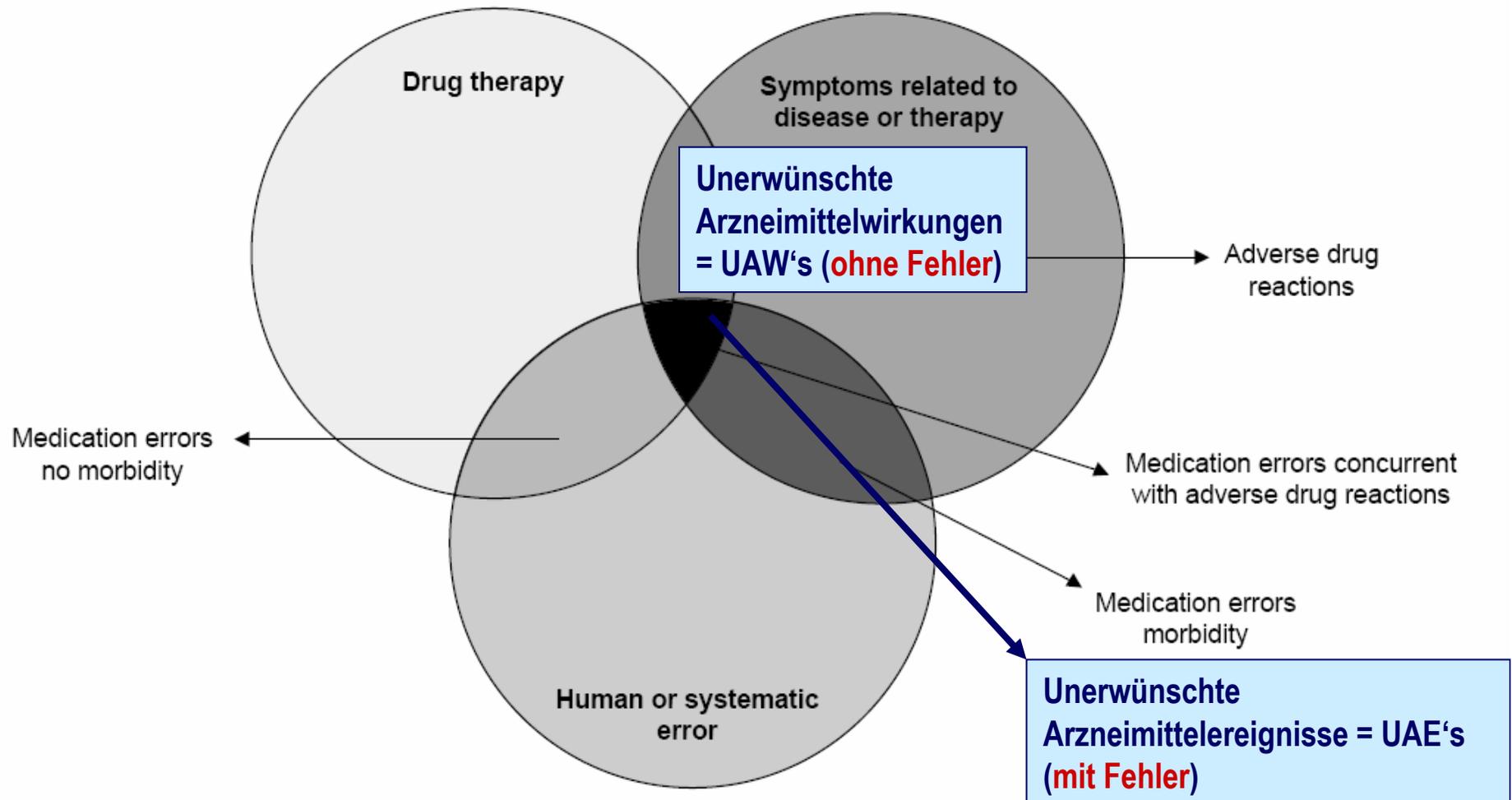
Dr. sc. nat. Friedrich Möll
Chefapotheker Kantonsspital Winterthur
ab 2009: Chefapotheker Kantonsspital Aarau

2 Leitsätze der Pharmakotherapie

First – do no harm

**Second – Drugs are
also poisons with thera-
peutic side effects**

Was sind ADR's oder UAW's?



Typen von UAW's ?

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

Typ-A-Reaktion (augmented)

Reaktion vorhersehbar, dosisabhängig

etwa 80% aller UAW

selten schwerwiegend

Mechanismus der UAW durch pharmakologischen Effekt erklärbar. Ursache: zu hohe Konzentrationen im Körper wegen:

pharmakokinetischer Veränderungen auf Ebene Absorption, Distribution, Metabolismus oder Elimination

Interaktion mit anderen Arzneimitteln

Unterschieden in der galenischen Formulierung

Beispiel: Hypokaliämie unter Therapie mit Schleifendiuretika

Typ-B-Reaktion (bizarre)

Reaktion nicht vorhersehbar

etwa 20% aller UAW

potentiell schwerwiegend

Mechanismus der UAW nicht durch pharmakologischen Effekt erklärbar.

Unterscheidung:

Allergie: 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)

Pseudoallergie: Symptomatik vergleichbar mit IgE-vermittelter Sofortreaktion (z.B. Angioödem, Urtikaria, anaphylaktoide Reaktion), aber kein immunologischer Mechanismus nachweisbar. Beispiele: Salizylat-Intoleranz, Pruritus unter Opiaten

Idiosynkratische Reaktion: Überempfindlichkeitsreaktion aufgrund prädisponierender Faktoren, z.B. Enzymdefekt oder andere genetische Defekte. Beispiele: fulminantes Leberversagen unter Valproinsäure, Hämolyse bei Glukose-6-Phosphat-dehydrogenase-Mangel

- “Sehr häufig” (>1/10), “häufig” (>1/100, <1/10), “gelegentlich” (>1/1000, <1/100), “selten” (>1/10'000, <1/1000), “sehr selten” (<1/10'000)

UAW's und Meldepflicht

Tabelle 3. Meldepflichtige UAW [17]*.

Schwerwiegende UAW

tödlich oder lebensbedrohlich,
zur Hospitalisation führende oder
Hospitalisation verlängernde UAW
UAW, die schwere oder bleibende Schäden
verursachen
andere medizinisch wichtige UAW (Beispiel:
Hypoglykämie mit Bewusstseinsstörung,
die ambulant behandelt werden kann,
Impfstoffversager)

neue UAW, d.h. solche, die nicht oder nur ungenügend
in der gültigen Arzneimittelinformation (Arzneimittel-
kompendium) erwähnt sind

**Die Vermutung eines Kausalzusammenhangs genügt,
um zu melden!**

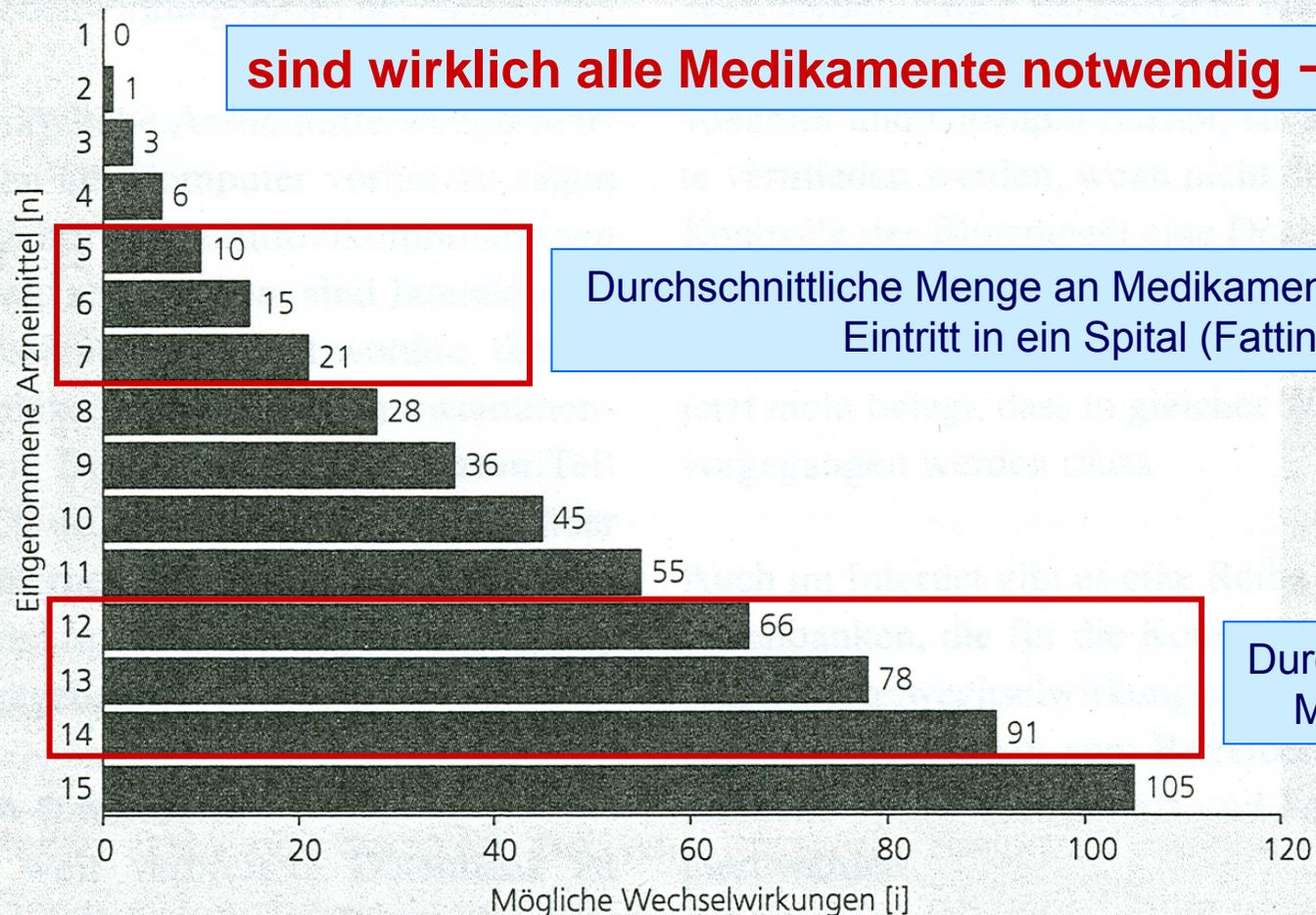
* Formulare und weitergehende Angaben zum
Vorgehen finden sich im Arzneimittelkompendium
auf der letzten Seite oder im Internet unter Website:
www.swissmedic.ch.



Risikofaktoren für UAW's

- **Polypharmazie (→ Compliance.....)**
- Ausscheidungsstörungen (Nieren-, Leberinsuffizienz)
- Alter (Polypharmazie: > 65J = 6 Medis, Verteilungsvolumen, Niere)
- Weibliches Geschlecht (andere Kinetik, Metabolismus)
- Allergien (Atopiker)
- Genetische Polymorphismen (zB CYP 2D6) → wichtig bei Neuroleptika & SSRI
- Lifestyle-Faktoren (Ernährung, Rauchen, Alkohol u.a.)
- Arzneimittel-assoziierte Faktoren (zB Dauer einer Therapie)
 - **mehr UAW's**
 - **Verschreibungskaskaden → mehr UAW's**

Anzahl Medis & Anzahl Wechselwirkungen



sind wirklich alle Medikamente notwendig → „Less is more“

Durchschnittliche Menge an Medikamenten eines Patienten bei Eintritt in ein Spital (Fattinger et al.)

Durchschnittliche Menge an Medikamenten auf IPS

Hiemke C., et al.;
Wechselwirkungen bei
der Psychopharmaka-
therapie; Arzneimittel-
therapie 21, 11 (2003)
331 - 335

Abb. 2. Theoretisch mögliche Anzahl von Wechselwirkungen in Abhängigkeit von der Anzahl kombinierter Medikamente. Es gilt die Funktion $i = (n^2 - n) : 2$, wobei i die Anzahl der möglichen Wechselwirkungen zwischen zwei Medikamenten und n die Anzahl der verabreichten Medikamente ist

Zusammenhang Anzahl Medis & UAW's

Anzahl der Arzneimittel	Häufigkeit von UAW (%) (4)
3	4–5
5	>10
14	~20
16	30–60
im Altersbereich 70–103 Jahre	56 % UAW (5)
direkte Kosten durch UAW in Deutschland	400 Mio. € / Jahr (6)
durch Interaktionen in Deutschland verursachte Kosten	bis zu 88 Mio. €/Jahr
Anteil der Kosten durch unerwünschte Interaktions- effekte an den Gesamtkosten durch UAW (USA/Europa) (nach aktuellen AMSP-Daten wahrscheinlich zu niedrig eingeschätzt)	4,6% (7) – 22% (8)

Verschreibungskaskaden

- Psychopharmaka, Metoclopramid → extrapyramidale Symptome (EPS) → **Antiparkinson-Medikamente** → **Schlafstörungen**
- NSAID → Blutdruckanstieg → Antihypertensivum
- Anticholinergikum → Abnahme Motilität → Laxantivum
- Acetylcholinesterase-Hemmer → Harninkontinenz → **Anticholinergika** → **Delir**
- Atypische Neuroleptika → Gewichtszunahme → Appetitzügler → Blutdruckanstieg → Antihypertensivum
- Thiaziddiuretika → Hyperurikämie → Gichtbehandlung
- Kaliumsparende Medikamente → Hyperkaliämie → Diuretika....
- Sedativa (Benzodiazepine) → Verwirrtheit → **Neuroleptica** → **Hyperprolaktinämie**
- Spez. Betablocker → Depression → **SSRI** → **Schlafstörungen**

Verschreibungskaskaden mit Folgen

Table 1: Comparison of patients prescribed medicines for side effects with those not prescribed medicines for side effects (N=143)

Variable	Not prescribed medicines for side effects (n=49)	Prescribed medicines for side effects (n=94)
Male	3.1	3.0
Involuntary	3.7	1.4
Diagnosed	2.2	3.3
Prescribed antipsychotics	0.2	3.3
Prescribed antidepressants	0.2	3.3
Prescribed other	3.0	3.0
Other	3.0	3.0
Age in years	3.0	3.0
Length of illness	3.0	3.0
Number of regular plus as required psychotropics	Median 4 (range 1-7)	Median 3 (range 1-6)

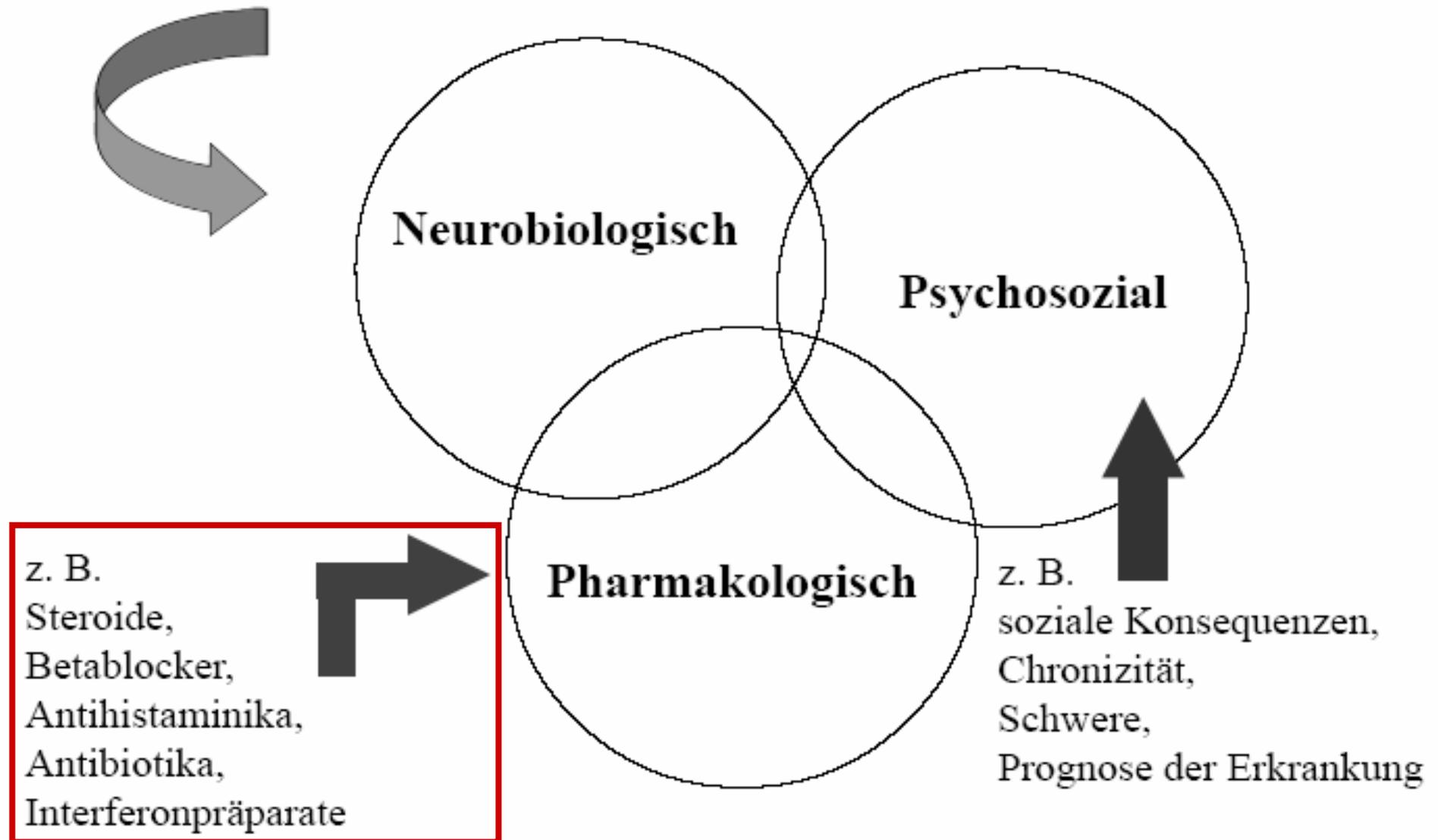
Bei 65% aller Patienten, die Psychopharmaka verschrieben bekommen haben, hatten auch Medikamente infolge UAW's von Psychopharmaka

Zusammenhang war v.a. mit Psychopharmaka & Polypharmazie

Am meisten UAW's: EPS & Verstopfung

McIntyre M., Haw C.; How much medicine is prescribed for the side effects of psychotropics? Hospital Pharmacists 14 (2007) 135 - 138

Psychische Störung: Komplexität von Trigger



Psychische Störungen gemäss ICD 10

Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99)

<u>F00-F09</u>	Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen
<u>F10-F19</u>	Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen
<u>F20-F29</u>	Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen
<u>F30-F39</u>	Affektive Störungen
<u>F40-F48</u>	Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen
<u>F50-F59</u>	Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren
<u>F60-F69</u>	Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen
<u>F70-F79</u>	Intelligenzminderung
<u>F80-F89</u>	Entwicklungsstörungen
<u>F90-F98</u>	Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend
<u>F99</u>	Nicht näher bezeichnete psychische Störungen

Beispiel Bupropion (Wellbutrin XL)

Unerwünschte Wirkungen	Bupropion XL [%]	Plazebo [%]
Mundtrockenheit	21	9
Schwindel	10	2
Übelkeit/Erbrechen	13	5
Insomnie	F 51	6
Ängstlichkeit	F 40, 41	<1
Dyspepsie	F 45.3	0
Sinusitis	5	2
Tremor	5	0
Ermüdung	4	6
Obstipation	9	6
Erhöhte Reizbarkeit	5	4
Schläfrigkeit	2	5
Appetitminderung	4	4
Nasopharyngitis	7	3
Diarrhö	F 45.3	0

Eigenschaften:

- Klasse: NDRI = selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Aufnahmehemmer
- Beeinflusst serotonerge Neurotransmission nicht
- T_{1/2} der XL-Form: 21h → SS nach ca. 1 Woche
- Inhibitor von 2D6 → beeinflusst sehr viele Antidepressiva und Atypika !

Beispiel INF-alfa

Beschriebene UAW's von Interferon alpha:

- constitutional (fever, myalgia)
- sarkoidosis
- pankreatitis
- pericarditis
- cutaneous symptoms (dermatitis herpetiformis, vitiligo, psoriasis)
- IgA nephropathy
- vasculitis
- systemic sclerosis
- ITP
- thyroid disorders (hyper-/hypothyroidism)
- restless legs, dystonia, Bell's palsy
- hearing loss
- **neuropsychiatric disorders (depression, acute confusional state, manic condition)**
- retinopathy (screening required)

Pathomechanismen ?

- Zuzuordnen ?
- Sehr heterogen !
- Die meisten UAW's sind durch eine Zytokin-Inbalance zu erklären
- Nicht-immunologische UAW's

Beteiligte Neurotransmitter bei psych. Störungen

5HT₂:
serotonerge Rezeptoren

NA:
noradrenerge Rezeptoren

D₁, D₂, D₃ & D₄:
dopaminerge Rezeptoren

α₁, α₂:
adrenerge Rezeptoren

M₁:
cholinerge Rezeptoren

H₁:
histaminerge Rezeptoren

**Andere: Glutamin,
GABA, Opiat-Rezeptoren**

Neuroleptika: Blockade von.....

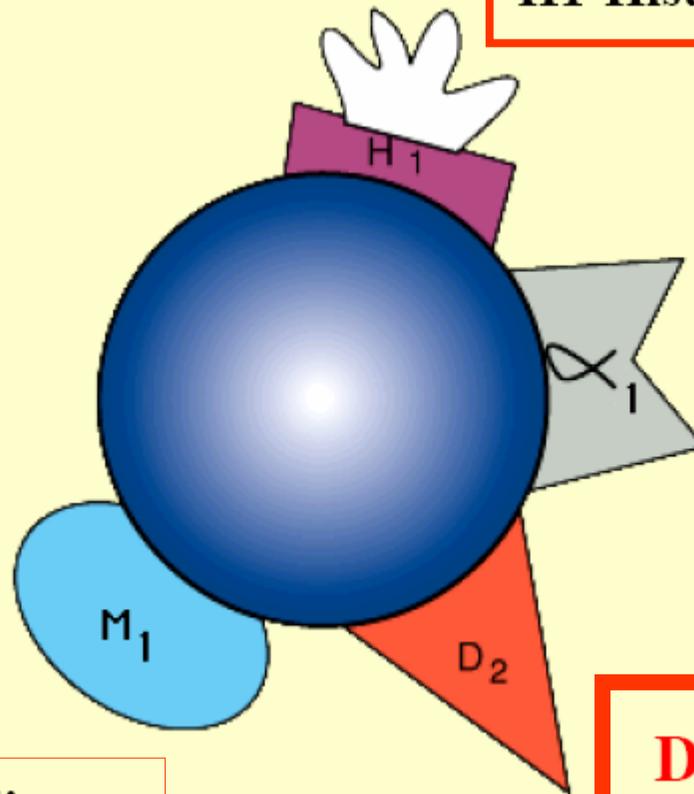
Blockade von:

H1-Histamin

alpha-1-adrenerg

D2-dopaminerg

M1-cholinerg

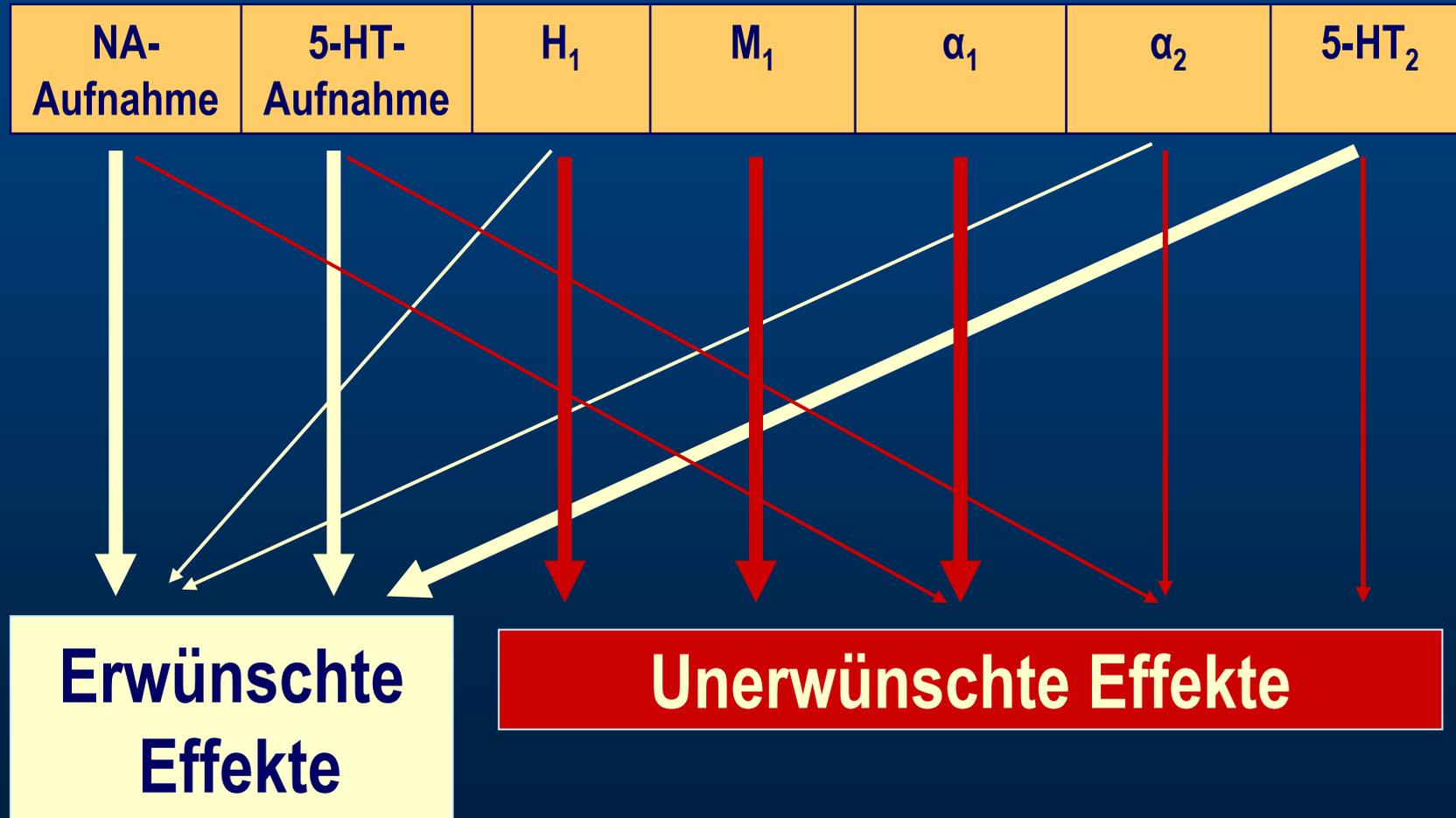


Neuroleptika: Rezeptoraffinitäten

Neuroleptikum	Rezeptor							
	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	5-HT ₂	M ₁	α ₁	H ₁
Amisulprid	0	+++	+++	?	0	0	0	0
Aripiprazol	+	+++	+++	++	++	0	+	+
Benperidol	0	+++	++	?	0	0	+	0
Chlorpromazin	+	++	+++	+	+++	++	++	++
Chlorprothixen	++	++	+	?	+++	+	+	+++
Clopentixol	++	+++	++	?	+++	0	+++	+++
Clozapin	++	+	++	+++	++	+++	+	+++
Fluphenazin	+	+++	+++	+	++	0	+	+
Haloperidol	+	+++	++	++	0	0	+	0
Melperon	0	+	+	++	+++	0	+	+
Olanzapin	++	+++	+	++	+++	++	++	++
Perphenazin	+	+++	+++	?	+	0	+	++
Pimozid	0	+++	+++	+	0	0	0	0
Pipamperon	0	+	+	?	++	0	+	+
Quetiapin	+	++	+	0	++	0	+++	+++
Risperidon	+	++	+	+	+++	0	++	+++
Sulpirid	0	++	+++	?	0	0	0	0
Thioridazin	+	++	++	+	++	+++	++	+
Ziprasidon	0	++	++	++	+++	+	++	+++
Zotepin	0	++	++	++	+++	+	++	+++

+++ Hohe Affinität, ++ Mittlere Affinität, + Geringe Affinität, 0 Sehr geringe bis fehlende Affinität

Antidepressiva: Konsequenzen der Hemmung



Psychopharmaka: Effekte Hemmung & Blockade

Wiederaufnahme-Hemmung / Rezeptor-Blockade	Klinischer Effekt
Serotonin-Transmitter 5-HT	Antidepressive Wirkung Unruhe, Sexuelle Störungen, Schlafstörungen, Uebelkeit, Kopfschmerzen, Schwitzen
Noradrenalin-Transmitter NA	Antidepressive Wirkung Tremor, Tachykardie, Unruhe, Kopfschmerzen
Dopamin-Rezeptor D ₂	EPS, Hyperprolaktinämie
Acetylcholin-Rezeptor M ₁	Mundtrockenheit, Delir , Koma, Gedächtnisstörungen, Obstipation, Sinustachykardie, Verschwommenes Sehen
Histamin-Rezeptoren H ₁ , H ₂	Sedation Appetit- und Gewichtszunahme, Verwirrtheit
Adrenerge-Rezeptoren α ₁ , α ₂	Schwindel, Kopfschmerz, Blutdruckanstieg, Tremor, Erregung

Delir: Wirkstoffe mit einem Delirpotential

Arzneimittelgruppe	Wirkstoffe	Mechanismus / Bem.
Anticholinergika, Spasmolyt.	Atropin, Biperiden	AntiCh: hohes Risiko
Antidepressiva, Neuroleptika	Alle Trizyklika:va Amitriptylin	AntiCh + orthostat. Probleme
Atypische Neuroleptika	Olanzapin > Haloperidol	AntiCh + orthostat. Probleme
Antihistaminika (Sedativa)	Diphenhydramin	AntiCh + DopE
Benzodiazepine (Anxiolytika)	Alle, v.a. mit langer T1/2	Entzug! Atemdepr.; Geriatrie
Herzglykoside	Digoxin	AntiCh: hohes Risiko
Lithium	Lithium	In hohen Konzentrationen
Antiparkinsonmittel	L-Dopa, Biperiden, Selegilin	DopE
Antiepileptika	Phenytoin, Valproinsäure	zT DE; Mechanismus unklar
NSAR, Analgetika	Indomethazin, ASS, Opiate	DE: Pethidin, Tramadol, Mo
Antiarrhythmika, Ca-blocker	Verapamil;Nifedipin> andere	AntiCh, Ca-mangel, DopE
Betablocker	Propranolol, Metoprolol	Serotonin ↓ ?
Diuretika iwS	Furosemid, Spironolakton	Elektrolytveränderungen
Kortikosteroide, Theophyllin	Prednisolon	Dopamin-Freisetzung ↑
Gewisse Antibiotika	Betalaktame, Chinolone	GABA-Antagonismus

DopE = Dopamin-Erhöhung

AntiCh = anticholinergischer Effekt

Karlsson, I.; Drugs that Induce Delirium; Dement Geriatr Disord 10 (1999) 412 – 415

Müller-Oerlinhausen et al.; Handbuch der UAW's; Urban & Fischer 1999

Hyperprolaktinämie

Table II. Symptoms of hyperprolactinaemia

Breast

Gynaecomastia

Galactorrhoea

Menstrual

Oligomenorrhoea

Amenorrhoea

Sexual function

Decreased libido

Impaired arousal

Delayed orgasm

Miscellaneous

Decreased bone mineral density

Acne and hirsutism in women

Infertility

Haddad P.M., Sharma S. G.; Adverse Effects of Atypical Antipsychotics Differential Risk and Clinical Implications; CNS Drugs 2007; 21 (11): 911-936

Pituitary volume in psychosis: the first review of the evidence

Auszug aus dem Abstract:

„.... psychosis ist associated with abnormal volume of the pituitary...“

„... the pituitary is a dynamic organ, which changes differently at different stages of the psychotic disorder.....

„....especially antipsychotics inducing hyperprolactinaemia exert additional enlarging effect of the pituitary volume.. this increased volume is associated with the development of psychosis due to the activation of hormonal stress (ACTH)....

Pariante C. M.; Journal of Psychopharmacology 22(2) Supplement (2008) 76 - 81

UAW's von Neuroleptika

Drug	EPS	Antimuscarinic	Raised prolactin levels	Weight gain	Seizures	Sedation ^d	Postural hypotension ^d	QTc prolongation	Dyslipidaemia
Thioridazine	+	+++	++	++	+	+	++	+++	++
Haloperidol	+++	+	+++	+	+	+	+	+	+
Amisulpride	+	-	+++	+	+	+	+	+	?
Aripiprazole	+	-	↓	-	+	-	+	+	-
Clozapine	-	+++	-	+++	+++	+++	+++	+	+++
Olanzapine	+	+	+	+++	+	++	+	+	+++
Quetiapine	-	+	-	++	+	++	++	+	++
Risperidone ^e	++	-	+++	++	+	+	++	+	-
Ziprasidone	+	-	+	-	+	+	+	++	-
Zotepine	+	-	++	++	++	++	+	+	?

a Rankings are approximate only and refer to the relative, rather than absolute, risk of an adverse effect occurring.

b There is insufficient evidence to rank the atypical drugs in terms of sexual dysfunction.

c There are insufficient data pertaining to hyperglycaemia to confidently rank drugs; however, clozapine and olanzapine have a higher risk of causing hyperglycaemia than the other atypical antipsychotics and, where comparator studies exist, conventional antipsychotics, including haloperidol and perphenazine.

d Tolerance to sedation and postural hypotension effects often develop.

e EPS risk with risperidone largely relates to dosages >6 mg/day.

Haddad P.M., Sharma S. G.; Adverse Effects of Atypical Antipsychotics Differential Risk and Clinical Implications; CNS Drugs 2007; 21 (11): 911-936

Wirkstoffe die eine Depression „triggern“ können

Wirkstoffgruppe	Wirkstoffe
Drogen (Halluzinogene) u.a.	Alkohol, Amphetamine, Cocain und Opiate; Rimonabant
Neuroleptika, AD, Tranquilizer	Typ. Neuroleptika (1. Generation) , Benzodiazepine
Antihypertonika	Beta- (Ausnahme Pindolol) & Calciumblocker, ACE-Hemmer und Diuretika
Antiepileptika, Antiparkinson	Barbiturate, Vigabatrin, Topiramate, Phenytoin , L-Dopa u.a.
Digitalisalkaloide	Digoxin, Digotoxin
Antineoplastische Wirkstoffe	zB Methotrexat, Vinorelbine
Steroide	Glukokortikoid (Prednison, Dexamethason)
Kontrazeptiva, Hormone	Oestrogene, Progesteron
Interferone	Interferon alpha, beta
Antibiotika, HIV-Medikamente	Sulfonamide, Chinin, Chinolone, Tetracycline, Cephalosporine, Metronidazol und Amoxicillin, Proteasinhemmer, NRTI, NNRTI
Aknemittel	Isotretinoin
Lipidsenker	Cholestyramin, Statine (Pravastatin, Atorvastatin, Simvastatin)

Beispiel Glukokortikoide

Akute Komplikationen

Glukokortikoid-induzierter Diabetes mellitus bzw. Entgleisung eines vorbestehenden Diabetes

Hypertonie (NaCl- und Wasserretention)

Euphorie/Dysphorie und Insomnie bis akute Psychose

Suppression der HHNR-Achse («Addison»)

Amenorrhoe

Akne

Depressionen: bei 20 – 50%

Psychosen: bei 3%

Tabelle 4. Empfohlene präventive und therapeutische Massnahmen bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie.

Chronische Komplikatione

Osteoporose

Diabetes mellitus

Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin, abhängig vom Blutzucker-Tagesprofil

Suppression der HHNR

Hypertonie

Salzarme Diät, antihypertensive Therapie (mit Diuretika)

Gewichtszunahme

Gewichtszunahme

Körperliche Aktivität, kalorienreduzierte Diät

Katarakt/Glaukom

Osteoporose

Bisphosphonate, Vitamin D und Kalzium; isometrisches Training

Immunsuppression

«Addison»

In Stresssituationen und nach Absetzen daran denken!
Hydro-Substitution und/oder ACTH-Test

Depression

Antidepressive Therapie

Psychose

Glukokortikoide absetzen! Neuroleptikatherapie

Amenorrhoe/Akne

Hormonsubstitution

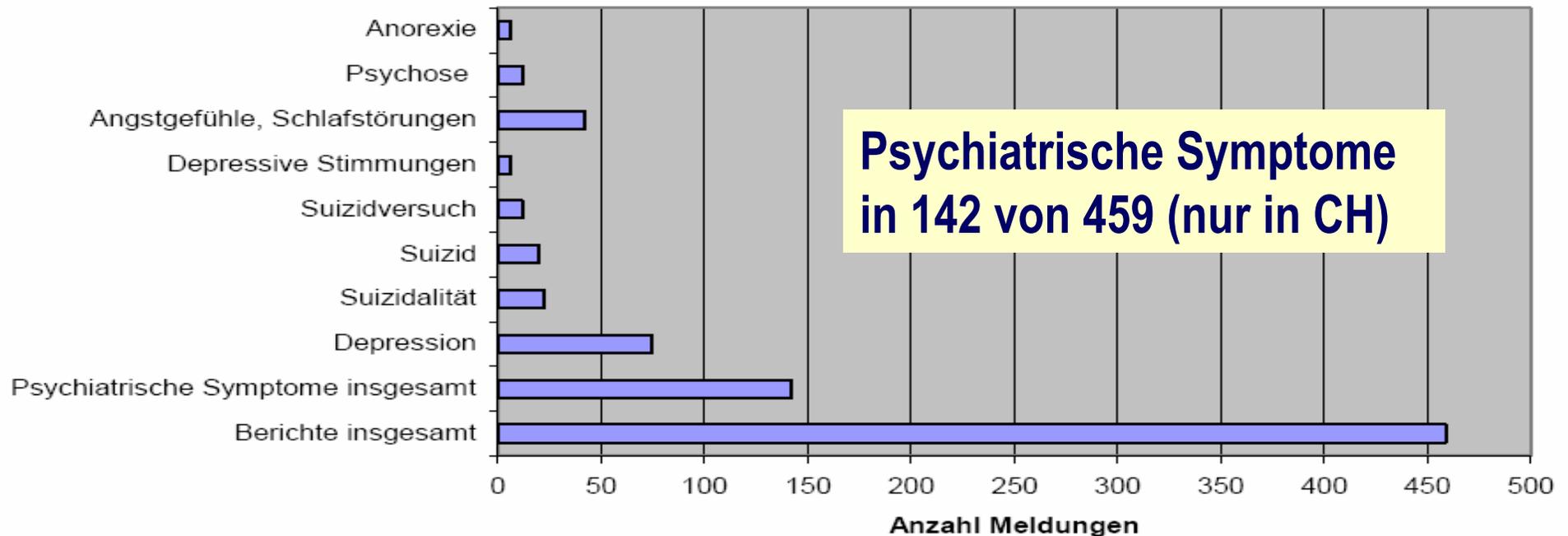
Immunsuppression

Impfungen vor Therapiebeginn, bei Risikopopulation
Thorax-Röntgenbild

Henzen Ch.; Therapie mit Glukokortikoiden: Risiken und Nebenwirkungen; Schweiz Med Forum Nr. 19, 7. Mai 2003

Beispiel Isotretinoin: Swissmedic vom 7.10.2008

Bei Swissmedic zwischen 1990 und August 2008 eingegangene, kumulierte Meldungen



Auszug der Empfehlung der British Association of Dermatologists:

«Alle Patienten, bei denen eine Behandlung mit Isotretinoin in Betracht gezogen wird, müssen über allfällige frühere psychiatrische Beschwerden befragt werden und die Angaben sind in einem Dossier aufzubewahren. Alle Patienten, bei Minderjährigen und Jugendlichen auch deren Eltern, müssen darüber informiert werden, dass Stimmungsschwankungen auftreten können. Bei jeder Konsultation ist nach psychologischen Störungen zu fragen. Falls depressive Beschwerden auftreten, sollte die Behandlung mit Isotretinoin abgebrochen werden. Gewisse Patienten möchten jedoch nach einem Gespräch die Behandlung möglicherweise trotzdem fortsetzen. In diesem Fall ist die Zusammenarbeit mit einem Psychiater erforderlich. Falls schwere psychiatrische Störungen vermutet werden, ist eine psychiatrische Behandlung unabdingbar.»

Beispiel HIV-Medikamente

<i>Agent</i>	<i>Psychiatric side-effects</i>
<i>Protease inhibitors</i>	
Amprenavir	Mood changes
Indinavir	Mood changes
Lopinavir + ritonavir	Mood changes, agitation, anxiety
Nelfinavir	None reported
Ritonavir	Anxiety
Saquinavir	Depression, anxiety, sleep disturbances
Atazanavir	Depression, insomnia
Fosamprenavir	None reported
<i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</i>	
Abacavir	None reported
Didanosine	Lethargy, nervousness, anxiety, confusion, sleep disturbances, mood disorders, psychosis
Lamivudine	Insomnia, mood disorders
Stavudine	Sleep and mood disorders, delirium
Zalcitabine	Somnolence, impaired concentration, mood disorders, delirium
Zidovudine	Sleep disturbance, vivid dreams, agitation, mania and depression, psychotic symptoms, delirium

Coformulated NRTIs

Zidovudine + lamivudine See above

Zidovudine + lamivudine + abacavir See above

Nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NtRTI)

Tenofovir None reported

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

Delavirdine None reported

Efavirenz Agitation, depersonalisation, hallucinations, disturbed dreams, mood disorders, depression, suicidality, antisocial behaviour, psychosis, catatonia, delirium

Nevirapine None reported

Fusion or entry inhibitors

Enfuvirtide Anxiety, depression

HIV-Patienten: psychiatr. Symptome bei ca. 50%; Depression in 20-30%

Turjanski N., Llyod G.G.; Psychiatric side-effects of medications: recent developments; *Advances in Psychiatric Treatment* (2005), vol. 11, 58–70

Beispiel: Antiepileptika & Depression

Table I. Mechanisms of action of antiepileptic drugs

Drug	Voltage-gated sodium channel blockade	Enhancement of GABA neurotransmission	Potentialiation of GABA _A -mediated neurotransmission	Inhibition of glutamatergic neurotransmission (receptor subtype)	Voltage-gated calcium channel blockade (channel subtype)	Other actions ^a
Benzodiazepines	-	-	++	-	-	-
Carbamazepine	++	?	-	+ (NMDA)	+ (L)	+
Ethosuximide	-	-	-	-	++ (T)	-
Felbamate	++	+	+	++ (NMDA)	+ (L)	+
Gabapentin	-	?	-	-	++ (N, P/Q)	?
Levetiracetam	-	?	+	?	+ (N)	++
Lamotrigine	++	+	-	++ (NMDA, AMPA)	++ (N, P/Q, R, T)	+
Oxcarbazepine	++	?	-	+ (NMDA)	+ (N, P)	+
Pregabalin	-	-	-	-	++ (N, P/Q)	-
Barbiturates	-	+	+	-	?	+
Phenytoin	++	-	-	?	?	+
Sodium valproate	?	+	-	+ (NMDA)	+ (T)	++
Tiagabine	-	++	-	-	-	-
Topiramate	++	+	+	++ (AMPA)	+ (L)	+
Vigabatrin	-	++	-	-	-	-
Zonisamide	++	?	-	-	++ (N, P, T)	+

1%

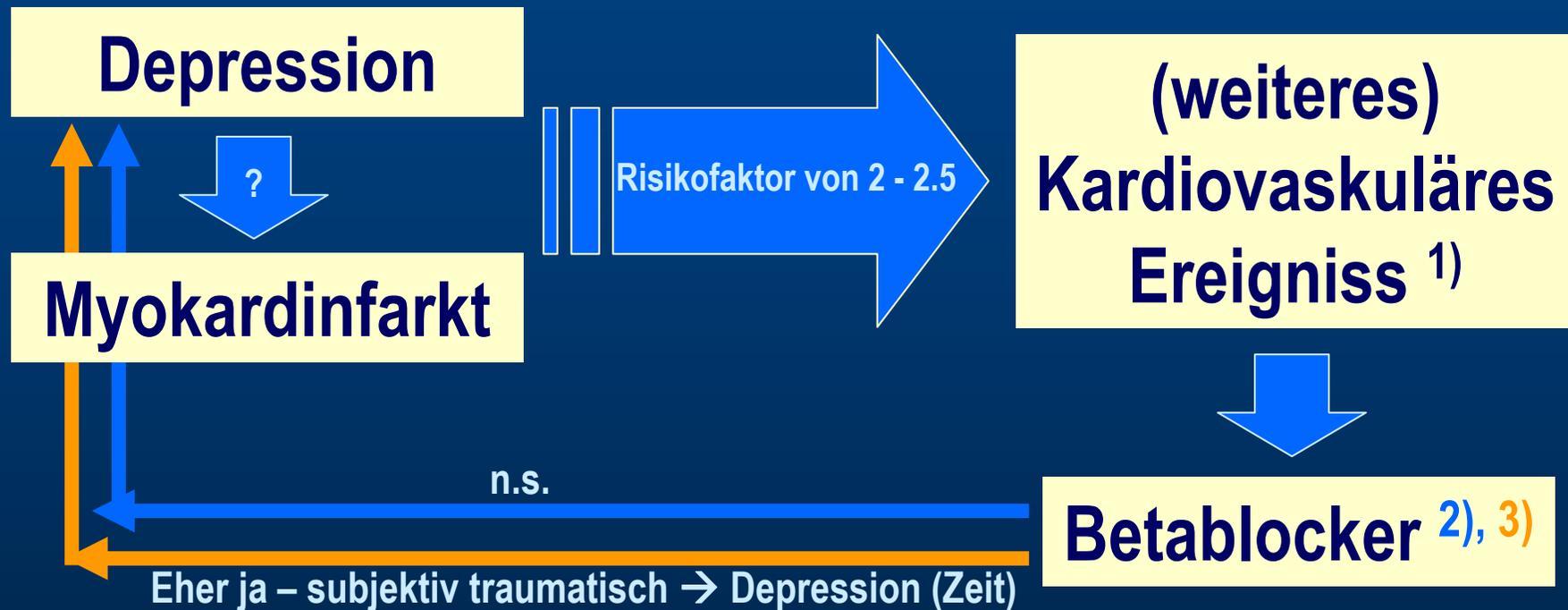
4%

10%

^a Carbonic anhydrase inhibition, chloride ion channel complex interaction, modulation of synaptic vesicles.

AMPA = alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; + indicates secondary action; ++ indicates primary action; - indicates not the action has not been described; ? indicates the action is controversial.

Beispiel: Betablocker & Depression



Review von 15 Studien (35'000 Patienten, follow up 6-59 Monate) ^{2) + 4)}:

- Fatigue in 9 von 15 Studien → Inzidenz = 33% (Placebo 30%)
- Depression in 7 von 15 Studien → Inzidenz = 20% (Placebo 20%)
- Sexual Dysfunction in 5 von 15 Studien → Inzidenz = 21% (Placebo 17%)

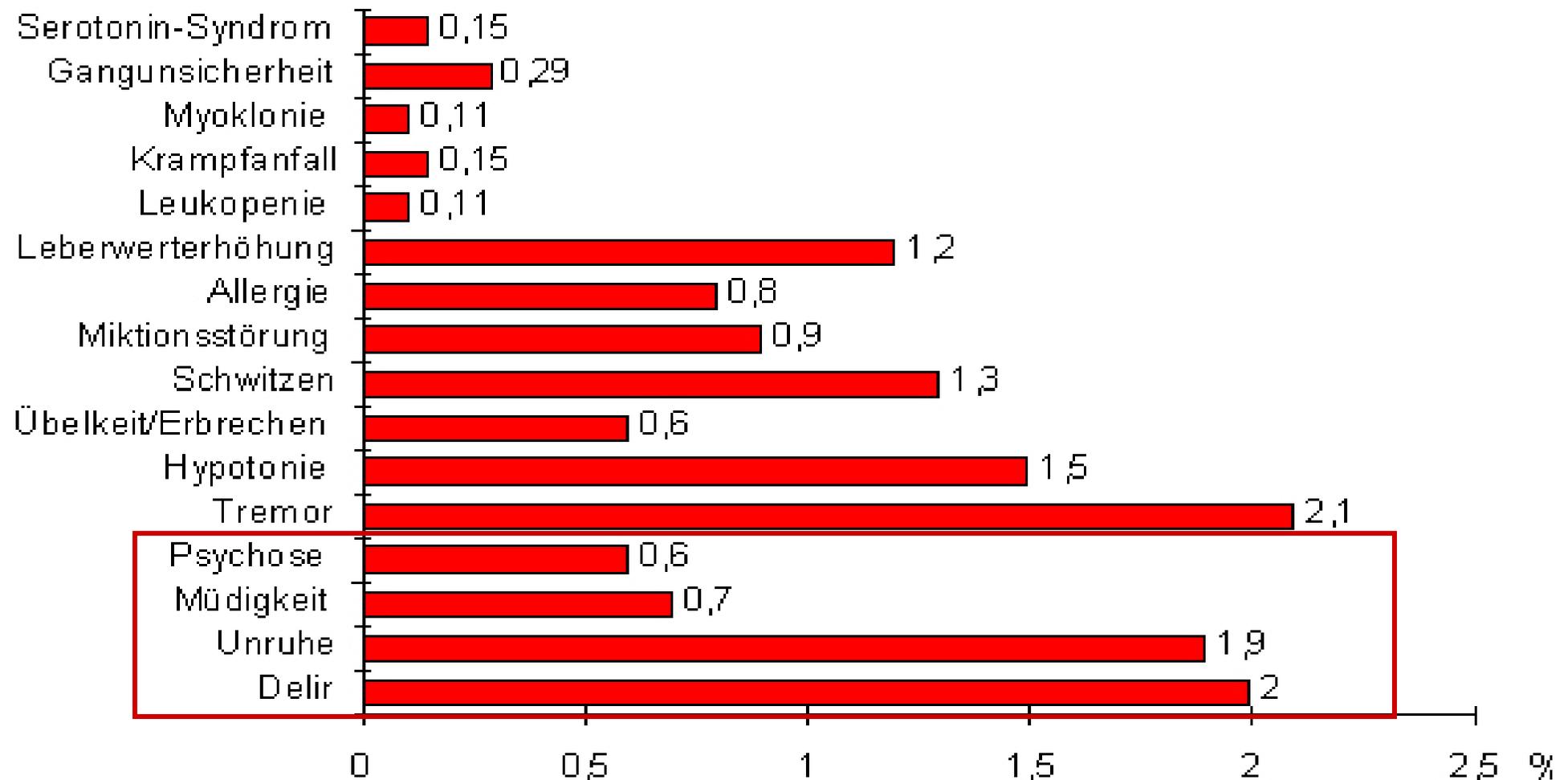
→ Nutzen von Betablocker > als UAW's in Form von Fatigue, Depression & Sex. Dysfunct.

1) Van Melle J.P. et al.; Psychosom Med 2004; 66: 814 – 822; 2) Ko D.T. et al.; JAMA 2002; 288: 351-357

3) Van Melle J.P. et al.; J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2209 – 2214 4) Clinical Psychiatry News, May 2002

Beispiel: UAW's von AD nach Absetzen

Absetz-UAW: Antidepressiva bei Depression (AMÜP)



Absetzphänomene von AD, Neuroleptika u.a.

Absetzphänomen	Ursachen / Medikamente	Symptome
Vegetatives Entzugssyndrom	Hypersensitivität der cholinergen Rezeptoren (+ muskarinergen Rebound): v..a bei Trizyklika, Anticholinergica. Bei AD v.a. Paroxetin + Venlafaxin	GIT Beschwerden: Uebelkeit, Erbrechen; Angst , Agitation Schlaflosigkeit, innere Unruhe, Schwitzen
Rebound - EPMS	Schnelles Absetzen von starken D ₂ -Blockern und Anticholinergica: v.a. Neuroleptika	Akathisie (= cholinerg-dopaminerge Inbalance), Parkinson, Dyskinese
„Rebound – Psychose“	Hochregulierte D ₂ -Rezeptoren durch hohe Rezeptor-Okkupanz und -Bindung	Psychose / Dekompensation

Empfehlungen zum Ausschleichen:

- Antidepressiva: Über 2 – 3 Wochen
- Anticholinergica: sehr langsam, ca. 2mg / Woche
- Neuroleptika: je höher D₂-Blockade + anticholinerge Aktivität, je länger Ausschleichen:
- *Clozapin: langsam ! ca. 25 – 50mg / Woche; Olanzapin: ca. 5-10mg / Woche; Quetiapin, Risperidon: ca. 1 Woche*

Wo finde ich UAW-Meldungen ?

www.akdae.de



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

[Sitemap](#) [Kontakt](#) [Hilfe](#)

Suche: [Starten](#) [Erweiterte Suche](#)

Wir über uns

Termine

Arzneimittelrisiken

Bekanntgaben

Rote-Hand-Briefe

Dear Doctor Letter

AM-Schnellinformation (ASI)

UAW-Handbuch

Weiteres

Buch Arzneiverordnungen

AVP-Bulletin

Therapieempfehlungen

Wirkstoff aktuell

Patienteninformationen

Pressemitteilungen

Von A - Z

Bestellformulare

Newsletter

Meldung unerwünschter
Arzneimittelwirkungen

[AkdÄ](#) > [Arzneimittelrisiken](#) > [Bekanntgaben](#) > 2006

Bekanntgaben 2006

[Hypersexualität unter Aripiprazol \(Abilify®\) \(Aus der UAW-Datenbank\)](#)

Aripiprazol ist ein 2004 eingeführter neuer Vertreter der sogenannten atypischen Neuroleptika, der für die Behandlung der Schizophrenie zugelassen ist. Uns wurde ein Fall gemeldet, bei dem es wenige Tage nach Beginn einer Aripiprazol-Medikation zu einer an mehreren Tagen beobachteten sexuellen Hyperaktivität gekommen war.

[Hypersexualität unter Aripiprazol \(Abilify®\) \(Aus der UAW-Datenbank\) \[PDF\]](#)

Aripiprazol ist ein 2004 eingeführter neuer Vertreter der sogenannten atypischen Neuroleptika, der für die Behandlung der Schizophrenie zugelassen ist. Uns wurde ein Fall gemeldet, bei dem es wenige Tage nach Beginn einer Aripiprazol-Medikation zu einer an mehreren Tagen beobachteten sexuellen Hyperaktivität gekommen war.

[Psychiatrische Reaktionen nach Terbinafin \(Lamisil®\) \(Aus der UAW-Datenbank\)](#)

Terbinafin (zum Beispiel Lamisil®) ist ein Mittel gegen durch Dermatophyten verursachte Onychomykosen. Ebenso ist es indiziert bei schweren therapieresistenten Pilzinfektionen der Füße (Tinea pedis) und des Körpers (Tinea corporis), die durch Dermatophyten verursacht werden und durch eine äußerliche Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. Der AkdÄ wurden mehrere Fälle berichtet, in denen es unter der Therapie mit Terbinafin zu psychischen Reaktionen kam.

[Psychiatrische Reaktionen nach Terbinafin \(Lamisil®\) \(Aus der UAW-Datenbank\) \[PDF\]](#)

Terbinafin (zum Beispiel Lamisil®) ist ein Mittel gegen durch Dermatophyten verursachte Onychomykosen. Ebenso ist es indiziert bei schweren therapieresistenten Pilzinfektionen der Füße (Tinea pedis) und des Körpers (Tinea corporis), die durch Dermatophyten verursacht werden und durch eine äußerliche Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. Der AkdÄ wurden mehrere Fälle berichtet, in denen es unter der Therapie mit Terbinafin zu psychischen Reaktionen kam.

Verwandte Dokumente in
unserem Auftritt:

■ [Bekanntgaben und
Mitteilungen](#)

Zusammenfassung

- Psychische Störungen sind Teil der UAW's Typ A (grösster Teil)
- Die genaue Differenzierung der Ursache von psych. Störungen ist jedoch schwierig
- Medikamentös bedingte psychische Störungen kommen vor:
 - Direkt als UAW's bei vielen verschiedenen Gruppen von Wirkstoffen und durch Verschreibungskaskaden, Ueberdosierungen und Interaktionen
 - Indirekt durch Absetzen von Wirkstoffgruppen und mit psychosozialen Faktoren – dies v.a. Psychopharmaka selbst
- Gerade bei Psychopharmaka sind psychische Störungen als UAW's typisch, aber je nach Klasse und Mechanismus unterschiedlich
- Wirkstoffe können zB eine Depression triggern oder auch auslösen: Bpsl Steroide, HIV-Medis, Isotretinoin, Antiepiletika u.v.a.m
- Das Delir ist in vielen Fällen eine Folge von typischen Medikamenten
- Ausschleichen von Psychopharmaka als Auslöser ist zu berücksichtigen

Teaching: Vermeidungsstrategien

- <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>
- http://www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html
- <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450.pdf>
- <http://psiac.de>

Substrates

1A2	2B6	2C8	2C19	2C9
amitriptyline	bupropion	paclitaxel	Proton Pump Inhibitors:	NSAIDs:
caffeine	cyclophosphamide	torsemide	lansoprazole	diclofenac
clomipramine	efavirenz	amodiaquine	omeprazole	ibuprofen
clozapine	ifosfamide	cerivastatin	pantoprazole	lornoxiam
cyclobenzaprine	methadone	repaglinide	E-3810	meloxicam
estradiol				Serotonergs:
fluvoxamine				diagnose=>Nor
haloperidol				Anti-epileptics:
				diazepam=>Nor

	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
acénocoumarol							
acide méfénamique							
acide valproïque							
alfentanil							
alprazolam							
amiodarone							
amitriptyline							
amplodipine							

Synopsis der Arzneimittel-Interaktionen durch CYTOCHROM

GENERIC	TRADE CH
quanoxon *	Ability
quetiapin	Accolate
quinidin	Actos
quinin *	Adalat
rabeprazol	Adriblastin
ranitidin	Agenerase
reboxetin	Agopton
repaglinid	Alkohol
rifabutin	Allergodil
rifampicin	Amaryl
riluzol	Anafranil
risperidon	Andriol

Sel	Drug	1A2	2B6	2C19	2C8/9	2D6
1	bisoprolol					S
2	rifampicin	E+v	E+	E+v	E+v	E+v
3						
4						

Metoprolol (Nicht klassifiziert) Duloxetine (Psychopharmakon) - Interaktionscomputer für die Psy - Windo

http://www.psiac.de/index.php?page=InteractionPage&interactionID=6629

PsiacOnline
Interaktionscomputer für die Psychiatrie

Startseite MeinPsiac Interaktionen Wirkstoffe Handelsnamen Benutzerliste Statistik

Metoprolol (Nicht klassifiziert) ↔ Duloxetine (Psychopharmakon)

⇒ Effekt:
Vermehrte Nebenwirkungen von Duloxetin und Metoprolol möglich. In einer Probandenuntersuchung verdoppelte Duloxetin (60 mg/d) die Blutspiegel von Metoprolol. Die Plasmaspiegel von Duloxetin lagen bei 80 bis 120 ng/ml (Referenzbereich 20 bis 80 ng/ml). Auffällige Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

⇒ Mechanismus:
Sowohl Duloxetin als auch Metoprolol sind Inhibitoren von CYP2D6. Dadurch verminderte Clearance und erhöhte Wirkspiegel beider Medikamente.

⇒ Bewertung:
Interaktion zu erwarten, jedoch bislang keine evidenzbasierten Daten zur klinischen Relevanz.

⇒ Vorgehensweise:
Klinisch überwachen, Kontrolle der Blutspiegel von Duloxetin und EKG- und Blutdruckkontrolle. Ggf. Dosisanpassung.

⇒ Metadaten:
Autor: Prof. Dr. Christoph Hiemke
Literatur: Preskorn et al. (2007) J Clin Psychopharmacol 27:28-34
Letzte Änderung: 01.02.2007, 17:46 Uhr