

# Weiterbildungs-Curriculum Psychopharmakologie/Pharmakotherapie

## Teil 15: Kombinationstherapien, Interaktionen

Otto Dietmaier, Aulendorf, und Gerd Laux, Soyen/Waldkraiburg/München

Monotherapien werden in den relevanten Leitlinien meist als Therapie der ersten Wahl dargestellt, die klinische Realität erfordert jedoch häufig wegen ungenügender Effektivität der Monotherapie weiterführende Strategien. Aus diesem Grund sind heute Kombinationstherapien bei *unipolaren depressiven Störungen* und bei Erkrankungen aus dem *schizophrenen Formenkreis* weit verbreitet; bei *bipolaren Störungen* gehören sie laut der aktuellen DGPPN-Leitlinie zu den wichtigsten Therapieoptionen. Wichtig ist, bei der Kombination von Psychopharmaka zwischen sinnvollen Kombinationstherapien, aber auch potenziell riskanten bzw. kontraindizierten Kombinationsbehandlungen und dabei auftretenden Wechselwirkungen zu differenzieren. Die potenziell klinisch relevanten Interaktionen der wichtigsten Psychopharmaka-Gruppen – Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer, Antipsychotika und Tranquilizer – werden behandelt. Üblicherweise werden Arzneimittelinteraktionen in der Pharmakologie in pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen unterteilt. Pharmakodynamische Interaktionen betreffen bei Antidepressiva vor allem anticholinerge Effekte, serotonerge Wirkungen, QT-Zeit-Verlängerungen und Blutungsrisiken, bei Antipsychotika stehen anticholinerge Effekte, Interaktionen am Dopamin-Rezeptor, hämatopoetische Wirkungen und QT-Zeit-Verlängerungen im Vordergrund. Pharmakokinetische Interaktionen sind in der Gruppe der Antidepressiva von besonderer klinischer Bedeutung, da einige Substanzen potente Inhibitoren des Cytochrom-P450-(CYP-)Enzym-Systems sind; Johanniskraut gilt als starker CYP-Induktor. Bei Lithium sind aufgrund der fehlenden Metabolisierung und der ausschließlich renalen Ausscheidung pharmakokinetische Interaktionen im Rahmen der Elimination wichtig.

**Schlüsselwörter:** Monotherapie, Kombinationstherapie, Augmentation, Interaktionen, pharmakodynamisch, pharmakokinetisch, Wechselwirkungen

Psychopharmakotherapie 2020;27:295–305.

### Kombinationstherapien

Kombinationstherapien mit Psychopharmaka sind heute etablierte therapeutische Strategien in der Behandlung psychi-

scher Erkrankungen und übertreffen in ihrer Häufigkeit die Monotherapie bei weitem. Monotherapien werden in den relevanten Leitlinien zwar nach wie vor favorisiert und meist als Therapie der ersten Wahl dargestellt, die klinische Realität erfordert jedoch häufig wegen ungenügender Effektivität der Monotherapie weiterführende Maßnahmen, unter anderem als pharmakologische Strategie eine Kombination verschiedener Substanzen. Die Gründe für Kombinationstherapien sind vielfältig und beinhalten unter anderem:

- Non-Response bzw. Therapieresistenz auf eine Monotherapie
- Hohe Rezidivquoten unter Monotherapie
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unter hoch dosierter Monotherapie
- Krankheitsbilder mit unterschiedlichen Syndromen
- Notwendige Behandlung von Begleitsymptomen
- Umstellungsstrategien mit überlappender Gabe

Die Kombination verschiedener Psychopharmaka ist häufig mit Problemen verbunden. Gegen Kombinationstherapien sprechen die oftmals schlechtere Compliance der Patienten bei Multimedikation, die mögliche Verstärkung bzw. Addition unerwünschter Wirkungen und schließlich die Arzneimittelinteraktionen. Das Hauptproblem bei der gemeinsamen Applikation verschiedener Psychopharmaka ist allerdings die fast immer fehlende Evidenz für Vorteile derartiger Kombinationen. Grundsätzlich sollte deshalb das Ziel immer eine Monotherapie oder die (zeitlich limitierte) Kombination von maximal zwei bis drei Präparaten sein [3, 7, 14, 18, 23].

Bei *unipolaren depressiven Störungen* und bei Erkrankungen aus dem *schizophrenen Formenkreis* sind heute Kombinationstherapien weit verbreitet; bei *bipolaren Störungen* gehören sie laut der aktuellen DGPPN-Leitlinie zu den wichtigsten Therapieoptionen [4–6].

Bei einer Kombinationstherapie bei *unipolaren depressiven Störungen* können folgende Strategien *sinnvoll* sein [2, 3, 7, 14, 23]:

Ltd. Pharm.-Dir. i. R. Dr. rer. nat. Otto Dietmaier, 88326 Aulendorf  
 Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Institut für Psychologische Medizin, Nussbaumstraße 9, 83564 Soyen, Zentrum für Neuropsychiatrie, 84478 Waldkraiburg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU München, E-Mail: ipm@ipm-laux.de

- Die Kombination von zwei Antidepressiva mit unterschiedlichem neurobiochemischem Wirkspektrum (serotonerg, noradrenerg) ist eine therapeutische Strategie bei Non-Response bzw. Therapieresistenz. Sie wird in der Praxis häufig eingesetzt, allerdings gibt es für die meisten Kombinationen keine Evidenz einer verbesserten Wirkung; positive Ergebnisse aus kontrollierten Studien liegen für die Kombination von Wiederaufnahmehemmer (TZA, SSRI, SNRI) mit Alpha-2-Rezeptorblocker (Mirtazapin) vor.
- Augmentationstherapie: Unter den Augmentationsstrategien ist die Lithium-Augmentation mit Abstand am besten belegt; die Daten zu Triiodthyronin (T<sub>3</sub>) sind nicht einheitlich. Positive Studienbelege liegen für die Augmentation mit atypischen Antipsychotika (Aripiprazol, Olanzapin, Brexpiprazol) vor. Quetiapin (150–300 mg/Tag) wurde als bisher einzige Substanz als Add-on bei therapieresistenter Depression (TRD) zugelassen.
- Eine Augmentation mit Lamotrigin kann versucht werden, obwohl die Datenlage bisher uneinheitlich ist.
- Die klinisch sehr häufige Gabe von Lorazepam zu einem Antidepressivum führt zu einer Überbrückung der Wirklatenz und hat meist eine rasche Kontrolle der akuten Symptomatik zur Folge. Wegen des Abhängigkeitspotenzials von Benzodiazepinen und deren ungünstigem Einfluss auf das Schlafmuster sollte diese Augmentationsstrategie nur für kurze Zeit durchgeführt werden.

### Merke

Obwohl Datenbanken diese Kombinationen als potenziell riskant melden, sind Kombinationen von Lithium mit SSRI oder SNRI in der Regel therapeutisch erwünscht, um verstärkte antidepressive Effekte zu erzielen. Dies gilt auch für die gemeinsame Gabe von Mirtazapin und SSRI bzw. SNRI.

Die Mehrzahl der Patienten mit *Schizophrenie*, bis zu 80%, werden mit mehr als einem Psychopharmakon behandelt. Als potenziell *sinnvolle* Kombinationen können folgende Strategien bewertet werden [3, 7, 14, 23]:

- Fast schon klassisch zu nennen ist die Kombination eines hochpotenten mit einem niederpotenten Neuroleptikum oder Benzodiazepin zur Überbrückung der Initialphase der Schizophrenie-Behandlung bei unruhigen, erregten Patienten.
- Die Kombination eines Antipsychotikums der 1. mit einem der 2. Generation stellt möglicherweise eine sinnvolle Erweiterung des neurobiochemischen Wirkprofils eines ausgeprägten D<sub>2</sub>-Blockers, die die meisten Erstgenerationssubstanzen sind, dar. Als Antipsychotika der 2. Generation sollten bevorzugt Substanzen mit weniger ausgeprägtem

D<sub>2</sub>-Antagonismus und deutlich anderem Rezeptorprofil wie Clozapin, Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon zum Einsatz kommen.

- Die gemeinsame Gabe zweier Antipsychotika der 2. Generation ist möglicherweise sinnvoll für die Kombinationen von Clozapin oder Olanzapin oder Quetiapin mit Amisulprid bzw. Aripiprazol bzw. Risperidon bzw. Ziprasidon.

Bei *bipolaren Störungen* werden Stimmungsstabilisierer, insbesondere Lithium, sehr häufig augmentiert, meist mit Antidepressiva oder Antipsychotika. Bei manischen Erkrankungen hat die gemeinsame Gabe eines Antipsychotikums mit einem Stimmungsstabilisierer eine positive Wirkung sowohl auf den Akutzustand als auch in der Phasenprophylaxe.

Bei Lithium-Therapie muss bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern oder AT-II-Antagonisten der Lithium-Spiegel engmaschig überwacht werden (s. u.). Ein besonderes Augenmerk gilt der Leberfunktion bei Verabreichung von Carbamazepin (cave: Carbamazepin ist ein potenter Induktor von Stoffwechselprozessen, Kombinationen also sorgfältig prüfen) und auch von Valproinsäure. Die Kombination von Valproinsäure und Lamotrigin ist problematisch und darf nur unter sehr niedriger Dosis von Lamotrigin (12,5 mg/Tag) und langsamer Dosissteigerung durchgeführt werden. Valproinsäure hemmt den Abbau von Lamotrigin, und es kann zu schweren Hautreaktionen kommen. Ein langsames, 2-wöchentliches Aufdosieren von Lamotrigin unter engmaschiger klinischer Kontrolle (cave: dermatologische und neurologische UAWs) ist unabdingbar. [4, 8, 9, 20, 21].

Bei der Kombination von Psychopharmaka muss zwischen sinnvollen Kombinationstherapien (wie sie oben aufgeführt sind), aber auch potenziell riskanten bzw. kontraindizierten Kombinationsbehandlungen (Tab. 1) differenziert werden [6, 14, 18, 23].

Beim Thema Kombinationstherapie muss beachtet werden, dass Psychopharmaka wegen der häufigen Komorbidität von psychischen Erkrankungen/Störungen mit körperlichen Krankheiten sehr häufig mit anderen, somatisch-internistischen Medikamenten zusammen gegeben werden. Insbesondere bei schizophrenen Patienten, bei denen etwa jeder Zweite an metabolischen Störungen (Hypertonie, Übergewicht, Diabetes mellitus, Dyslipidämie) leidet, ist eine Begleittherapie mit internistischen Medikamenten oftmals unverzichtbar. Die Gabe des meistverordneten Antidiabetikums Metformin hat den bei Psychopharmakotherapie teilweise erwünschten Nebeneffekt, dass es zu Gewichtsabnahme führen kann. Im Gegensatz dazu führen allerdings die meisten Kombinationen von Psychopharmaka mit internistischen Medikamenten zu potenziell unerwünschten Wechselwirkungen und werden deshalb im folgenden Abschnitt „Interaktionen“ behandelt.

Tab. 1. Beispiele für potenziell riskante bzw. kontraindizierte Kombinationen von Psychopharmaka

Kombination	Begründung
TZA + irreversible MAO-Hemmer	Potenzierung der Wirkung, insbesondere bei therapieresistenten Depressionen; sollte nur unter stationären Bedingungen erfolgen; hierbei ist zu beachten, dass das sedierende TZA immer zuerst eingenommen werden sollte; Clomipramin ist kontraindiziert
Clozapin + Fluvoxamin	Zur Anhebung des Plasmaspiegels von Clozapin bei z. B. schlechter Response; wegen teilweise massiver Plasmaspiegelerhöhungen von Clozapin nur unter strikter TDM-Kontrolle durchführen
Clozapin + Benzodiazepine	Gefahr der Atemdepression
SSRI + MAO-Hemmer	Gefahr des Serotonin-Syndroms: kontraindiziert
Zwei Psychopharmaka aus der gleichen Indikationsgruppe mit ähnlicher chemischer Struktur und vergleichbarem Wirkspektrum, also z. B. zwei hochpotente klassische Neuroleptika oder zwei SSRI oder zwei TZA oder zwei Benzodiazepine	Keine Evidenz für positive Effekte, allerdings deutlich mehr Nebenwirkungen
Kombination von zwei Substanzen mit ähnlichen potenziell gefährlichen Nebenwirkungen, z. B. zwei QT-Zeit-verlängernde Psychopharmaka oder zwei Substanzen mit blutbildschädigender Wirkung	Addition bzw. Potenzierung der Nebenwirkungen

TZA: trizyklisches Antidepressivum; MAO-Hemmer: Monoaminoxidase-Hemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TDM: therapeutisches Drug-Monitoring

**Interaktionen**

Grundsätzlich muss unterschieden werden zwischen therapeutisch erwünschten Kombinationen/Augmentationen und dadurch möglicherweise auftretenden Interaktionen – diese werden im ersten Abschnitt „Kombinationstherapien“ behandelt –, sowie Wechselwirkungen, die durch problematische bzw. risikobehaftete Kombinationen von Psychopharmaka untereinander, aber auch mit Nicht-Psychopharmaka verursacht werden.

Üblicherweise werden Arzneimittelinteraktionen in der Pharmakologie in pharmakodynamische und pharmakokinetische

Wechselwirkungen unterteilt. **Tabelle 2** zeigt die wesentlichen Unterschiede zwischen diesen beiden Interaktionstypen auf [14, 20].

*Pharmakodynamische Interaktionen* können zu veränderten Wirk- und Nebenwirkungsprofilen von Arzneimitteln führen. In der Regel handelt es sich um Phänomene, die alle Arzneimittel einer Wirkklasse betreffen. Plasmaspiegelveränderungen können als Ursache meist ausgeschlossen werden. **Tabelle 3** gibt einige Beispiele für potenziell gefährliche pharmakodynamische Interaktionen bei Psychopharmakotherapie [7, 14, 23, 25].

Tab. 2. Pharmakologie der Interaktionen

Interaktionen	Pharmakodynamisch	Pharmakokinetisch
Arzneimittel beeinflussen sich gegenseitig über	Effekte an: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Rezeptoren (Agonismus, Antagonismus)</li> <li>■ Zielorganen, Zellen, Regelkreisen</li> </ul>	Effekte auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Resorption</li> <li>■ Verteilung, Transport</li> <li>■ Metabolisierung</li> <li>■ Elimination</li> </ul>

Tab. 3. Beispiele für potenziell gefährliche pharmakodynamische Interaktionen

Kombination	Beispiel	Mögliche klinische Folgen
Zwei Substanzen mit anticholinergem Wirkprofil	Amitriptylin + Levomepromazin	Verstärkte anticholinerge Effekte bis hin zum Delir
Zwei Substanzen mit potenziell blutbildschädigenden Eigenschaften	Clozapin + Carbamazepin	Leukopenie, Agranulozytose
Zwei Substanzen mit serotonergem Wirkprofil	MAO-Hemmer + SSRI	Verstärkte serotonerge Effekte bis hin zu Serotonin-Syndrom
Zwei Substanzen mit QTc-Zeit-verlängernden Eigenschaften	Ziprasidon + TZA	QTc-Zeit-Verlängerung, maligne Arrhythmien, Torsade Pointes

Tab. 4. Cytochrom-P450-(CYP-)Isoenzyme: Substrate, Inhibitoren und Induktoren (Auswahl)

Iso-enzym	Substrat	Inhibitor	Induktor
1A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Agomelatin</li> <li>■ Clozapin</li> <li>■ Duloxetin</li> <li>■ Olanzapin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ciprofloxazin</li> <li>■ Fluvoxamin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Rauchen</li> </ul>
2C19	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Citalopram</li> <li>■ Clopidogrel</li> <li>■ Diazepam</li> <li>■ Escitalopram</li> <li>■ TZA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cimetidin</li> <li>■ Esomeprazol</li> <li>■ Fluoxetin</li> <li>■ Fluvoxamin</li> <li>■ Omeprazol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Rifampicin</li> </ul>
2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aripiprazol</li> <li>■ Atomoxetin</li> <li>■ Betablocker</li> <li>■ Codein</li> <li>■ Klassische Neuroleptika</li> <li>■ Risperidon</li> <li>■ Tramadol</li> <li>■ TZA</li> <li>■ Venlafaxin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bupropion</li> <li>■ Duloxetin</li> <li>■ Fluoxetin</li> <li>■ Melperon</li> <li>■ Paroxetin</li> <li>■ Tizanidin</li> </ul>	
3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aripiprazol</li> <li>■ Cariprazin</li> <li>■ Quetiapin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Erythromycin und andere Makrolide</li> <li>■ Grapefruitsaft</li> <li>■ Ketoconazol und andere Azol-Antimykotika</li> <li>■ Ritonavir und andere Protease-Inhibitoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Carbamazepin</li> <li>■ Johanniskraut</li> <li>■ Phenobarbital</li> <li>■ Rifampicin</li> </ul>

Häufiger und viel schwieriger vorhersagbar sind *pharmakokinetische Interaktionen*. In der Regel handelt es sich hier *nicht* um Klassenphänomene, da nicht alle Medikamente einer Stoffklasse pharmakokinetisch gleich reagieren. Pharmakokinetische Interaktionen können sowohl die Resorption/Verteilung, die Metabolisierung als auch die Elimination tangieren.

Tab. 5. Potenziell riskante pharmakodynamische Interaktionen von Antidepressiva

Kombination von	In erster Linie betroffene Antidepressiva	Mögliche klinische Folgen
Substanzen mit anticholinergem Wirkprofil	TZA, Paroxetin	Verstärkte anticholinerge Effekte bis hin zu Delir
Substanzen mit serotonergem Wirkprofil	SSRI, SNRI, MAO-Hemmer	Verstärkte serotonerge Effekte bis hin zu Serotonin-Syndrom
Substanzen mit QT-Zeit-verlängernden Eigenschaften bzw. kardiovaskulären Nebenwirkungen	TZA (v. a. Clomipramin), Citalopram, Escitalopram	QT-Zeit-Verlängerung bis hin zu malignen Arrhythmien und Torsade de Pointes; Hypertonie, orthostatische Hypotension
Substanzen, die das Blutungsrisiko beeinflussen	SSRI, SNRI	Verstärkte Blutungsneigung
Substanzen, die eine Hyponatriämie auslösen können	SSRI, SNRI	Verwirrtheit bis hin zu Koma
Substanzen mit deutlich sedierenden Eigenschaften	TZA, Mirtazapin	Verstärkte Sedierung, erhöhtes Sturzrisiko

Besonders relevant sind bei Psychopharmaka die metabolisch-basierten Interaktionen. Wechselwirkungen auf der Ebene der Elimination sind besonders bei Lithium zu beachten.

Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen beim Metabolismus können immer dann entstehen, wenn zwei Arzneimittel sich gegenseitig als Substrat, Induktor oder Inhibitor des gleichen CYP450-Isoenzyms beeinflussen. Induktoren erniedrigen und Inhibitoren erhöhen die Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel (Substrate). Es ist zu beachten, dass inhibitorische Effekte sofort, das heißt in der Regel innerhalb von Stunden, eintreten, während induktive Prozesse wegen der notwendigen Enzymsynthese erst nach einiger Zeit (Tage bis 2 Wochen) relevant werden. Besonders in der Gruppe der neueren Antidepressiva gibt es einige potente Inhibitoren des CYP-Systems.

**Tabelle 4** gibt einige Beispiele für die in der Psychopharmakologie wichtigsten CYP-Isoenzyme und ihre Substrate, Inhibitoren und Induktoren [10, 15, 22].

Bei Interaktionen von Psychopharmaka muss berücksichtigt werden, dass für einige CYP-Isoenzyme ein genetischer Polymorphismus vorliegen kann. Patienten, die das entsprechende Enzym nicht oder nur teilweise exprimieren oder die langsame bzw. ultraschnelle Metabolisierer sind, benötigen natürlich deutliche Dosisanpassungen. Besonders problematisch sind Kombinationstherapien bei langsamen oder defizienten Metabolisierern, wenn gleichzeitig ein anderes Arzneimittel gegeben wird, das Inhibitor desselben Enzyms ist [10].

Im Folgenden sollen potenziell klinisch relevante Interaktionen der wichtigsten Psychopharmaka-Gruppen – Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer, Antipsychotika und Tranquilizer – vorgestellt werden.

### Antidepressiva – Interaktionen

*Pharmakodynamische Interaktionen* betreffen vor allem anticholinerge Effekte, serotonerge Wirkungen, QT-Zeit-Verlängerungen und Blutungsrisiken. In **Tabelle 5** werden die wichtigsten, potenziell riskanten, pharmakodynamischen

Interaktionen von Antidepressiva dargestellt [3, 7, 14, 20, 23, 25].

*Anticholinerge Effekte* können sowohl als periphere als auch als zentrale Symptome auftreten. Periphere Effekte sind unter anderem Sehstörungen (Akkommodation), Obstipation, Mundtrockenheit, Miktionsstörungen und Sinustachykardie. Zentral können Erhöhung des Sturzrisikos, Gedächtnisstörungen oder Verwirrtheit bis hin zu Delir auftreten. Kumulative Effekte durch Kombination mehrerer Substanzen mit anticholinergem Wirkung sind besonders bei älteren Patienten riskant. Die Beers-Kriterien, eine US-amerikanische Publikation zur Bestimmung potenziell ungeeigneter Medikation im Alter, listen in einem Update aus 2015 verschiedene Antidepressiva auf. Genannt werden wegen starker anticholinergem Wirkungen, Sedierung und orthostatischer Hypotension Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Trimipramin und der SSRI Paroxetin. Doxepin wird in Dosierungen > 6 mg/Tag ebenfalls als potenziell ungeeignet eingestuft [1, 26].

In der PRISCUS-Liste, einer deutschen Übersichtsarbeit zum Einsatz von Arzneimitteln bei älteren Patienten, wird explizit Amitriptylin als potenziell inadäquate Medikation für ältere Patienten genannt. Als besser verträgliche Therapie-Alternativen werden SSRI (Citalopram, Escitalopram, Sertralin) und Mirtazapin vorgeschlagen [11].

**Merke**

Antidepressiva ohne deutliche anticholinerge Effekte sind SSRI (außer Paroxetin), SNRI, Mirtazapin und Agomelatin.

Verstärkte *serotonerge Effekte* bis hin zu einem Serotonin-Syndrom können als pharmakodynamische Wechselwirkung bei Kombination von zwei oder mehr Substanzen mit serotonerem Wirkprofil auftreten. Das sogenannte Serotonin-Syndrom kann – ohne medizinische Intervention – schwerste klinische Symptome auslösen und lebensbedrohlich sein. **Tabelle 6** listet die klinische Symptomatik eines Serotonin-Syndroms auf. Wichtig ist, dass ein enger Zusammenhang mit der Gabe einer serotonergen Substanz besteht und die Symptomatik inner-

**Tab. 6.** Klinische Symptomatik eines Serotonin-Syndroms (nach Sternbach müssen mindestens drei Kriterien vorhanden sein)

Symptomkomplex	Symptome
Autonom-vegetative Symptome	Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit, Durchfall, Schwitzen, Pupillenerweiterung
Neuromuskuläre Symptome	Reflexsteigerung, Tremor, Ataxie, Myoklonus
Zentralnervöse Symptome	Agitiertheit, Verwirrtheit, Hypomanie, Bewusstseinsbeeinträchtigung, Koma

**Tab. 7.** Arzneimittel mit serotonerem Wirkprofil (Auswahl)

Mechanismus der Wirkung auf das Serotoninsystem	Arzneistoffe
Steigerung der Serotonin-Produktion	L-Tryptophan
Erhöhte Serotonin-Freisetzung	Amphetamine, Kokain, Methadon, Mirtazapin
Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme	SSRI, SNRI, TZA (v.a. Clomipramin), Johanniskraut, Methadon, Pethidin, Tramadol, Fentanyl, Dextromethorphan, Buprenorphin, Tilidin
Hemmung des Serotonin-Abbaus	MAO-Hemmer, Linezolid, Methylenblau, Procarbazin
Direkte Serotonin-Agonisten	Buspiron, Triptane, Ergotamine, LSD
Empfindlichkeitssteigerung des Serotonin-Rezeptors	Lithium

halb von Stunden nach Ansetzen oder Änderung einer Medikation auftreten kann. Die Symptome verschwinden in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach Absetzen der ursächlichen Medikation. **Tabelle 7** zeigt eine Auswahl an Substanzen mit serotonerem Wirkungen [3, 7, 14, 23].

Besonders riskant ist die Kombination von serotonerem Substanzen mit MAO-Hemmern und deshalb streng kontraindiziert. Bei Umstellung von/auf MAO-Hemmer sind in diesem Fall Karenzzeiten einzuhalten!

Antidepressiva mit einem erhöhten Risiko für *QT-Zeit-Verlängerungen* sind TZA sowie aus der Gruppe der SSRI Citalopram und Escitalopram (**Tab. 8**). Nur mit besonderer Vorsicht anwendbar bzw. kontraindiziert ist die gemeinsame Gabe dieser Substanzen mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls QT-

**Tab. 8.** Kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Antidepressiva: Substanzen mit erhöhtem bzw. niedrigerem Risiko (mod. nach [27])

UAW	Antidepressiva mit erhöhtem Risiko	Antidepressiva mit niedrigerem Risiko
Orthostatische Hypotension	TZA	Agomelatin, SSRI, SNRI, Bupropion (dosisabhängig)
Arterieller Hypertonus	Bupropion (dosisabhängig), SNRI, Esketamin	Agomelatin, SSRI, TZA
Sinustachykardie	TZA, Bupropion, SNRI	Agomelatin, SSRI
QTc-Zeit-Verlängerung	TZA, Citalopram, Escitalopram	Agomelatin, Bupropion, Duloxetin, Milnacipran, Mirtazapin, Moclobemid, Sertralin, Tranylcypromin
Bradykardie	TZA, SSRI	Agomelatin, Bupropion, SNRI, Mirtazapin

Tab. 9. Nicht-Antidepressiva, die QT-Zeit-Verlängerungen induzieren können

Arzneimittelgruppe	Substanzen
Antiarrhythmika	Chinidin, Sotalol, Amiodaron
Antibiotika	Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin
Antihistaminika	Diphenhydramin, Terfenadin
Antimykotika	Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol
Antipsychotika	Thioridazin, Pimozid, Sertindol, Ziprasidon
Malariamittel	Halofantrin, Mefloquin

verlängernde Eigenschaften haben. Hierzu zählen u. a. Antipsychotika (geringes Risiko bei Aripiprazol und Olanzapin), Makrolid-Antibiotika, Domperidon, Chinolone, Antihistaminika, Azol-Antimykotika, Verapamil, Diltiazem und alle Antiarrhythmika vom Chinidin-Typ (Tab. 9) [13, 16, 27].

Unter nachfolgenden Vorsichtsmaßnahmen können antidepressive Substanzen mit bekanntem Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung trotzdem eingesetzt werden [27]:

- Langsame Aufdosierung mit Dosisanpassung bei Ausscheidungsstörungen oder risikobehafteter Begleitmedikation
- Serumkalium- und Magnesiumspiegel kontrollieren und ggf. anpassen
- Cave: gleichzeitige Behandlung mit Betablockern kann eine Bradykardie hervorrufen und ist damit ein Risikofaktor für eine QT-Verlängerung unter Psychopharmaka
- EKG vor Therapiebeginn, nach Erreichen des Steady-State und nach Änderung der Dosis oder Begleitmedikation
- Vorsicht bei QTc-Werten >440 ms oder Zunahme um >60 ms
- Absetzen bzw. Umsetzen bei QTc-Werten >480 bis 500 ms
- Bestimmung der Wirkstoffkonzentration (TDM) empfohlen

### Merke

QT-Zeit-Verlängerungen sind dosis- bzw. blutspiegelabhängig; Kombinationstherapien können in der Regel unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (EKG!) weitergeführt werden. Sollte die QTc-Zeit allerdings 480 bis 500 ms überschreiten, ist die Therapie abzusetzen bzw. umzustellen.

Ein erhöhtes *Blutungsrisiko* kann bei Kombination von SSRI bzw. SNRI – da diese auch die Thrombozytenaggregation hemmen – mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern resultieren. Laut Ergebnissen aus größeren Untersuchungen ist das Risiko am höchsten bei der gemeinsamen Gabe mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Diclofenac oder Ibuprofen. Eine prophylaktische Gabe von Protonenpumpen-

inhibitoren (PPI, z. B. Pantoprazol) wird empfohlen (cave: Pneumonie- und Osteoporose-Risiko bei Langzeittherapie mit PPI). Bei den beobachteten Blutungen handelt es sich überwiegend um gastrointestinale Blutungen, ganz selten wurden jüngst intrazerebrale Blutungen beschrieben. Deshalb diesbezügliche Risikopatienten beachten! Es scheint eine Korrelation mit der Affinität zum Serotonintransporter zu existieren: je höher die Affinität, desto größer das Blutungsrisiko. Eine hohe Affinität besitzen beispielsweise Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin und Clomipramin. Sehr niedrig ist die Affinität von Mirtazapin, Bupropion, Agomelatin, Doxepin und Moclobemid [17, 24].

Für die Kombination mit Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ bzw. mit den neueren oralen Antikoagulanzen (s. u.) besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungen aufgrund der unterschiedlichen Angriffspunkte im Blutungsgeschehen. SSRI mit inhibitorischen Wirkungen auf das CYP-Enzym 2C9 (v. a. Fluoxetin und Fluvoxamin) hemmen den Abbau von Cumarinen und besitzen damit ein zusätzliches Potenzial für erhöhte Blutungsneigungen. Generell gilt, dass das Blutungsrisiko unter Cumarinen durch die Bestimmung des INR(International normalized ratio)-Werts relativ gut steuerbar ist.

Für die neueren oralen Antikoagulanzen (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban) gelten Interaktionswarnungen v. a. für die gemeinsame Gabe mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren sowie Inhibitoren und Induktoren des Effluxtransporters P-Glykoprotein. Aus der Gruppe der Antidepressiva kommt hierfür in erster Linie Johanniskraut in Betracht, bei den Stimmungsstabilisierern Carbamazepin. Bei Kombination mit diesen Substanzen ist wegen potenziell abgeschwächter Antikoagulanzen-Wirkung Vorsicht geboten [15, 22].

### Merke

Bei älteren Patienten, bei Ulkus in der Vorgeschichte oder bei gemeinsamer Gabe von SSRI/SNRI mit Thrombozytenaggregationshemmern ist Vorsicht geboten. Von einer längerfristigen Gabe von NSAR (insbesondere Diclofenac bzw. Ibuprofen) in Kombination mit SSRI/SNRI ist abzuraten. Eine prophylaktische Gabe von PPI (z. B. Pantoprazol) ist empfehlenswert.

*Pharmakokinetische Interaktionen* sind in der Gruppe der Antidepressiva von besonderer klinischer Bedeutung, da einige Substanzen potente Inhibitoren des CYP-Enzym-Systems sind; Johanniskraut gilt als starker CYP-Induktor. **Tabelle 10** zeigt das Hemm- und Induktionspotenzial verschiedener Antidepressiva für die wichtigsten CYP-Isoenzyme.

Besonders potente Inhibitoren des CYP2D6-Isoenzyms sind Fluoxetin und Paroxetin. Moderate hemmende Eigenschaften auf dieses Isoenzym besitzen auch Duloxetine und Bupropion.

Tab. 10. Cytochrom-P450-(CYP-)Inhibitions- bzw. Induktionspotenzial der Antidepressiva

CYP-Isoenzym	Inhibitoren	Induktoren
CYP1A2	■ Fluvoxamin (+++)	■ Keine Antidepressiva
CYP2C19	■ Fluvoxamin (+++) ■ Fluoxetin (++)	■ Johanniskraut (++)
CYP2D6	■ Fluoxetin (+++) ■ Paroxetin (+++) ■ Bupropion (++) ■ Duloxetin (++) ■ Venlafaxin (+)	■ Keine Antidepressiva
CYP3A4	■ Keine Antidepressiva	■ Johanniskraut (+++)

+ gering, ++ mäßig, +++ stark

Vorsicht ist geboten bei Kombination dieser Antidepressiva mit Substraten des CYP2D6 wie TZA, verschiedenen Beta-blockern, klassischen Neuroleptika, Risperidon und Atomoxetin. Fluvoxamin besitzt besonders starke inhibitorische Eigenschaften auf CYP1A2 und sollte nur unter Plasmaspiegelmonitoring mit Clozapin und auch Olanzapin kombiniert werden. Agomelatin und Duloxetin sind dagegen Substrate des CYP1A2. Gemeinsame Gabe mit Fluvoxamin, aber auch Ciprofloxacin führt bei diesen beiden Antidepressiva zu teilweise massiven Erhöhungen der Plasmaspiegel. Im Gegensatz dazu können bei Rauchern die Spiegel von Agomelatin und Duloxetin deutlich erniedrigt sein [15, 20, 25].

Zusätzlich zu beachten sind pharmakokinetische Interaktionen mit Nahrungsmitteln (z. B. Grapefruitsaft). Besonders relevant sind die pharmakokinetischen Interaktionen bei Johanniskraut, da diese Substanz ein starker Induktor des CYP3A4 ist, aber auch andere Isoenzyme als sogenannter Pan-Induktor beeinflussen kann. Johanniskraut besitzt deshalb ein hohes Interaktionspotenzial; einige Interaktionen haben relevante klinische Auswirkungen und sind potenziell gefährlich (siehe Tab. 11) [3, 7, 14, 23].

Tab. 11. Klinisch relevante Interaktionen von Johanniskraut

Betroffene Substanz bzw. Gruppe	Interaktionsmechanismus	Mögliche klinische Folgen
Antikoagulantien, neuere orale (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban)	Induktion des 3A4-Enzyms bzw. des P-gp-Transporters	Wirkungsabschwächung der Antikoagulantien, erhöhtes Embolie-/Thrombose- und Schlaganfallrisiko
Immunsuppressiva (Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus)	Induktion des CYP3A4-Enzyms	Abschwächung der immunsuppressiven Wirkung, Transplantatverlust
Kontrazeptiva (orale), „Pille danach“ (Pidana®, Ellaone®)	Induktionsbedingte Abschwächung der Estrogenwirkung	Zwischenblutungen, unsichere kontrazeptive Wirkung der „Pille“ „Pille danach“: ■ Bei Levonorgestrel (Pidana®): Dosisverdoppelung notwendig ■ Bei Ulipristal (Ellaone®): keine ausreichende Wirkung!
Phenprocoumon (Marcumar)	Induktion des CYP3A4-Enzyms	Abschwächung der gerinnungshemmenden Wirkung, erhöhtes Embolie-/Thrombose- und Schlaganfallrisiko
Virustatika/Proteaseinhibitoren (u. a. Indinavir)	Induktion des CYP3A4-Enzyms	Abschwächung der antiviralen Wirkung, akute HIV-Erkrankung

**Merke**

Johanniskraut ist ein potenter CYP-Induktor. Grundsätzlich sollte bei Kombination dieser Substanz mit anderen Medikamenten ein Interaktions-Check stattfinden.

**Stimmungsstabilisierer**

**Lithium**

Aufgrund der fehlenden Metabolisierung und der ausschließlichen renalen Ausscheidung von Lithium betreffen pharmakokinetische Interaktionen bei dieser Substanz praktisch nur die Elimination. Besonders wichtig sind hier die Wechselwirkungen mit Diuretika, ACE-Hemmern und NSAR, die eine verminderte renale Lithium-Clearance bewirken und dadurch zu einem erhöhten Lithium-Spiegel und gesteigerter Lithium-Toxizität führen können.

Pharmakodynamische Interaktionen bei Lithium beziehen sich in erster Linie auf vermehrte Lithium-Nebenwirkungen bis hin zu erhöhter Neurotoxizität, vor allem bei Kombination mit Antipsychotika, SSRI und Carbamazepin [8, 9, 21].

Tabelle 12 enthält eine Auswahl an eventuell klinisch relevanten Wechselwirkungen von Lithium sowie Empfehlungen zum klinischen Vorgehen.

Die Stimmungsstabilisierer aus der Gruppe der Antikonvulsiva sollen hier nur kurz mit den wichtigsten Interaktionen präsentiert werden [3, 7, 14, 20].

**Carbamazepin**

Die Substanz ist potenter Induktor von CYP3A4 und interagiert deshalb mit vielen Substraten der Cytochrom-P450-Isoenzyme; gleichzeitig induziert Carbamazepin auch andere CYP-Enzyme und wird teilweise als „Pan-Induktor“ bezeichnet. Auf diese Weise kann es die Wirkung anderer gleichzeitig

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 12. Auswahl wichtiger Interaktionen von Lithium und Empfehlungen zum klinischen Vorgehen

Wechselwirkung mit	Klinische Effekte	Empfehlungen
ACE-Hemmer (z. B. Captopril)	Lithium-Ausscheidung ↓ Lithium-Spiegel ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Engmaschige Kontrolle des Lithium-Spiegels, evtl. Reduktion der Lithium-Dosis</li> <li>■ Kombination meiden!</li> </ul>
Angiotensin-II-Rezeptor-antagonisten („Sartane“)	Lithium-Ausscheidung ↓ Lithium-Spiegel ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Engmaschige Kontrolle des Lithium-Spiegels, ggf. Reduktion der Lithium-Dosis</li> <li>■ Kombination meiden!</li> </ul>
Antirheumatika, NSAR (z. B. Ibuprofen, Diclofenac u. a., auch Coxibe)	Lithium-Ausscheidung ↓ Lithium-Spiegel ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Engmaschige Kontrolle des Lithium-Spiegels</li> <li>■ Kombination meiden; ASS verwenden (scheint geringeren Einfluss auf Lithium-Clearance zu besitzen)</li> </ul>
Diuretika, v. a. Thiaziddiuretika	Lithium-Ausscheidung ↓ Lithium-Spiegel ↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cave: Intoxikationsrisiko bei Thiaziddiuretika (z. B. Hydrochlorothiazid), aber auch bei kaliumsparenden Diuretika (z. B. Amilorid, Spironolacton, Triamteren). Diese Kombination wird allerdings auch bei Lithium-bedingter Polyurie unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen therapeutisch eingesetzt</li> <li>■ Engmaschige Kontrolle des Lithium-Spiegels</li> <li>■ Lithium-Dosis reduzieren</li> <li>■ Schleifendiuretika vom Furosemid-Typ scheinen ein geringeres Risiko darzustellen</li> </ul>

gegebener Substanzen abschwächen. Wegen seiner potenziell myelotoxischen Eigenschaften sollte es nicht mit Clozapin oder anderen Arzneimitteln mit ähnlichem Risikoprofil (z. B. Metamizol) kombiniert werden. Vorsicht ist auch geboten bei gemeinsamer Gabe mit Substanzen, die eine Hyponatriämie verursachen können (z. B. SSRI, Venlafaxin, Diuretika), da Carbamazepin vergleichbare Effekte auslösen kann.

**Lamotrigin**

Interaktionen bei *Lamotrigin*-Gabe treten in der Regel als Folge der Beeinflussung sogenannter Phase-II-Reaktionen der Metabolisierung auf. Lamotrigin wird praktisch ausschließlich über Glucuronid-Konjugation abgebaut, welche überwiegend über UDP(Uridindiphosphat)-Glucuronyltransferasen (UGT) vermittelt wird. Inhibitoren bzw. Induktoren dieses Enzyms

können zu klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Lamotrigin führen. Die gefürchteten Hautreaktionen (Exanthem bis hin zu Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse) sind abhängig von der Höhe des Lamotrigin-Spiegels und dieser kann durch Inhibitoren massiv (durch Valproinsäure bis zu 200 %) angehoben werden.

**Valproinsäure**

Für Valproinsäure werden in der Literatur viele mögliche Arzneimittel-Interaktionen beschrieben, allerdings gibt es keine Kombination, die absolut kontraindiziert wäre. Unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Plasmaspiegelbestimmung, Dosisanpassung) kann Valproinsäure mit anderen Medikamenten kombiniert werden.

Tab. 13. Pharmakodynamische Interaktionen von Antipsychotika

Antipsychotika-Gruppen bzw. -Substanzen	Arzneimittel, die bei Kombination klinisch relevante Interaktionen induzieren können	Klinische Folgen
Antipsychotika mit anticholinergen Eigenschaften (z. B. Clozapin, Chlorprothixen, Levomepromazin)	Cholinergika (z. B. Antidementiva von Typ Acetylcholinesterasehemmer wie Donepezil oder Rivastigmin)	Gegenseitige Wirkungsabschwächung
Antipsychotika mit anticholinergen Eigenschaften (z. B. Clozapin, Chlorprothixen, Levomepromazin)	Anticholinergika bzw. Arzneimittel mit anticholinergem Wirkprofil (s. Tab. 14)	Verstärkte anticholinerge Wirkungen wie Obstipation, Miktionsstörungen oder Verwirrtheit, Delir
Antipsychotika mit QT-Zeit-verlängernden Eigenschaften (z. B. Sertindol, Ziprasidon, Amisulprid, Haloperidol)	Arzneimittel mit QT-Zeit-verlängernden Eigenschaften	Gefahr von Arrhythmien und schwerwiegenden kardialen Komplikationen
Antipsychotika mit potenziell myelotoxischen Eigenschaften (vor allem Clozapin), s. Tab. 15	Cave: Metamizol! (s. Tab. 16)	Gefahr von Leukopenie und Agranulozytose
Antipsychotika, alle	Arzneimittel mit dopaminagonistischen Eigenschaften (z. B. Bromocriptin, Ropinirol)	Gegenseitige Wirkungsabschwächung
Antipsychotika mit deutlich gewichtssteigernden und metabolischen Effekten (Clozapin, Olanzapin)	Andere Psychopharmaka mit deutlich gewichtssteigernden Effekten (z. B. Mirtazapin, Lithium, Valproinsäure)	Erhöhtes Risiko für Gewichtssteigerung und metabolische Effekte
Clozapin oral sowie Olanzapin i. m.	Benzodiazepine	Atemdepression bis hin zum Koma



**Tab. 14.** Antipsychotika und andere Medikamente mit deutlich anticholinerger Wirkung sowie alternative Antipsychotika und andere Psychopharmaka ohne relevante anticholinerge Effekte (Auswahl)

Anticholinerge Aktivität	Antipsychotika	Weitere Psychopharmaka und *Nicht-Psychopharmaka
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clozapin</li> <li>■ Promethazin</li> <li>■ Thioridazin und andere Phenothiazine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Amitriptylin</li> <li>■ Dimenhydrinat**</li> <li>■ Diphenhydramin**</li> <li>■ Doxepin</li> <li>■ Hydroxyzin</li> <li>■ Trimipramin</li> </ul>
Gering bis nicht vorhanden	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aripiprazol</li> <li>■ Haloperidol</li> <li>■ Melperon</li> <li>■ Pipamperon</li> <li>■ Risperidon</li> <li>■ Ziprasidon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ *Biperiden</li> <li>■ *Oxybutynin</li> <li>■ *Pirenzepin</li> <li>■ *Scopolamin</li> <li>■ *Tolterodin</li> <li>■ Agomelatin</li> <li>■ Benzodiazepine</li> <li>■ Citalopram</li> <li>■ Duloxetin</li> <li>■ Lithium</li> <li>■ Mirtazapin</li> <li>■ Sertralin</li> <li>■ Venlafaxin</li> </ul>

\*\*Unter anderem als Hypnotika eingesetzt, primär aber als Nicht-Psychopharmaka (Antivertiginosum, Antiallergikum)

**Merke**

Besonders wichtig sind bei Lithium die Wechselwirkungen mit Diuretika, ACE-Hemmern, Sartanen und NSAR. Diese können eine verminderte renale Lithium-Clearance bewirken und dadurch zu einem erhöhten Lithium-Spiegel und gesteigerter Lithium-Toxizität führen.

**Antipsychotika**

*Pharmakodynamische Interaktionen* von Antipsychotika betreffen vor allem anticholinerge Effekte, Interaktionen am Dopamin-Rezeptor, hämatopoetische Wirkungen und QT-Zeit-Verlängerungen. In **Tabelle 13** werden die wichtigsten, potenziell riskanten pharmakodynamischen Interaktionen von Antipsychotika dargestellt. **Tabelle 14** zeigt Antipsychotika und andere Medikamente mit deutlich anticholinerger Wirkung sowie solche ohne relevante anticholinerge Effekte. **Tabelle 15** teilt die Antipsychotika nach ihrem Risiko, Blutbildstörungen auszulösen, ein. In **Tabelle 16** werden Nicht-Psychopharmaka aufgeführt, die ein erhöhtes Potenzial für Blutbildstörungen besitzen [3, 7, 14, 20, 23, 26].

*Pharmakokinetische Interaktionen* können bei Antipsychotika in erster Linie bei der Metabolisierung über Cytochrom-P450-Enzyme auftreten. Resorption, Verteilung und Elimination sind nur gering betroffen. Bei den kinetischen Interaktionen der Antipsychotika sind vor allem drei CYP-Enzyme tangiert: 1A2, 2D6 und 3A4. Antipsychotika sind hierbei überwiegend als Substrate dieser Isoenzyme beteiligt; sie sind in der Regel keine Inhibitoren oder Induktoren, Ausnahmen sind Melperon und Perazin als moderate Inhibitoren. Besondere

klinische Relevanz können die pharmakokinetischen Interaktionen bei Clozapin und Quetiapin besitzen. Bei Clozapin, als relativ toxischer Substanz mit eng umgrenzter therapeutischer Breite, können bei Kombination mit dem Antidepressivum Fluvoxamin stark erhöhte Plasmaspiegel (Faktor 10 und mehr) auftreten. Auch mit dem Gyrasehemmer Ciprofloxazin wurden deutlich erhöhte Blutspiegel von Clozapin gemessen. Die Kombinationen sind zu meiden bzw. nur unter engmaschiger Kontrolle der Plasmaspiegel durchzuführen. Diese Empfehlung gilt auch für Olanzapin. Bei Rauchern (ab ca. 8 Zigaretten/Tag) kann es deutliche induktive Effekte geben, sodass keine therapeutisch ausreichenden Blutspiegel aufgebaut werden können bzw. entsprechend höher dosiert werden muss. Wichtig ist zu beachten, dass bei einem eventuellen Rauchstopp eine sogenannte De-Induktion stattfindet und nach einigen Tagen die Blutspiegel deutlich steigen, sodass die Dosis unbedingt nach unten korrigiert werden muss. Deutliche Relevanz besitzen pharmakoki-

netische Interaktionen bei Clozapin und Quetiapin. Bei Clozapin, als relativ toxischer Substanz mit eng umgrenzter therapeutischer Breite, können bei Kombination mit dem Antidepressivum Fluvoxamin stark erhöhte Plasmaspiegel (Faktor 10 und mehr) auftreten. Auch mit dem Gyrasehemmer Ciprofloxazin wurden deutlich erhöhte Blutspiegel von Clozapin gemessen. Die Kombinationen sind zu meiden bzw. nur unter engmaschiger Kontrolle der Plasmaspiegel durchzuführen. Diese Empfehlung gilt auch für Olanzapin. Bei Rauchern (ab ca. 8 Zigaretten/Tag) kann es deutliche induktive Effekte geben, sodass keine therapeutisch ausreichenden Blutspiegel aufgebaut werden können bzw. entsprechend höher dosiert werden muss. Wichtig ist zu beachten, dass bei einem eventuellen Rauchstopp eine sogenannte De-Induktion stattfindet und nach einigen Tagen die Blutspiegel deutlich steigen, sodass die Dosis unbedingt nach unten korrigiert werden muss. Deutliche Relevanz besitzen pharmakoki-

**Tab. 15.** Einteilung der Antipsychotika nach ihrem Risiko, Blutbildstörungen auszulösen [7, 12,14, 19]

Leukopenie- bzw. Agranulozytoserisiko	Antipsychotika
Ausgeprägt	Clozapin
Moderat	Trizyklische Phenothiazine, Olanzapin, Quetiapin
Gering	Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Melperon, Pipamperon, Risperidon, Ziprasidon

**Tab. 16.** Nicht-Psychopharmaka, die Blutbildstörungen auslösen können (Auswahl) [7, 14]

Arzneimittelgruppe	Substanzen
Analgetika, Antiphlogistika	Metamizol, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin
Antibiotika	Cotrimoxazol bzw. Trimethoprim, Gyrasehemmer, Metronidazol, Tetracycline
Antihypertonika	ACE-Hemmer, Betablocker, Calciumkanalblocker
Antimykotika	Amphotericin, Flucytosin, Fluconazol, Itraconazol, Terbinafin
Immunsuppressiva	Azathioprin, Ciclosporin
Thyreostatika	Carbimazol, Thiamazol
Zytostatika	Praktisch alle Substanzen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 17. Wichtige Interaktionen von Benzodiazepinen mit Empfehlungen zum klinischen Vorgehen

Wechselwirkung mit	Klinische Effekte	Empfehlungen
Clozapin	Blutdruckabfall, Schwindel bis hin zu Bewusstlosigkeit, Kollaps und Atem- bzw. Herzstillstand möglich	Benzodiazepine, insbesondere als „Bedarfsmedikation“, nur vorsichtig einsetzen. Bei bestehender Clozapin-Therapie sollte eine Benzodiazepin-Testdosis am Vormittag gegeben werden. Benzodiazepine bei der erstmaligen Gabe nicht am Abend und nie parenteral verabreichen. Bei einer bestehenden Benzodiazepin-Therapie sollte die initiale Clozapin-Dosis 12,5 mg nicht überschreiten.
Muskelrelaxanzen	Muskelrelaxierende Wirkung verstärkt, Sturzgefahr	Kombination meiden
Olanzapin	Sedierung, kardiorespiratorische Depression	Keine gemeinsame Gabe von Olanzapin i. m. und parenteralen Benzodiazepinen (zeitlicher Abstand sollte mindestens 1 h betragen)
Zentral dämpfende Pharmaka und Alkohol (Antidepressiva, Antihistaminika, Barbiturate, Hypnotika, Neuroleptika)	Verstärkte Sedierung/ZNS-Dämpfung, eingeschränkte Reaktionsfähigkeit und Fahrtüchtigkeit	Kombination meiden bzw. Dosis anpassen Kein Alkohol

netische Interaktionen auch bei Quetiapin, da diese Substanz zu > 90 % über CYP3A4 metabolisiert wird. Dies kann in der Therapie zur Folge haben, dass bei Gabe des Enzyminduktors Carbamazepin Patienten überhaupt keine klinisch ausreichenden Quetiapin-Plasmaspiegel aufbauen können [7, 14, 15, 22].

**Merke**

Bei der Überprüfung von Interaktionen unter Antipsychotika-Therapie ist ein strukturiertes Vorgehen mit vier wesentlichen Punkten zu empfehlen. Geachtet werden sollte auf:

- Substanzen mit anticholinergem Aktivität
- Arzneistoffe mit einem Risiko für QT-Zeit-Verlängerungen
- Substanzen mit gleichartigem Wirk- oder Nebenwirkungsprofil
- Pharmakokinetische Interaktionen
- Insbesondere bei Clozapin ist auf mögliche myelotoxische Effekte zu achten

**Tranquilizer**

Aufgrund der klinischen Bedeutung sollen aus dieser Gruppe hier nur Benzodiazepine und Pregabalin behandelt werden. Benzodiazepine besitzen ein relativ geringes Interaktionsrisiko. Bei den wenigen klinisch relevanten Interaktionen handelt es sich in erster Linie um pharmakodynamische Wechselwirkungen. Pharmakokinetische Interaktionen betreffen überwiegend nur sogenannte Triazol-Benzodiazepine (z. B. Alprazolam, Triazolam) und Diazepam, die als Substrate von Cytochrom-P450-Enzymen, vor allem CYP3A4 bzw. CYP2C, durch Inhibitoren dieser Isoenzyme in ihrem Abbau verzögert

Abkürzungsverzeichnis

CYP	Cytochrom P450
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
MAO	Monoaminoxidase
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring
TRD	Treatment-resistant depression
TZA	Trizyklische Antidepressiva
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

werden und dadurch eventuell erhöhte Plasmaspiegel aufweisen können. Die klinische Relevanz ist allerdings fraglich. Tabelle 17 enthält eine Auswahl an eventuell klinisch relevanten Wechselwirkungen von Benzodiazepinen sowie Empfehlungen zum klinischen Vorgehen [3, 14].

Pregabalin wird praktisch nicht metabolisiert, sondern unverändert über die Nieren ausgeschieden. Pharmakokinetische Wechselwirkungen, insbesondere über das CYP-Enzymsystem, sind deshalb nicht zu erwarten.

Generell ist bei dieser Substanz zu Vorsicht zu raten bei Kombination mit anderen zentral dämpfenden Pharmaka, da es potenziell zu verstärkter Benommenheit und Schläfrigkeit kommen kann.

**Interessenkonflikterklärung**

Keine Interessenkonflikte.

**Literatur**

1. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2019;00:1–21.
2. Bauer M, Severus E, Köhler S; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for biological treatment of unipolar depressive

- disorders. Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder – Update 2015. World J Biol Psychiatry 2015;16:76–95.
3. Benkert O, Hippus H (Hrsg.). Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 12. Auflage. Heidelberg: Springer, 2019.
  4. DGBS, DGPPN (Hrsg.). S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion, 2019.
  5. DGPPN (Hrsg.). S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Berlin: Springer, 2019.
  6. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, et al. (Hrsg.). S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung. 2. Auflage, 2015.
  7. Dietmaier O, Schüpbach D. Psychopharmaka in der Apotheke. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2018.
  8. Haussmann R, Lewitzka U, Severus E, Bauer M. Sachgerechte Behandlung affektiver Störungen mit Lithium. Nervenarzt 2017; 88:1323–34.
  9. Haussmann R, Mudra T, Sauer C, et al. Analyse zu Risikofaktoren, Ätiologie und Behandlungsstandard der Lithiumintoxikation. Nervenarzt 2020;91:57–63.
  10. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology. Update 2017. Pharmacopsychiatry 2018;51:9–62.
  11. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. Dtsch Arztebl Int 2010;107:543–51.
  12. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin case-control surveillance study. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:219–27.
  13. Konrad T, Theis C, Sonnenschein S, et al. Verlängerung der QT-Zeit durch Arzneimittel. Arzneimitteltherapie 2015;33:91–5.
  14. Laux G, Dietmaier O. Praktische Psychopharmakotherapie. 7. Auflage. München: Elsevier, 2020.
  15. mediQ-Datenbank, www.mediq.ch (Zugriff am 01.08.2020).
  16. Meid AD, von Medem A, Heider D, et al. Investigating the additive interaction of QT-prolonging drugs in older people using claims data. Drug Saf 2017;40:133–44.
  17. Meijer WEE, Heerdink ER, Nolen WA, et al. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. Arch Intern Med 2004;164:2367–70.
  18. Messer T, Schmauss M. Polypharmazie in der Behandlung der Schizophrenie. Psychopharmakotherapie 2014;21:251–60.
  19. Myles N, Myles H, Xia S, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. Acta Psychiatr Scand 2018;138:101–9.
  20. Petri H. Interaktionen von Psychopharmaka. Klinikarzt 2020;49:57–63.
  21. Petzold J, Bauer M, Severus E. Update – Lithium in der Phasenprophylaxe Bipolarer Störungen. Fortschr Neurol Psychiatr 2018;86:745–53.
  22. PSIAC-Datenbank, www.psiac.de (Zugriff am 27.07.2020).
  23. Schüpbach D, Dietmaier O. Psychopharmaka in der Hausarztpraxis. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2020 (im Druck).
  24. Strubel T, Birkhofer A, Mößner G, et al. Blutungsrisiko unter SSRI-Behandlung. Nervenarzt 2010;81:549–55.
  25. Voigt N, Ort K, Sossalla S. Arzneimittelinteraktionen, die man kennen muss. Dtsch Med Wochenschr 2019;144:264–75.
  26. Welsh TJ, van der Wardt V, Ojo G, et al. Anticholinergic drug burden tools/scales and adverse outcomes in different clinical settings: a systematic review of reviews. Drugs Aging 2018;35:523–38.
  27. Wenzel-Seifert K, Ostermeier CP, Ben Omar N, et al. Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Psychopharmaka. Psychopharmakotherapie 2013;20:148–57.



## ZNS aktuell

Jetzt kostenlos anmelden und keine Ausgabe der Psychopharmakotherapie mehr verpassen!

### Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Die Psychopharmakotherapie liefert kompetente und praxisorientierte Informationen zum Einsatz von Psychopharmaka für Psychiater, Neurologen, Internisten, Allgemeinmediziner und alle Ärzte, die an Psychopharmaka interessiert sind.



Melden Sie sich kostenlos an unter [www.ppt-online.de](http://www.ppt-online.de)



Melden Sie sich an und Sie erhalten jede Ausgabe der Psychopharmakotherapie **per E-Mail** als PDF-Download nach Erscheinen des Heftes.