

Klinisch relevante Interaktionen zwischen Analgetika und Psychopharmaka

Dorothea Strobach, München

Die kombinierte Gabe von Analgetika und Psychopharmaka kann zu pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen führen. Unter der gleichzeitigen Therapie mit mehreren serotonerg wirksamen Substanzen wie bestimmten Opioiden und Antidepressiva kann es zum Auftreten eines Serotoninsyndroms kommen. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer beeinflussen zudem den Serotoninspiegel der Thrombozyten, was vor allem in Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika zu einem erhöhten gastrointestinalen Blutungsrisiko führen kann. Anticholinerge Effekte und Sedierung sind häufige Nebenwirkungen von Psychopharmaka, treten aber auch unter Analgetika auf und können sich bei gleichzeitiger Gabe in ihrer Wirkung addieren. Umfangreiche Interaktionen zwischen Analgetika und Psychopharmaka sind auf der Ebene der Metabolisierung, vor allem über das Cytochrom-P450-System, möglich.

Bei der Beurteilung von Interaktionsmeldungen aus Datenbanken ist immer die klinische Relevanz für den einzelnen Patienten zu berücksichtigen.

Arzneimitteltherapie 2012;30:83–92.

Der Beachtung möglicher Arzneimittelinteraktionen kommt eine große Bedeutung bei der Auswahl der optimalen Therapie eines Patienten zu. Arzneimittelinteraktionen erhöhen die Morbidität, die Mortalität und die Anzahl von Krankenhauseinweisungen [52, 100]. Untersuchungen im ambulanten Bereich zeigten für 9 bis 70 % der Patienten das Risiko einer Arzneimittelinteraktion, von denen 1 bis 23 % potenziell schwere Interaktionen waren [100]. Während des Krankenhausaufenthalts ist die Anzahl der Arzneimittelinteraktionen erhöht; klinisch relevante Wechselwirkungen betreffen eine aus 70 Verordnungen [43, 56]. Aufgrund der Vielzahl möglicher Kombinationen und Effekte ist es nicht möglich, jede potenzielle Wechselwirkung oder auch nur die klinisch relevanten jederzeit im Kopf zu haben [26]. Das Verständnis für grundlegende Mechanismen und Klasseeffekte hilft jedoch dabei, mögliche Arzneimittelinteraktionen im Einzelfall zu bedenken und gegebenenfalls einen gezielten Interaktionstest mithilfe von Interaktionsdatenbanken durchzuführen.

Analgetika und Psychopharmaka werden oft in Kombination eingesetzt. Dies erfolgt entweder gezielt im Rahmen der Schmerztherapie oder ergibt sich aus dem Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung und der Notwendigkeit einer gleichzeitigen Schmerzbehandlung. Die gleichzeitige Gabe von Analgetika und Psychopharmaka kann sowohl zu pharmakokinetischen als auch zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen führen. Nachfolgend werden wichtige potenzielle Interaktionen zwischen diesen beiden Arzneistoffgruppen und generelle Aspekte zur klinischen Relevanz von Arzneimittelwechselwirkungen diskutiert.

Serotoninsyndrom

Der Neurotransmitter Serotonin besitzt sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem Bedeutung. Im zentralen Nervensystem moduliert er Aufmerksamkeit, Verhalten und Thermoregulation. Im peripheren Nervensystem beeinflusst Serotonin die gastrointestinale Motilität sowie die Kontraktion der glatten Muskulatur in Blutgefäßen, Bronchien und Uterus. In den Thrombozyten fördert Serotonin die Plättchenaggregation [21, 22, 65].

Serotonin ist ein bekanntes Ziel der antidepressiven Pharmakotherapie. Die Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt, beispielsweise durch Hemmung der Wiederaufnahme oder eine verstärkte Freisetzung, gehört zu den etablierten antidepressiven Wirkungsmechanismen. Weniger bekannt sind Effekte anderer Substanzgruppen auf den Serotoninspiegel. Bei den Analgetika betrifft dies vor allem verschiedene Vertreter der Opioiden und in der Migränetherapie die Triptane (s. u.).

Werden periphere und zentrale Serotoninrezeptoren überstimuliert, kann sich ein Serotoninsyndrom entwickeln. Klassischerweise tritt dies nach Kombination von zwei oder mehr serotonerg wirksamen Substanzen auf, kann aber auch nach dem Ansetzen oder einer Dosiserhöhung eines serotonerg wirksamen Stoffs vorkommen. Die individuelle Empfindlichkeit ist sehr unterschiedlich ausgeprägt [21–23].

Dr. Dorothea Strobach, Klinikum der Universität München, Apotheke Großhadern, Marchioninstraße 15, 81377 München, E-Mail: Dorothea.Strobach@med.uni-muenchen.de

Tab. 1. Klinische Kennzeichen des Serotoninsyndroms [22]

Symptomkomplex	Beispiele
Kognitive Veränderungen	Z. B. Agitiertheit, Verwirrtheit, Angstzustände, Delirium
Autonome Störungen	Z. B. Hyperthermie, Tachykardie, Hypertonie, Diarrhö
Neuromuskuläre Störungen	Z. B. Tremor, Hyperreflexie, Myoklonus, Rhabdomyolyse

Tab. 2. Kriterien zur Diagnostik eines Serotoninsyndroms [33, 87, 88]

Sternbach-Kriterien (A, B und C müssen erfüllt sein)	Hunter-Kriterien
<p>A: Koinzidenz mit Therapiebeginn oder Dosissteigerung einer bekanntermaßen serotonergen Substanz; ≥ 3 von 10 Symptomen vorhanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psychische Veränderung (Verwirrtheit, Hypomanie) • Agitation • Tremor • Hyperreflexie • Myoklonus • Ataxie • Hyperhidrosis • Diarrhö • Fieber • Schüttelfrost <p>B: Andere Ursache ausgeschlossen (infektiös, metabolisch, Substanzmissbrauch oder -entzug)</p> <p>C: Keine Zugabe oder Dosissteigerung eines Neuroleptikums vor Beginn der Symptomatik</p>	<p>Präsenz eines serotonergen Agens und eine Regel erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spontaner Klonus • Induzierbarer Klonus + Agitation oder Hyperhidrosis • Okulärer Klonus + Agitation oder Hyperhidrosis • Tremor + Hyperreflexie • Rigor + Körpertemperatur $> 38^\circ\text{C}$ + okulärer Klonus oder induzierbarer Klonus

Tab. 3. Arzneistoffe, die ein Serotoninsyndrom auslösen können, und zugrunde liegende Mechanismen [nach 22, 23, 41]

Mechanismus	Arzneistoffe (Auswahl)
Verstärkte Serotoninbildung	Tryptophan
Verstärkte Serotoninfreisetzung	Amphetamine, Cocain, Ecstasy, Levodopa, Mirtazapin, Methadon, Valproinsäure
Hemmung der Serotoninwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt	Cocain, Ecstasy, Meperidin, Methadon, Tramadol, Pethidin, Fentanyl, SSRI, SSNRI, TCA, Johanniskraut, Ondansetron, Granisetron, Dextromethorphan
Hemmung des Serotoninabbaus	MAOI
Direkte Serotoninagonisten	Buspiron, Triptane*, Mutterkornalkaloide, Fentanyl, LSD
Steigerung der Empfindlichkeit postsynaptischer Serotoninrezeptoren	Lithium

* Triptane: Agonisten an 5-HT_{1B/1D/1F}-Rezeptoren; für Serotoninsyndrom vor allem 5-HT_{2A}, eventuell 5-HT_{1A} von Bedeutung [71];
 SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin); SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Venlafaxin, Duloxetin); TCA: trizyklische Antidepressiva (z. B. Clomipramin); MAOI: Monoaminoxidase-Inhibitoren (z. B. Tranylcypromin, Moclobemid, Linezolid)

Symptomatik, Diagnostik und Therapie

Klinisch ist das Serotoninsyndrom durch drei Symptomkomplexe gekennzeichnet: kognitive, autonome und neuromuskuläre Störungen (Tab. 1). Die zunehmende Serotoninaktivität geht mit steigender Schwere der Symptomatik bis hin zu lebensbedrohlicher Toxizität einher [22]. Serointoxizität tritt in der Regel innerhalb weniger Stunden nach dem auslösenden Faktor, beispielsweise einer Dosiserhöhung oder dem Ansetzen serotonerger Substanzen, auf. Symptome sind bei 60% der Fälle innerhalb von 6 Stunden zu beobachten, bei 75% innerhalb von 24 Stunden [19, 21, 35, 65].

Für die Diagnosestellung können definierte Kriterien nach Sternbach oder Hunter herangezogen werden (Tab. 2). Die Hunter-Kriterien weisen eine höhere Sensitivität und Spezifität auf und werden als einfacher in der Anwendung angesehen.

Die Behandlung des Serotoninsyndroms umfasst das Absetzen der serotonergen Medikation und eine adäquate Supportivtherapie. Leichte bis mittelschwere Fälle bessern sich damit meist innerhalb von 24 bis 72 Stunden [23]. In schweren Fällen werden Benzodiazepine verabreicht, die Patienten können intensivpflichtig werden. Gegebenenfalls können Serotoninantagonisten wie Cyproheptadin oder Chlorpromazin (in Deutschland nicht mehr im Handel) gegeben werden [21, 23]. Problematisch im Verlauf sind Substanzen mit langer Wirkdauer wie Tranylcypromin (hemmt irreversibel das serotoninabbauende Enzym Monoaminoxidase; Wirkdauer bis zu 10 Tage) oder der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluoxetin (der aktive Metabolit Norfluoxetin hat eine Halbwertszeit von 4 bis 16 Tagen) [22]. Die Gabe von Antipyretika zur Senkung der Körpertemperatur wird nicht empfohlen, da Fieber beim Serotoninsyndrom nicht durch Änderungen in der Temperaturregelung am Hypothalamus, sondern durch exzessive muskuläre Aktivität verursacht wird [21, 104].

Mögliche Auslöser eines Serotoninsyndroms

Eine verstärkte Serotoninwirkung kann durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden, wobei für manche Substanzen mehrere Wege diskutiert werden (Tab. 3). Einen Einfluss auf den Serotoninspiegel haben neben Analgetika und Antidepressiva auch weitere Substanzen wie Antikonvulsiva, Antipsychotika, Parkinson-Medikamente, das Antibiotikum Linezolid und das Antidot Methylenblau.

Trizyklische Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva hemmen unspezifisch die Wiederaufnahme von Monoaminneurotransmittern aus dem synaptischen Spalt und beeinflussen zusätzlich verschiedene zentrale Rezeptoren. Der Effekt auf Serotonin ist substanzabhängig: Serotonerge Wirkungen und Serointoxizität sind in der Literatur nur für Clomipramin und Imipramin beschrieben [41]. In vielen Interaktionsdatenbanken wird die Gefahr eines Serotoninsyndroms jedoch als Klasseneffekt der trizyklischen Antidepressiva angegeben.

Opioidanalgetika

Bei den Opioidanalgetika können zwei Gruppen mit unterschiedlichem Interaktionspotenzial unterschieden werden: *Morphinanaloga* (Morphin, Codein, Oxycodon, Buprenorphin, Hydromorphon) zeigen keine Serotonin-Wiederaufnahmehemmung aus dem synaptischen Spalt und werden nicht mit einem Serotoninsyndrom in Verbindung gebracht. *Phenylpiperidin-Opioide* (Tramadol, Methadon, Pethidin, Fentanyl) dagegen beeinflussen den Serotoninspiegel auf einer oder mehreren Ebenen und sind vor allem bei Kombination mit weiteren serotonerg wirksamen Substanzen als Auslöser eines Serotoninsyndroms beschrieben [41, 51].

Triptane

Die Wahrscheinlichkeit eines Serotoninsyndroms unter einer Therapie mit Triptanen wird kontrovers beurteilt. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA veröffentlichte 2006 eine Warnung für die Kombination von Triptanen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) auf der Basis von Fallberichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen [38]. Eine spätere Analyse dieser und zweier weiterer Fälle konnte nach den Sternbach-Kriterien nur bei 7 von 29, nach den Hunter-Kriterien bei keinem der Fälle die Diagnose eines Serotoninsyndroms bestätigen [35]. Soldin et al. berichteten nach einer neueren Analyse auf Basis von FDA-Nebenwirkungsberichten über das Auftreten eines Serotoninsyndroms unter einer Triptan-Monotherapie in vier Fällen und acht weitere Fälle mit Symptomen, die typisch für das Syndrom seien [86]. Die Validität dieser Daten wird allerdings angezweifelt, da die Fälle auf Patientenberichten beruhen und keine Symptombeschreibung und -zuordnung nach etablierten Kriterien enthalten [42]. Während also insgesamt nur wenige Fallberichte

zum Auftreten eines Serotoninsyndroms bei gleichzeitiger Anwendung von Triptanen und SSRI oder SSNRI publiziert sind, liegen größere prospektive und retrospektive Untersuchungen vor, in denen sich die Kombination der Substanzgruppen als sicher erwiesen hatte [20, 58, 76 u. a.]. Insgesamt wird das Risiko eines Serotoninsyndroms unter der kombinierten Gabe von Triptanen und SSRI als sehr gering oder nicht vorhanden angesehen [42, 74]. Aus Sicherheitsgründen kann auf kurz wirksame Triptane wie Sumatriptan, Rizatriptan oder Zolmitriptan zurückgegriffen werden [74].

Erhöhtes Blutungsrisiko unter SSRI und NSAR

Das in Thrombozyten enthaltene Serotonin fördert die Plättchenaggregation und ist somit für das hämostatische Geschehen nach Verletzungen von Bedeutung. Thrombozyten selbst können kein Serotonin synthetisieren. Es wird angenommen, dass SSRI die Aufnahme von Serotonin in Thrombozyten hemmen. Durch eine Verarmung an diesem Botenstoff wird die Thrombozytenaggregation vermindert und damit das Risiko für Blutungen erhöht [6, 28, 29, 66, 84]. Weiterhin wird für SSRI eine direkte Steigerung der Magensäureproduktion beschrieben, wodurch Ulzera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt gefördert werden können [6]. Die klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR; z. B. Ibuprofen, Diclofenac, Indomethacin) führen durch die Hemmung der Cyclooxygenase-1 zu einer verminderten Produktion gastroprotektiver Prostaglandine und erhöhen so das Risiko für gastrointestinale Erosionen und Ulzera. Dazu können direkte schleimhautschädigende Effekte kommen, wie sie vor allem für Acetylsalicylsäure (ASS) bekannt sind. Im Unterschied zu den übrigen NSAR führt ASS zu einer irreversiblen COX-Hemmung, wodurch mukosaschädigende Effekte verlängert werden, die Plättchenaggregation für deren Lebensdauer vermindert wird und das Risiko gastrointestinaler Blutungen zusätzlich steigt [108].

Studienergebnisse

Verschiedene Studien, Metaanalysen und Reviews ergaben einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von SSRI bzw. SSNRI – allein oder in Kombination mit NSAR – und einem erhöhten Blutungsrisiko:

In einer Metaanalyse von vier Beobachtungsstudien, in die insgesamt 153 000 Patienten eingeschlossen waren, wurde eine Verdoppelung des relativen Risikos gastrointestinaler Blutungen unter SSRI (Odds-Ratio [OR] 2,36), eine Verdreifachung unter NSAR (OR 3,16) und eine Erhöhung um den Faktor 6 (OR 6,33) unter der Kombination aus SSRI und NSAR ermittelt. Das absolute Risiko für den einzelnen Patienten war von den individuellen Risikofaktoren abhängig. Die Number needed to harm (NNH) betrug für Patienten über 50 Jahre unter SSRI 318/Jahr und unter SSRI plus NSAR 82/Jahr. Bei Patienten mit einer Ulkuserkrankung in der Vorgeschichte war das Risiko deutlich erhöht: Patienten, die Säurehemmer einnahmen und in der Vorgeschichte bereits wegen gastrointestinaler Blutungen stationär aufgenommen werden mussten, wiesen eine NNH von 70/Jahr unter SSRI und 19/Jahr unter SSRI plus NSAR auf [62].

De Abajo et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Studie mit 1 320 Patienten ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale

Fallbeispiel 1: Serotonintoxizität

Patient R. P., 64 Jahre: Pyoderma gangraenosum, chronische Depression, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperthyreose. Derzeit stationär zur chirurgischen Versorgung des Pyoderma gangraenosum. Patient schwitzt, zittert, halluziniert seit heute. Könnte eine Arzneimittelinteraktion die Ursache sein?

Derzeitige Medikation: Hydrochlorothiazid, Torasemid, Ramipril, Prednisolon, Pantoprazol, Carbimazol, Citalopram (aktuell erhöht von 10 mg/Tag auf 20 mg/Tag), Ciclosporin, Metformin, Insulin, Fentanyl-TTS 100, Ibuprofen, Amitriptylin.

Die Überprüfung des Arzneimittelregimes mit Interaktionsdatenbanken zeigt folgendes Ergebnis: Der Patient erhält zwei (fraglich drei) serotonerg wirksame Arzneistoffe: Citalopram (und fraglich Amitriptylin) hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt; Fentanyl hat eine direkt agonistische Wirkung am Serotoninrezeptor. Eine Kombination der drei Wirkstoffe kann eine Serotonintoxizität hervorrufen. Die kürzliche Dosiserhöhung von Citalopram ist als auslösender Faktor wahrscheinlich. Ciclosporin kann zusätzlich den Fentanylabbau hemmen und dadurch dessen Spiegel erhöhen.

Empfehlung: Akut serotonerge Medikation absetzen. Umstellung von Fentanyl auf Morphin oder Analoga in Erwägung ziehen, da hier kein Risiko einer Serotonintoxizität besteht. Überprüfung der Indikation und Dosierung von Citalopram und Amitriptylin.

Blutungen unter der Einnahme von SSRI (OR 1,6) und SSNRI (Venlafaxin; OR 2,9). Das Risiko war ebenfalls erhöht unter der Einnahme von NSAR (OR 2,8) und deutlich erhöht bei Einnahme der Kombinationen NSAR plus SSRI (OR 4,8) oder Glucocorticoide plus SSRI (OR 4,0). Die Einnahme von Protonenpumpenhemmern oder H₂-Rezeptorantagonisten verringerte das Risiko [29]. Dieser Effekt wurde in zwei weiteren Studien bestätigt [27, 89], während frühere Untersuchungen keine Risikoreduktion durch die Einnahme von Säurehemmern oder Misoprostol gezeigt hatten [70, 109]. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 317 824 älteren Patienten wurde ein besonders erhöhtes Blutungsrisiko unter SSRI für ältere Patienten (> 65 Jahre erhöht, > 80 Jahre stark erhöht) sowie bei gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte ermittelt. Das Risiko hing zudem von der Stärke der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung durch die Antidepressiva ab [101].

In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie wurden über 64 000 neu auf Antidepressiva eingestellte Patienten hinsichtlich des Auftretens von Blutungen beobachtet. Erfasst wurden nicht nur gastrointestinale, sondern auch Uterus-, zerebrale und Blutungen anderer Ursache. Die Antidepressiva wurden nach der Stärke der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung (gering, mittel, hoch) eingeteilt und die Blutungsereignisse damit korreliert. Insgesamt wurden 196 Blutungsereignisse beobachtet. Das Risiko einer stationären Aufnahme war bei Einnahme von Antidepressiva mit mittlerer (OR 1,9) und starker (OR 2,6) Wiederaufnahmehemmung erhöht [66].

Die meisten weiteren Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zum gastrointestinalen Blutungsrisiko bei Einnahme von SSRI allein oder in Kombination mit NSAR erbrachten ähnliche Ergebnisse [2, 27–31, 48, 91, 105 u. a.]. Es gibt jedoch auch einige Untersuchungen, in denen kein erhöhtes Risiko festgestellt wurde [25, 34, 92, 103]. Zum Einfluss auf das Risiko von Blutungen außerhalb des Gastrointestinaltrakts liegen im Vergleich wenige Daten vor [6].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nach den Ergebnissen der meisten Studien das relative Risiko für gas-

trointestinale und andere Blutungsereignisse unter der Einnahme von SSRI moderat erhöht ist und bei gleichzeitiger Einnahme von NSAR oder niedrig dosierter Acetylsalicylsäure weiter steigt. Ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht nur für die Dauer der Einnahme der SSRI [6]. Das absolute Risiko für den Patienten und damit die klinische Relevanz der Interaktion zwischen SSRI und NSAR in Bezug auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hängt von individuellen Risikofaktoren ab. Besondere Vorsicht ist bei Patienten im höheren Alter (> 65 Jahre, besonders > 80 Jahre) und mit gastrointestinalen Blutungen in der Vorgeschichte sowie bei Anwendung von Antidepressiva mit starker Serotonin-Wiederaufnahmehemmung geboten. Die gleichzeitige Gabe von Säurehemmern senkt das Blutungsrisiko.

Additive anticholinerge Nebenwirkungen

Anticholinerge Nebenwirkungen treten unter verschiedenen Psychopharmaka und Opioidanalgetika auf. Sie können durch weitere Mechanismen, die über Opioidrezeptoren oder das Prostaglandinsystem (NSAR) vermittelt werden, zusätzlich verstärkt werden (s. u.).

Periphere anticholinerge Effekte umfassen Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, Sinustachykardien, Obstipation und Miktionsstörungen. Zu den *zentralen anticholinergen Effekten* gehören unter anderem Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, erhöhte Sturzneigung und Delirium [16, 82]. Verschiedene Untersuchungen zeigen ein kumulatives Risiko vor allem zentraler, aber auch peripherer anticholinergereffekte bei gleichzeitiger Therapie mit mehreren anticholinerg wirksamen Substanzen; besonders empfindlich reagieren alte Patienten [1, 3, 44, 45, 82, 98]. In einer Untersuchung bei älteren Patienten zum Einfluss der kumulativen arzneimittelinduzierten anticholinergen Effekte auf die Schwere eines Deliriums waren unter den 15 häufigsten anticholinerg wirksamen Arzneistoffen fünf Psychopharmaka (Haloperidol, Risperidon, Diazepam, Fluvoxamin, Thioridazin) und vier starke Opioide (Morphin, Codein, Fentanyl, Pethidin) [44].

Psychopharmaka

In der Gruppe der Psychopharmaka treten anticholinerge Effekte vor allem unter trizyklischen Antidepressiva und Neuroleptika auf:

- *Trizyklische Antidepressiva* wirken als Wiederaufnahmehemmer für Noradrenalin und/oder Serotonin aus dem synaptischen Spalt und beeinflussen zusätzlich zentrale postsynaptische Rezeptoren, darunter auch muskarinerge Acetylcholinrezeptoren [16]. Die einzelnen Substanzen der trizyklischen Antidepressiva unterscheiden sich dabei deutlich in der Stärke der anticholinergen Wirkungen: Amitriptylin und Trimipramin zeigen beispielsweise starke anticholinerge Effekte, Desipramin nur geringe. Durch eine gezielte Substanzauswahl kann die anticholinerge Belastung des Patienten deutlich reduziert werden.
- Bei den *Neuroleptika* kommen anticholinerge Effekte vor allem bei Anwendung von Phenothiazinen vor [16]. Als sicher anticholinerg wirksam werden beispielsweise Clozapin, Perphenazin, Chlorpromazin und Thioridazin

Fallbeispiel 2: Gastrointestinale Blutung

Patientin F. S., 72 Jahre: Osteoporose, arterielle Hypertonie, unipolare Depression, Zustand nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA), akut stationär aufgenommen mit Teerstuhl, gastroscopisch blutendes Magenukulus festgestellt.

Derzeitige Medikation: Ramipril 5 mg 1-mal täglich, Hydrochlorothiazid 25 mg 1-mal täglich, Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg 1-mal täglich, Alendronsäure 70 mg 1-mal wöchentlich, Diclofenac 50 mg 3-mal täglich, Citalopram 20 mg 1-mal täglich.

Gibt es relevante Arzneimittelinteraktionen?

Die Überprüfung des Arzneimittelregimes mit Interaktionsdatenbanken zeigt folgendes Ergebnis: Sowohl ASS als auch Citalopram erhöhen das Risiko für gastrointestinale Blutungen durch Thrombozytenaggregationshemmung. Diclofenac und orale Alendronsäure erhöhen das Risiko für Magenschleimhautschäden und nachfolgende gastrointestinale Blutungen.

Empfehlung: Verordnung eines Protonenpumpenhemmers. Umstellung des Bisphosphonats auf intravenöse Gabe und Änderung der Schmerztherapie überdenken.

eingestuft [63, 81]. Verschiedene Neuroleptika beschleunigen den Abbau von Acetylcholin in den Basalganglien [24].

■ Auch *Benzodiazepine* haben anticholinerge Effekte [81]. Zentrale anticholinerge Nebenwirkungen wie Verwirrtheit und Delir können durch zusätzliche sedierende Eigenschaften der Psychopharmaka (s. u.) noch negativ beeinflusst werden.

Analgetika

Opioidanalgetika zeigen ebenfalls anticholinerge Wirkungen [24, 61, 97]. Umstellungen auf ein anderes Opioid oder Dosissteigerungen können aufgrund anticholinergischer Effekte ein Delirium auslösen [106]. Anticholinerg bedingte Obstipation und Harnverhalt können durch die über μ - und κ -Rezeptoren vermittelte Hemmung der gastrointestinalen Motilität und Steigerung des Tonus der Blasenmuskulatur [24] weiter verstärkt werden. Die Inzidenz von Harnverhalt unter Morphin-Gabe ist zudem vom Applikationsweg abhängig: Unter oraler Morphin-Gabe tritt akuter Harnverhalt bei weniger als 5%, bei epiduraler oder intrathekalen Gabe bei 15 bis 70% der Patienten auf [32, 64].

NSAR können das Risiko für akuten Harnverhalt über die Hemmung der Prostaglandinsynthese erhöhen. In-vitro-Daten zeigen, dass Prostaglandine Kontraktionen des Detrusormuskels auslösen und so die Blasenentleerung beeinflussen können [66]. In einer Fall-Kontroll-Studie erhöhte sich unter der Einnahme von NSAR das Risiko für akuten Harnverhalt bei Männern über 45 Jahre um den Faktor 2. Der Effekt trat vor allem zu Behandlungsbeginn auf und war dosisabhängig [102].

Bestimmung der anticholinergen Gesamtbelastung

Zum Vergleich der *anticholinergen Potenz* verschiedener Arzneistoffe und zur Bestimmung der *kumulativen anticholinergen Gesamtbelastung* eines Patienten wurden verschiedene Ansätze gewählt: Minzenberg et al. ermittelten für Psychopharmaka einen pharmakologischen Index auf der Basis von In-vitro-Daten zur anticholinergen Wirkung am ZNS und einen klinischen Index, der durch zehn erfahrene Psychiater eingeschätzt wurde [67]. Ebenfalls auf der Basis von Expertenmeinungen und im Abgleich mit Literaturangaben entwickelten Han et al. einen häufig verwendeten anticholinergen Score, bei dem die Substanzen in Stufen von 0 (keine anticholinergen Eigenschaften) bis 3 (deutliche anticholinerge Effekte) eingeteilt werden. Die anticholinerge Gesamtbelastung eines Patienten lässt sich durch Addition der Einzelwerte ermitteln (Tab. 4) [44, 45]. Mit einem ähnlichen Vorgehen erstellten Rudolph et al. eine anticholinerge Risikoskala, bei der ebenfalls Punkte von 0 bis 3 zur anticholinergen Potenz von Arzneistoffen vergeben werden (Tab. 4) [82]. Für den klinischen Einsatz ist zu bedenken, dass keine der vorhandenen Listen vollständig ist und weitere additive Effekte über Opioidrezeptoren und das Prostaglandinsystem darin nicht berücksichtigt werden.

Rudd et al. diskutierten in einem Übersichtsartikel verschiedene Methoden zur Bestimmung der anticholinergen Belastung von Patienten [81]. Für die klinische Praxis als einzig sinnvoll erachteten sie den Einsatz von Arzneimittel-listen mit Angabe der anticholinergen Potenz (wie in Tab. 4

Tab. 4. Anticholinerge Potenz von Opioiden und Psychopharmaka (Auswahl)

Arzneistoff	Anticholinerg Score* [45]	Anticholinerge Risiko-Skala* [82]
Alprazolam	1	
Amantadin		2
Amitriptylin	3	3
Bupropion	1	
Carbamazepin	1	
Chlordiazepoxid	1	
Chlorpromazin	3	3
Clozapin		2
Codein	1	
Desipramin	2	2
Diazepam	1	
Doxepin	3	
Fluoxetin	1	
Haloperidol		1
Hydrocodon	2	
Imipramin	3	3
Methadon	2	
Mirtazapin		1
Morphin	1	
Nortriptylin	3	2
Olanzapin	1	2
Oxycodon	1	
Paroxetin	2	1
Perphenazin	2	3
Phenobarbital	1	
Pramipexol		1
Prochlorperazin	2	2
Promethazin		3
Quetiapin	2	1
Risperidon	1	1
Sertralin	1	
Thioridazin	3	3
Tramadol	2	
Trazodon	1	1
Triazolam	1	
Venlafaxin	1	
Ziprasidon		1

* Skalen von 0 bis 3; 0=keine anticholinergen Eigenschaften; 3=deutliche anticholinerge Eigenschaften; die anticholinerge Gesamtbelastung wird durch Addition der Punkte ermittelt

dargestellt) unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten. Dabei müssen Faktoren wie Dosierung, Applikationsweg, gegebenenfalls erreichte ZNS-Konzentration, weitere Arzneimittelinteraktionen mit Einfluss auf die anticholinergen Arzneistoffe und eingeschränkte Organfunktionen beachtet werden.

Patienten mit einem entsprechenden Arzneimittelregime sollten vor allem zu Beginn der Therapie hinsichtlich additiver anticholinergischer Nebenwirkungen gut überwacht werden. Da diese subjektiv oft als sehr störend empfunden werden, können sie die Compliance des Patienten deutlich senken. Zentrale Effekte wie Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Verschlechterung einer Demenz können vor allem bei älteren Patienten leicht übersehen oder als „altersbedingt“ hingenommen werden.

Additive sedierende Effekte

Die sedierenden Eigenschaften von Arzneistoffen wie Benzodiazepinen, Antipsychotika, Antidepressiva, Antiepileptika und Opioiden können therapeutisch sinnvoll sein oder sich als unerwünschte Arzneimittelwirkung äußern. Bei der Kombination sedierender Substanzen kann es zu kumulativen Effekten kommen, die sich als Störungen der Kognition, Erinnerungsfähigkeit und Funktionalität im Alltag äußern. Die Patienten fühlen sich benommen, schläfrig und sind psychomotorisch eingeschränkt. Die individuelle Empfindlichkeit ist sehr unterschiedlich; besonders sensibel reagieren alte Patienten [26, 49, 90].

Für die Abschätzung der sedierenden Wirkung einer Kombinationstherapie und eine gezielte Substanzauswahl wären konkrete Angaben zu den kumulativen sedierenden Effekten hilfreich. Die Quantifizierung kumulativer sedierender Wirkungen ist jedoch nicht einfach, da unterschiedliche Wirkungsmechanismen beteiligt sind [85]. Dazu gehören

Tab. 5. Sedierende Potenz von Antidepressiva (Auswahl) [nach 16]

Substanz	Sedierende Wirkung
Agomelatin	+
Amitriptylin	+++
Bupropion	0
Citalopram/Escitalopram	0
Clomipramin	+
Desipramin	0
Doxepin	+++
Duloxetin	0
Fluoxetin	0
Fluvoxamin	0
Imipramin	+
Mirtazapin	++
Moclobemid	0
Nortriptylin	0
Paroxetin	0
Sertralin	0
Tranlycypromin	0
Trazodon	++
Trimipramin	+++
Venlafaxin	0

+++ häufig bis regelmäßig; ++ mäßig häufig; + selten; 0 unerheblich oder nicht vorhanden

Agonismus am GABA-System (GABA: Gamma-Aminobuttersäure), Blockade von H₁-Rezeptoren, Antagonismus oder Agonismus an Alpha-1- und -2-Rezeptoren und Stimulation von Opioid- μ -Rezeptoren [90]. In der Literatur sind verschiedene Modelle zur Quantifizierung der kumulativen Sedierung publiziert, die sich hinsichtlich der berücksichtigten Arzneistoffe, der zugeordneten sedierenden Potenz und der Praxistauglichkeit unterscheiden [46, 49, 60, 85, 107]. Eines der Modelle berücksichtigt nicht die Dosierung [58], die aber als wesentlich für die Entstehung und die Stärke einer unerwünschten Arzneimittelwirkung angesehen wird [68]. Bisher wurden die Modelle im Rahmen pharmakoepidemiologischer Studien eingesetzt, keines ist in prospektiven Studien zur Verminderung von Nebenwirkungen oder in der täglichen Praxis validiert [90]. Für häufig wiederkehrende Arzneistoffkombinationen oder bei kritisch kranken Patienten bietet es sich an, eines der Modelle einmal anzuwenden, um einen Überblick über die kumulative sedierende Potenz eines Arzneistoffregimes zu erhalten.

- Bei den *Antidepressiva* gibt es große Unterschiede hinsichtlich der sedierenden Wirkung; einen Überblick gibt **Tabelle 5**.
 - Die sedierenden Wirkungen verschiedener *Antiepileptika* wie Carbamazepin, Valproinsäure und Phenytoin sowie der *Opiode* sind vor allem zu Behandlungsbeginn und bei Verwendung höherer Dosen ausgeprägt [24].
 - Auch bei den *Neuroleptika* treten Müdigkeit und Konzentrationsminderung oft nur vorübergehend auf und es gibt große Substanzunterschiede. Typisch ist die Nebenwirkung vor allem für die niedrigpotenten konventionellen anticholinerg bzw. antihistaminerg wirksamen Antipsychotika, beispielsweise Promazin, Chlorprothixen, Melperon und Levomepromazin. Deutliche Unterschiede gibt es bei den atypischen Neuroleptika: Stark sedierend sind beispielsweise Clozapin, Olanzapin und (initial) Quetiapin, während dies bei Amisulprid, Aripiprazol, Risperidon und Sertindol nicht der Fall ist [16, 37, 63].
 - Bei den *Benzodiazepinen* sind die sedierenden Effekte stark abhängig von der Dosierung und Gewöhnung des Patienten. Wichtig ist auch die Beachtung der sehr unterschiedlichen Halbwertszeiten: Bei langwirksamen Substanzen mit aktiven Metaboliten kann es zur Akkumulation und den bekannten Hang-over-Effekten kommen [24].
- Besonders beim Ansetzen einer sedierenden Substanz sollte die bestehende Medikation des Patienten auf bereits vorliegende sedierende Eigenschaften überprüft und der Patient nach entsprechenden Nebenwirkungen gefragt werden. Dass gerade zu Behandlungsbeginn unter verschiedenen Arzneistoffen eine sedierende Wirkung eintreten kann, sollte den Patienten kommuniziert werden, um die Compliance nicht zu gefährden.

Kardiovaskuläre Effekte

Eine *Verlängerung des QT-Intervalls* im EKG ist mit einem erhöhten Risiko ventrikulärer Arrhythmien, insbesondere vom Typ Torsade de Pointes, verbunden [5]. Die Kombination verschiedener Substanzen mit QT-Zeit-verlängernder Wirkung erhöht das Risiko und sollte insbesondere bei

Vorliegen weiterer Risikofaktoren (z. B. Bradyarrhythmien, Herzinsuffizienz, kurz zurückliegender Myokardinfarkt, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) vermieden werden [11]. Diese Nebenwirkung ist für verschiedene Antipsychotika (z. B. Quetiapin, Ziprasidon [63]) und Antidepressiva (z. B. SSRI), aber auch für das Opioidanalgetikum Methadon bekannt [5, 77]. Die Anwendung von Methadon wird bei Patienten mit Verdacht auf oder diagnostiziertem Long-QT-Intervall nicht empfohlen [77]. Im Oktober 2011 gab es einen Rote-Hand-Brief zu dem SSRI Citalopram: Der Arzneistoff kann dosisabhängig zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen; die Anwendung ist kontraindiziert bei bekannter QT-Zeit-Verlängerung oder angeborenem Long-QT-Syndrom. Die empfohlene maximale Tagesdosis für Erwachsene wurde auf 40 mg gesenkt, für ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beträgt sie 20 mg [80].

Hypotonie ist eine bekannte Nebenwirkung verschiedener Psychopharmaka wie Antidepressiva und Neuroleptika sowie von Opioiden [16, 24]. Bei kombinierter Therapie mit mehreren blutdrucksenkenden Substanzen kann es zu verstärkter orthostatischer Dysregulation kommen, auf die vor allem ältere Patienten empfindlicher reagieren, so dass das Risiko für Stürze erhöht ist [26].

Pharmakokinetische Interaktionen

Von den pharmakokinetischen Interaktionen spielen Wechselwirkungen auf der Ebene der Metabolisierung die größte Rolle. Im Infokasten „Basiswissen Metabolisierung“ sind die Grundlagen zur Verstoffwechslung über das Cytochrom-P450-System und durch Glucuronidierung sowie zu Membrantransportern zusammengefasst.

Metabolisierung und pharmakokinetisches Interaktionspotenzial von Analgetika und Psychopharmaka

Opioide

Die meisten Opiode werden über ein oder mehrere Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzyme metabolisiert (Tab. 6). Eine Ausnahme bildet Morphin, das durch UDP-Glucuronosyltransferasen (UGTs; 2B7 und 1A3) zu Morphin-3-Glucuronat (ca. 55%; neuroexzitatorisch, antianalgetisch) und Morphin-6-Glucuronat (ca. 15%; stärker analgetisch als Morphin) verstoffwechselt wird, während das CYP-System keine oder eine sehr geringe Rolle spielt [7, 89]. Genetischer Polymorphismus von UGT2B7 kann Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Morphin beeinflussen [39]. Der klinische Effekt einer UGT-Hemmung ist aufgrund der Metabolisierung zu zwei gegensätzlich wirkenden Produkten schwer vorhersehbar. Bei gleichzeitiger Gabe von Diclofenac, einem potenten UGT-Inhibitor, wurde eine Abnahme des Morphin-Bedarfs um 20% berichtet [95]. Auch die dem Morphin strukturell ähnlichen Substanzen Codein, Dihydrocodein und Hydromorphon werden durch UGTs metabolisiert [7, 8, 89, 99]. Diclofenac hemmte in vitro die Glucuronidierung von Dihydrocodein um 70%, die klinische Bedeutung ist unklar [54]. Auch das Anästhetikum Ketamin

Infokasten: Basiswissen Metabolisierung

Das Cytochrom-P450-(CYP)-System

Das CYP-System umfasst eine Gruppe von Isoenzymen, die für die oxidative Metabolisierung unter anderem von Arzneistoffen verantwortlich sind [18]. Etwa 75% aller Arzneistoffe unterliegen einer oxidativen Metabolisierung durch das CYP-System, etwa die Hälfte davon durch die Isoform CYP3A4 [10]. CYP-Isoenzyme können spezifisch inhibiert oder induziert werden. Bis zu 40% aller pharmakokinetischen Interaktionen beruhen auf einer Inhibition des Cytochrom-P450-Systems [10]. Arzneistoffe können Substrat eines oder mehrerer Isoenzyme sein, bei Hemmung eines Abbauwegs können teilweise verstärkte Alternativen genutzt werden. Die Aktivität einiger Isoenzyme ist genetisch bedingt unterschiedlich ausgeprägt.

UDP-Glucuronosyltransferasen (UGTs)

UGTs übertragen aktivierte Glucuronsäure auf Substrate. Dies führt im Allgemeinen zu inaktiven, besser renal eliminierbaren Substanzen. In Ausnahmefällen entstehen aber auch aktive oder sogar potentere Metaboliten. Wie die CYP-Isoenzyme liegen UGTs in verschiedenen Familien und Subfamilien vor, die sich wiederum aus spezifischen Isoformen zusammensetzen. Die einzelnen UGTs können in ihrer Aktivität durch Arzneistoffe beeinflusst werden [36, 55, 78, 94].

Transporter

Transporter ermöglichen den Durchtritt endogener und exogen zugeführter Substanzen durch biologische Membranen. Sie sind von der Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt bis zum Übertritt in Leber und Niere zur Metabolisierung bzw. Elimination am pharmakokinetischen Geschehen beteiligt. Sie vermitteln (oder vermindern als Effluxpumpen) auch die Arzneistoffaufnahme in bestimmte Kompartimente, beispielsweise in den Liquor oder in Blutzellen [17, 79, 83]. Zu den wichtigsten Transporterfamilien gehören die „ATP-binding cassette transporter“ (ABC-Transporter) und die „solute carrier family of proteins“ (SLCs) [17, 79]. Der bekannteste Vertreter der ABC-Transporter ist das P-Glykoprotein, das auch als „multi drug resistance 1“ (MDR1) oder ABCB1 bezeichnet wird [17].

inhibiert konzentrationsabhängig verschiedene UGTs und kann In-vitro-Daten zufolge bereits in subanästhetischen, analgetischen Dosen zu einer klinisch signifikanten Abnahme der Metabolisierung von Codein führen [99].

Durch Inhibition oder Induktion von CYP-Isoenzymen, die an der Metabolisierung von Opioiden beteiligt sind, kann deren Wirkung klinisch signifikant verändert werden. Dies trifft auf viele Antiepileptika, Antidepressiva und Neuroleptika zu (s. u.).

NSAR und Paracetamol

Die klassischen NSAR werden hauptsächlich in der Leber über oxidative Veränderungen und Glucuronidierung metabolisiert; wesentlich beteiligt sind CYP2C8 und 2C9 [96]. Tabelle 7 bietet einen kurzen Überblick über ausgewählte Substanzen.

Paracetamol wird praktisch vollständig in der Leber zu Glucuronsäurekonjugaten (55%) und Schwefelsäurekonjugaten (30%) metabolisiert, die dann renal eliminiert werden. Bei normaler Dosierung wird Paracetamol in geringem Umfang über CYP-Isoenzyme, vor allem CYP2E1, in den reaktiven Metaboliten N-Acetyl-p-Benzchinonimin

Tab. 6. Hauptabbauwege wichtiger Opiode [nach 7–9, 89]

Substanz	Metabolisierung	Kommentar
Buprenorphin	CYP3A4	Metaboliten werden weiter durch UGTs verstoffwechselt
Codein	CYP3A4 (10%) CYP2D6 (5%) UGTs (80%)	
Dihydrocodein	CYP2D6 und 3A4 (5–10%) UGTs 85%	
Fentanyl	CYP3A4	
Hydrocodon	CYP2D6 CYP3A4	Weitere oxidative Enzyme (nicht CYP) und UGTs beteiligt
Methadon	CYP3A4 (stark) CYP2B6 (schwach)	
Morphin	UGTs	
Oxycodon	CYP2D6 CYP3A4	Metaboliten werden weiter durch UGTs verstoffwechselt
Pethidin	CYP2B6 und 3A4 (stark) CYP2C19 (schwach)	
Tramadol	CYP2D6 (stark) CYP2B6 und 3A4 (schwach)	Bildung des aktiven Metaboliten durch CYP2D6

CYP: Cytochrom-P450; UGTs: UDP-Glucuronosyltransferasen

Tab. 7. Metabolisierung von ausgewählten NSAR [50, 53, 96]

Substanz	Metabolisierung (Hauptweg)	Anmerkungen
Acetylsalicylsäure	Hydrolyse zu Salicylsäure; diverse weitere Wege (CYP-Oxidation, Glucuronidierung, Glycin-Konjugation)	Induziert CYP2C19
Celecoxib	CYP2C9	Inhibiert CYP2D6 und UGTs
Diclofenac	CYP2C9; Glucuronidierung	Inhibiert CYP1A2, 2C9 und 3A4
Ibuprofen	CYP2C8 und 2C9; Glucuronidierung	Inhibiert CYP2C8 und 2C9
Indomethacin	CYP2C9	Inhibiert CYP2C8 und 2C9
Metamizol	Hydrolyse; Acetylierung	Induziert CYP2B6 und 3A4
Piroxicam	CYP2C9 und 2C19; Glucuronidierung	

NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; CYP: Cytochrom-P450; UGTs: UDP-Glucuronosyltransferasen

Tab. 8. CYP-Isoenzym 2C9: Psychopharmaka und Analgetika als Inhibitoren, Induktoren und Substrate (Beispiele) [50, 53]

Inhibitoren	Induktoren	Substrate
<ul style="list-style-type: none"> Diclofenac Fluvoxamin Sertralin Topirammat Valproinsäure 	<ul style="list-style-type: none"> Carbamazepin Phenytoin 	<ul style="list-style-type: none"> Amitriptylin u. a. TCA Celecoxib Diclofenac Dronabinol Fluoxetin Ibuprofen Mirtazapin

TCA: trizyklische Antidepressiva

umgewandelt, der normalerweise durch Glutathion über dessen SH-Gruppe inaktiviert und renal eliminiert wird. Bei Überdosierung kann es zu einer Sättigung dieses Abbaueggs und Akkumulation des reaktiven Metaboliten mit Leberzellschäden kommen [4]. Als Nebenabbaueg können weitere CYP-Isoenzyme an der Verstoffwechslung beteiligt sein [53]. Die gleichzeitige Gabe von enzyminduzierenden Antiepileptika (s. u.) führt zu einer deutlich verstärkten Metabolisierung von Paracetamol, wahrscheinlich durch eine vermehrte Glucuronidierung und Oxidation. In verschiedenen Fallberichten werden unter der Kombination hepatotoxische Nebenwirkungen beschrieben, die wahrscheinlich durch eine verstärkte Bildung des reaktiven Metaboliten bedingt sind [12].

Eine pharmakokinetische Interaktion auf der Ebene der Elimination besteht zwischen Lithium und NSAR. Lithium wird zur Behandlung manischer Episoden und als Phasenprophylaktikum bei bipolaren Störungen oder Depressionen eingesetzt. Es wird ausschließlich renal eliminiert und weist eine enge therapeutische Breite auf. NSAR, auch Coxibe, können zu erhöhten Lithiumspiegeln bis hin zur Toxizität führen. Als Mechanismus wird die Abnahme der Nierenfunktion durch die Prostaglandinsynthesehemmung und damit eine verminderte renale Elimination von Lithium angenommen. Bei Patienten, die mit Lithium behandelt werden, sollte beim An- oder Absetzen von NSAR der Lithiumspiegel überwacht werden [16, 73].

Antiepileptika

Ältere Vertreter der Gruppe werden auch als enzyminduzierende Antiepileptika bezeichnet: Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon wirken als starke Induktoren verschiedener CYP-Isoenzyme, UGTs und Epoxidhydrolasen [69]. Sie erhöhen die Metabolisierung zahlreicher Substanzen und führen so zu klinisch signifikanten Interaktionen mit vielen Arzneistoffen, darunter auch den Opioiden. Eine Langzeitbehandlung mit unterschiedlichen Kombinationen enzyminduzierender Antiepileptika erhöhte beispielsweise den Bedarf an Fentanyl zur Anästhesie um 48 bis 144% [93]. Nach dem Ansetzen enzyminduzierender Antiepileptika bei bestehender Therapie mit Methadon oder anderen Opioiden sind Entzugssymptome beschrieben [13, 14].

Valproinsäure, ebenfalls eines der älteren Antiepileptika, wirkt dagegen als starker Inhibitor der CYP-Isoenzyme 3A4 und 2C9 und schwacher Inhibitor von 2C19 und 2D6 [53, 72]. Obwohl sich theoretisch pharmakokinetische Interaktionen ergeben, führt Valproinsäure nach Literaturangaben nicht zu klinisch relevanten Veränderungen der Opioid-Wirkungen [14].

Das pharmakokinetische Interaktionspotenzial neuerer Antiepileptika ist dagegen wesentlich geringer. Mit wenigen Ausnahmen beeinflussen sie CYP-Isoenzyme nicht und werden nicht über diese metabolisiert [71, 72].

Die Effekte auf die CYP-Isoenzyme sind auch beim Absetzen der älteren Antiepileptika unbedingt zu beachten. In einem Fallbericht wird beispielsweise eine Methadon-induzierte Atemdepression nach Absetzen von Carbamazepin beschrieben. Der Patient wurde später mit ausreichend analgetischer Wirkung auf ein Drittel der ursprünglichen Methadon-Dosis eingestellt [15].

Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine

Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepine werden umfangreich über verschiedene CYP-Isoenzyme verstoffwechselt und weisen ein hohes Interaktionspotenzial mit Inhibitoren oder Induktoren der jeweils beteiligten Isoenzyme auf. Einige Antidepressiva können auch Inhibitoren an CYP-Isoenzymen sein, beispielsweise Fluvoxamin (CYP1A2, 2C9, 2C19), Fluoxetin (2D6, 3A4), Paroxetin (2D6), Moclobemid (2D6) und Tranylcypropromin (2C19). Das Neuroleptikum Haloperidol wirkt ebenfalls als Inhibitor (CYP2D6 und 3A4) [16]. Haloperidol selbst wird hauptsächlich durch Glucuronidierung, aber auch durch Reduktion und CYP-3A4-Oxidation verstoffwechselt [57]. Johanniskraut ist ein bekannter Induktor von CYP3A4 und P-Glykoprotein [53]. Zur Verdeutlichung des komplexen Zusammenspiels der CYP-Beeinflussung bei Kombinationstherapien sind in **Tabelle 8** exemplarisch Psychopharmaka und Analgetika als Inhibitoren, Induktoren und Substrate des CYP-Isoenzym 2C9 aufgeführt.

Klinische Relevanz pharmakokinetischer Interaktionen

Die Beachtung pharmakokinetischer Interaktionen ist in verschiedener Hinsicht eine Herausforderung. Es ist aufgrund der Vielzahl an Substanzen und Kombinationen und des ständig wachsenden Wissens um die Arzneistoffmetabolisierung unmöglich, alle denkbaren Wechselwirkungen auf dieser Ebene zu überblicken. Tabellen und Datenbanken mit einer Einordnung der Substanzen als Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von Isoenzymen können eine Hilfe sein. Einige Quellen enthalten jedoch nur pauschale Angaben zu den CYP-Isoenzymen und differenzieren nicht nach theoretischen und klinisch beobachteten Wechselwirkungen. Nicht jede theoretisch mögliche pharmakokinetische Interaktion ist jedoch von klinischer Relevanz. Wichtige Aspekte für die Bewertung sind [47, 100]:

- Handelt es sich bei den Angaben zur Enzymbeeinflussung um In-vitro- oder In-vivo-Daten?
- Liegen Fallberichte oder Studien zur Kombination vor und wie sicher ist ein postulierter Zusammenhang?
- Ist die Wirkung eines Inhibitors oder Induktors stark, mittel oder schwach?
- Verfügt eine Substanz über nur einen Abbauweg, der gehemmt wird, oder sind alternative Wege vorhanden?
- Wie ist das Zusammenspiel gleichzeitig gegebener Induktoren und Inhibitoren?
- Wie ist der zeitliche Verlauf der Interaktion zu beurteilen?
- Wenn sich die Interaktion als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) äußert: Sind die Dosierungen so hoch, dass diese in Erscheinung treten wird?
- Welche patientenindividuellen Faktoren (z. B. Niereninsuffizienz) liegen vor, die eine mögliche Arzneistoffakkumulation beschleunigen würden?
- Welche weiteren Substanzen erhält der Patient, die eine mögliche UAW weiter verstärken?

Diese – nicht vollständige – Liste verdeutlicht, dass für die Umsetzung von Interaktionsangaben in die klinische Praxis nicht einfach das Ergebnis einer Wechselwirkungsdatenbank pauschal übertragen werden darf. Entscheidend ist immer das klinische Bild: Sind keine unerwünschten

Arzneimittelwirkungen oder mangelnde Wirksamkeit von Arzneistoffen bei einem Patienten zu beobachten, muss die Kombinationstherapie auch bei in der Literatur beschriebenen Wechselwirkungen nicht umgestellt werden. Informationen zu pharmakokinetischen Interaktionen können dagegen ein wichtiger Hinweis auf die mögliche Ursache unerwarteter oder fehlender Arzneimittelwirkungen sein.

Zeitfaktoren

Von großer Bedeutung für die klinische Relevanz und die Umsetzung von Informationen zu pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen sind verschiedene Zeitfaktoren: Enzyminduktionen spielen sofort eine Rolle, wenn die induzierende Substanz bereits eingenommen wird und ein zweiter Arzneistoff neu hinzukommt. Wird ein Enzyminduktor dagegen neu angesetzt, tritt der Effekt auf andere Substrate oft erst verzögert ein. Die Induktion von CYP-Isoenzymen kann über unterschiedliche Mechanismen, wie veränderte Gentranskription oder Proteinstabilisierung, erfolgen und sich schnell oder langsam, reversibel oder irreversibel manifestieren [40, 59]. Carbamazepin beispielsweise induziert CYP-Isoenzyme durch eine erhöhte Gentranskription. Die Enzyminduktion nimmt in den ersten Tagen bis Wochen stetig zu, nach Absetzen kann der Effekt noch zwei bis drei Wochen fortbestehen [59, 75]. Carbamazepin wird auch als sogenannter „Autoinduktor“ bezeichnet, da es seine eigene Clearance zwischen Tag 1 und 150 durch Enzyminduktion verdoppelt [100].

Auch die Halbwertszeit eines Enzyminduktors oder -inhibitors beeinflusst den Zeitverlauf dieses Effekts: Die Induktion von CYP3A4 durch Phenobarbital zeigte signifikante Werte für die Metabolisierung anderer Arzneistoffe erst an Tag 13 der Gabe; nach Absetzen verstrich der gleiche Zeitraum bis zur Normalisierung. Als Ursache wird die mit 99 Stunden lange Plasmahalbwertszeit von Phenobarbital angesehen,

Fallbeispiel 3: Pharmakokinetische Interaktionen

Patient A. D., 52 Jahre: schwere Osteoporose mit Wirbelkörperbruch, unipolare Depression. Stationär zur Neueinstellung der antidepressiven Therapie, neu Duloxetin angesetzt. Patient klagt über Schmerzen, Analgetika (Dosierung unverändert) würden nicht mehr helfen. Besteht eine Arzneimittelinteraktion?

Derzeitige Medikation: Doxepin, Levothyroxin, Alendronat 70 mg 1-mal wöchentlich, Omeprazol, Tolperison, Tramadol retard, Metamizol, neu Duloxetin.

Die Überprüfung des Arzneimittelregimes mit Interaktionsdatenbanken zeigt folgendes Ergebnis: Tramadol wird durch das CYP-Isoenzym CYP2D6 in den aktiven, analgetisch 200-mal stärker wirkenden Metaboliten O-Desmethyltramadol umgewandelt. Duloxetin ist ein Inhibitor am CYP-Isoenzym CYP2D6 und vermindert so die analgetische Wirkung von Tramadol. Doxepin und Tolperison sind Substrate des CYP2D6, ihre Metabolisierung kann vermindert, die Wirkspiegel und damit die Nebenwirkungsrate erhöht sein (z. B. anticholinerge Effekte, Sedierung, Muskelschwäche).

Empfehlung: Bei psychiatrischer Notwendigkeit von Duloxetin Wechsel von Tramadol auf ein anderes Analgetikum (z. B. Morphin) überlegen. Patient auf verstärkte Nebenwirkungen von Doxepin und Tolperison überwachen, gegebenenfalls Dosis anpassen.

durch die erst nach Tagen ein Steady-State mit klinisch signifikanter Wirkung auf die CYP-Induktion erreicht wird [59]. Fluoxetin wird zu einem langwirksamen Metaboliten (Norfluoxetin, Halbwertszeit 4 bis 15 Tage) verstoffwechselt, der als signifikanter Inhibitor von CYP2D6 wirkt. Auch nach Absetzen von Fluoxetin kann eine klinisch relevante CYP2D6-Hemmung noch etwa zwei Wochen bestehen [16]. Die gelegentliche oder nur kurzfristige Einnahme eines CYP-Induktors führt in der Regel nicht zu klinisch relevanten Veränderungen in der Metabolisierung anderer Substanzen. CYP-Inhibitoren können dagegen auch nach einmaliger Einnahme bereits wirksam sein. Die Inhibitoren können inaktive, stabile Komplexe mit dem Enzym bilden, der Effekt kann bereits nach Stunden oder erst nach ein bis drei Tagen auftreten [59].

Pharmakokinetische Interaktionen gehören zu den gravierenden und schwer überschaubaren Wechselwirkungen zwischen Analgetika und Psychopharmaka. Das Wissen über kritische Abbauwege und typische Enzyminduktoren und -inhibitoren ist wichtig, um gezielt einen Interaktionstest mithilfe von Datenbanken anzustreben.

Zusammenfassung

Analgetika und Psychopharmaka können auf verschiedenen Ebenen klinisch relevante Interaktionen aufweisen. Das erhöhte Blutungsrisiko unter der gemeinsamen Gabe von SSRI und NSAR muss vor allem für Risikopatienten berücksichtigt werden. Die Gefahr eines Serotoninsyndroms unter Opioiden und weiteren serotonerg wirksamen Arzneistoffen kann durch die Auswahl des richtigen Opioids umgangen werden. Das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen durch additive anticholinerge und sedative Effekte sollte möglichst gering gehalten werden – auch hier ist eine gezielte Substanzauswahl wichtig. Für die Berücksichtigung der pharmakokinetischen Interaktionen sollte man sich typische Abbauwege und bekannte, stark interagierende Substanzen vergegenwärtigen, um dann gegebenenfalls patientenindividuell einen Interaktionstest anzustreben. Die klinische Bedeutung von Arzneimittelwechselwirkungen wird allgemein eher unterschätzt. Bei unerwar-

teten Nebenwirkungen oder fehlender Wirkung von Arzneistoffen sollte immer eine Arzneimittelinteraktion in Betracht gezogen und ein Interaktionstest durchgeführt werden. Die Durchführung eines Interaktionstests ist ebenfalls empfehlenswert, wenn Substanzen mit einem bekannt hohen pharmakokinetischen Interaktionspotenzial oder einer geringen therapeutischen Breite eingesetzt werden. Kritische Punkte sind dabei sowohl das An- als auch das Absetzen der Arzneistoffe. Patienten reagieren möglichen Interaktionen gegenüber unterschiedlich sensibel und erhalten Arzneimittel in unterschiedlicher Dosierung oder Zeitabfolge. Bei der Auswertung von Arzneimittelinteraktionsdatenbanken ist deshalb immer zu bedenken, dass nicht eine Warnung vor einer potenziellen Wechselwirkung, sondern das klinische Erscheinungsbild des Patienten entscheidend ist. Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen ist ein wesentlicher Punkt der Pharmakovigilanz, der Wachsamkeit im Umgang mit Arzneimitteln. Kombinationstherapien von Analgetika und Psychopharmaka können so sicher und zum Nutzen des Patienten eingesetzt werden.

Interessenkonflikterklärung

Die Autorin erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Clinically significant drug-drug interactions between analgesics and psychotropics

Combining analgesic and psychotropic drugs can lead to pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions. Under treatment with several serotonergic substances serotonin syndrome can occur, e.g. with certain opioids and antidepressant drugs. Serotonin reuptake inhibitors also affect the serotonin level in platelets, this can raise the risk for gastrointestinal bleeding especially in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Anticholinergic effects and sedation are common side effects of psychotropic but also analgesic drugs with possible additive results. A wide range of interactions between analgesics and psychotropics can occur during metabolism, especially via the cytochrome-P-system. The clinical relevance of warnings on drug interactions from data banks has always to be judged for the individual patient.

Key words: Drug-drug interaction, analgesics, psychotropics

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (<http://www.arzneimitteltherapie.de>) unter „Archiv“, „Literatur“, Heft 03/2012.