

Interaktionen

Linezolid und Antidepressiva

Bei gleichzeitiger Gabe des Oxazolidinon-Antibiotikums Linezolid und eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmers oder eines anderen Antidepressivums ist die Inzidenz des Serotonin-Syndroms nicht erhöht, so die Analyse der Daten aus 15 Phase-III- und -IV-Studien.

Das Oxazolidinon-Antibiotikum Linezolid (Zyvoxid®) ist ein schwacher, reversibler und nicht selektiv wirkender Hemmer der Monoaminoxidase, es hat damit ein Potenzial für Wechselwirkungen mit adrenerg und serotonerg wirkenden Substanzen. Monoaminoxidase-Hemmer vermindern den Metabolismus von Serotonin, Folge sind erhöhte Serotonin-Spiegel. Denkbar wäre, dass bei Kombination eines Monoaminoxidase-Hemmers mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder anderen Antidepressiva ein Serotonin-Syndrom auftritt.

In einer randomisierten, doppelblind durchgeführten Phase-I-Studie mit 18 gesunden Männern und Frauen ergab

sich kein Hinweis auf eine Wechselwirkung bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid und dem SSRI Paroxetin. In den anderen klinischen Phase-I- bis -III-Studien mit Linezolid trat ebenfalls kein Serotonin-Syndrom auf.

Nach der Markteinführung aber wurde über eine Reihe von Serotonin-Syndromen nach gleichzeitiger Gabe von Linezolid und SSRI sowie anderen Antidepressiva berichtet. Daher wurden die Daten von 15 Phase-III- und -IV-Studien auf eine potenzielle Interaktion zwischen dem Oxazolidinon und den Antidepressiva analysiert. In diesen Studien erhielten die Patienten Linezolid plus SSRI (n=117), Vergleichsantibiotikum plus SSRI (n=127), Linezo-

lid und ein tri-/tetrazyklisches oder ein anderes Antidepressivum (n=112) oder ein Vergleichsantibiotikum und ein tri-/tetrazyklisches oder anderes Antidepressivum (n=115). Die gleichzeitige Therapie dauerte in allen Fällen im Durchschnitt etwa 8,5 Tage.

Es ergab sich kein Hinweis auf eine erhöhte Häufigkeit eines Serotonin-Syndroms. Dennoch wird empfohlen, bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid und Antidepressiva auf ein mögliches Serotonin-Syndrom zu achten.

Quellen

Jungbluth GL, Mendelson MH. Absence of pharmacodynamic interaction between linezolid and paroxetine in healthy volunteers. 45th ICAAC, Washington, 16. bis 19. Dezember 2005.

Mendelson MH, et al. Evaluations of potential drug interactions of linezolid with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and other antidepressants: analysis of phase 3 and 4 clinical trials. 45th ICAAC, Washington, 16. bis 19. Dezember 2005.

sh

Depressionen im Alter

Bei Polypharmakotherapie auf Interaktionen achten

Depressionen älterer Menschen sind genauso behandlungsbedürftig und behandelbar wie Depressionen bei jüngeren Menschen. Da ältere Patienten aber häufig multimorbide sind und dementsprechend viele Medikamente einnehmen, ist verstärkt auf Interaktionen zu achten.

Eine depressive Symptomatik wird bei älteren Menschen häufig mit dem Altersprozess begründet und mit Einsamkeit und verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit erklärt. Erschwerend kommt hinzu, dass zwei Drittel der depressiven Patienten sich in der Praxis wegen *körperlicher Symptome* vorstellen und auch bei Nachfrage eine depressive Symptomatik verneinen. Aber auch bei älteren Menschen kann die Diagnose nach ICD-10 gestellt und in leichte und mittlere Depressionen differenziert werden: Danach besteht eine behandlungsbedürftige depressive Epi-

sode, wenn zwei der drei Hauptsymptome gedrückte Stimmung, Interesse- und Freudlosigkeit sowie Antriebsstörung und zusätzlich zwei bis vier andere Symptome wie Konzentration, vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, pessimistische Zukunftsperspektive, Selbstbeschädigung, Schlafstörung und Appetitlosigkeit zutreffen und seit mindestens zwei Wochen bestehen.

Bei älteren Menschen ist neben der Wahl der *richtigen Dosierung* – aufgrund des Alters können beispielweise Resorption sowie Leber- und Nierenfunktion eingeschränkt sein – auch auf das *Inter-*

aktionspotenzial zu achten, denn viele nehmen durchschnittlich vier bis sechs verschiedene Medikamente wegen unterschiedlicher Komorbiditäten ein. So traten etwa 45 % der von den psychiatrischen Kliniken im Rahmen des AM-SP-Projekts (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) gemeldeten schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Kombinationstherapien auf.

Ursache der Interaktionen können einerseits *pharmakodynamische Effekte* sein. So erhöht sich beispielsweise die Rate der Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt um 7,2 %, wenn selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Acetylsalicylsäure, sowie um 15,6 %, wenn SSRI und Antirheumatika zusammen eingenommen werden. Dieser Klasseneffekt der SSRI beruht darauf, dass auch der Serotonin-Gehalt in den Thrombozyten erniedrigt und damit deren Funktion beeinträchtigt wird. Darüber hinaus können pharmakokinetische Interaktionen, zum Beispiel beim Metabolismus, auftreten. Moderne Anti-

Tab. 1. Inhibitoreigenschaften neuerer Antidepressiva [nach C. Hiemke 2003]

INN	Inhibierte Enzyme
Citalopram Escitalopram	Keine klinisch relevante Inhibition
Sertralin	CYP2B6, 2C19, 2D6, UGT1A4
Venlafaxin	Nicht relevant
Reboxetin	Nicht relevant
Mirtazapin	Nicht relevant
Moclobemid	CYP1A2, 2C19, 2D6
Duloxetin	2D6 („moderat“)
Paroxetin	CYP2D6
Fluvoxamin	CYP1A2, 2C19
Fluoxetin	CYP2D6, 3A4, 2C19

depressiva wie der selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) Venlafaxin (Trevilor®) scheinen kein klinisch relevantes Interaktionspotenzial zu haben. Unter den neueren Antidepressiva gibt es aber starke Inhibitoren verschiedener Enzyme des *Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystems* (Tab. 1). Die SSRI Fluvoxamin, Paroxe-

tin und Fluoxetin sollten in der Gerontopsychiatrie nicht eingesetzt werden, da sie sehr starke Inhibitoren wichtiger CYP-Enzyme sind. Bei Fluoxetin sind wegen der langen Halbwertszeit auch nach Absetzen noch mehrere Wochen lang die Hemmeffekte nachweisbar. Bei gleichzeitiger Gabe beispielsweise von Duloxetin, das das Enzym CYP2D6 inhibiert, und den lipophilen Betablockern Metoprolol, Nebivolol, Propranolol, Carvedilol und Bisoprolol verdoppelt sich die Konzentration der Herzmedikamente und die Dosis muss angepasst werden.

Bei Medikamenten, die eine noch geringere therapeutische Breite haben, wie Lithiumsalze oder Antikoagulanzen, kann eine Erhöhung der Plasmakonzentration zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Johanniskrautextrakt (Hyperforin) ist dagegen ein umfassender Induktor des CYP-Enzymsystems und erniedrigt die Spiegel vieler wichtiger Medikamente, unter anderem auch

die des bei älteren Menschen häufig eingesetzten Phenprocoumons.

Auch das *Rauchen* hat einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Antidepressiva: Die freigesetzten Benzopyrene induzieren vor allem das Isoenzym CYP1A2, was relevant für Substanzen wie Duloxetin, Clozapin, Olanzapin und Theophyllin ist. Bei Rauch-Stopp kann es deshalb zu Nebenwirkungen kommen, da sich die Medikamenten-Spiegel erhöhen. Auch der Polymorphismus der CYP2D6-Gensequenz – 5 bis 10% der Bevölkerung sind so genannte schlechte Metabolisierer – kann für erhöhte Spiegel von Antidepressiva und damit einhergehenden Nebenwirkungen verantwortlich sein.

Quelle

Dr. Gerhard Roth, Ostfildern, Dr. Gabriel Eckermann, Kaufbeuren; Pressekonferenz „Depressionen – Neues Wissen für die Therapie“, veranstaltet von der Firma Wyeth-Pharma, Hamburg, 24. Februar 2006.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Major Depression

Duloxetin versus SSRI

Patienten mit Major Depression scheinen von einer Therapie mit Duloxetin mehr zu profitieren als von der Behandlung mit den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) Fluoxetin, Paroxetin und Escitalopram: Die Schwere der Erkrankung, gemessen mit der Hamilton-Depressions-Skala (HAMD-17) konnte entsprechend der Analyse gepoolter Studiendaten mit einer Duloxetin-Therapie deutlicher reduziert werden. Die Ergebnisse dieser Post-hoc-Analyse wurden auf einer Pressekonferenz der Firmen Lilly und Boehringer Ingelheim im Mai 2006 in Toronto vorgestellt.

Eine Major Depression kann sich sowohl in emotionalen als auch in physischen Symptomen wie Schmerzen äußern. Ursächlich für diese Symptome scheint eine Störung des Gleichgewichts der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin im limbischen System zu sein. Eine konsequente, möglichst früh einsetzende Therapie der Betroffenen ist erforderlich, um ihnen und ihrem sozialen Umfeld ein möglichst normales Leben zu ermöglichen und einer chronischen, therapieresistenten Erkrank-

ung vorzubeugen, aber auch um weiteren Risiken der Erkrankung, wie einem gesteigerten Selbstmordrisiko, zu begegnen. Therapieziel ist die *Remission*, die in Studien mit Antidepressiva allerdings nur von 25 bis 35% der Patienten erreicht wird. Wichtig ist, dass alle Symptome der Patienten bei der Therapie berücksichtigt werden, um diesem Therapieziel näher zu kommen und Rückfällen vorzubeugen. Möglicherweise bieten Antidepressiva, die die *beiden Neurotransmitter* Nor-

adrenalin und Serotonin beeinflussen (selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSNRI), hierbei durch ein anderes Wirkungsprofil einen Vorteil.

Dieser Frage wurde in einer Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten von sieben randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien nachgegangen (Tab. 1). In diesen Studien wurde die Wirksamkeit des SNRI Duloxetin (Cymbalta®) mit der der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

- Fluoxetin (zwei Studien),
- Paroxetin (vier Studien) und
- Escitalopram (eine Studie) verglichen.

Weiterhin wurden Placebo-kontrollierte Duloxetin-Studien berücksichtigt (Tab. 1), um zusätzlich Zusammenhänge zwischen Dosis und Wirkung beurteilen zu können.

Die eingeschlossenen Patienten litten an einer Major Depression entsprechend der DSM-IV-Kriterien (DSM-IV = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, revision IV) und wiesen bei

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

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