Bedenkliche Arzneimittelkombinationen bei geriatrischen Patienten

Walter Hewer, Rottweil, und Gabriel Eckermann, Kaufbeuren

Angesichts des regelhaften Zusammentreffens körperlicher Erkrankungen mit psychischen Störungen bei geriatrischen Patienten ergeben sich häufig Fragen, die die Kombination sowohl psychotroper Substanzen untereinander als auch eine Kombination dieser Substanzen mit Nicht-Psychopharmaka betreffen. Vor diesem Hintergrund werden in dieser Übersicht bedenkliche Arzneimittelkombinationen besprochen, die hinsichtlich Häufigkeit oder Schwere der assoziierten Risiken für die Psychopharmakotherapie in Klinik und Praxis relevant sind. Bedenkliche Kombinationseffekte resultieren einerseits aus einem Zusammentreffen unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die bereits bei Monotherapie auftreten können, andererseits aus unerwünschten Arzneimittelinteraktionen. Es werden ausgewählte Probleme besprochen, die sich bei der Kombination von Psychopharmaka untereinander sowie bei Kombination von Psychopharmaka mit häufig in der Allgemeinmedizin angewandten Arzneimitteln ergeben können, beispielsweise bei Kombination mit Antibiotika, Antidiabetika, antineoplastisch wirksamen Substanzen und Arzneimitteln, die für die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden. Abschließend wird auf prinzipielle Fragen, die sich in Verbindung mit Kombinationstherapien ergeben können, aus der Perspektive der praktischen Medizin eingegangen.

Schlüsselwörter: Gerontopsychiatrie, Polypharmazie, Altersdepression, Demenz, Delir

Psychopharmakotherapie 2011;18:10–7.

Aufgrund der demographischen Veränderungen in den westlichen Gesellschaften sind Ärzte aller Fachrichtungen in ihrer täglichen Praxis mit einer wachsenden Zahl von Menschen im höheren und hohen Lebensalter konfrontiert. Es ist hinlänglich bekannt, dass Menschen dieser Altersgruppe überwiegend an mehr als einer Erkrankung leiden, die Prävalenz der so genannten geriatrischen Syndrome (z. B. Immobilität, Malnutrition) mit dem Alter deutlich ansteigt und dass es vor allem alte Patienten sind, die aufgrund ihrer Multimorbidität eine Vielzahl von Arzneimitteln („Polypharmazie“) erhalten [3].

Wie epidemiologische Untersuchungen zeigen, sind unter Berücksichtigung aller Schweregrade 20 bis 25 % der über 65-Jährigen von psychischen Erkrankungen betroffen. Ebenso wie bei Jüngeren sind bei diesen Patienten Komorbiditäten zu beachten. Ein besonderer Stellenwert kommt dabei dem Zusammentreffen von Demenzerkrankungen, deren Häufigkeit etwa ab dem 65. Lebensjahr exponentiell zunimmt, mit anderen, häufig in früheren Lebensphasen bereits aufgetretenen psychischen Störungen zu [4].

Die meisten psychisch erkrankten älteren Menschen sind auch in ihrer körperlichen Gesundheit beeinträchtigt und überwiegend von mehreren somatischen Begleiterkrankungen betroffen [62]. Dies konnte im Einzelnen gezeigt werden für Patienten mit Demenz, Delir

und depressiven Erkrankungen [8, 19, 31, 54, 60].

Aufgrund der hier in aller Kürze referierten Erkenntnisse zur psychischen und somatischen Morbidität liegt es auf der Hand, dass psychotrope Arzneimittel im Alter nicht selten in Kombination verordnet werden und dass eine Komedikation mit Pharmaka, die zur Behandlung somatischer Leiden eingesetzt werden, eher die Regel denn die Ausnahme darstellt.

Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel der vorliegenden Übersicht, auf die Gefahren hinzuweisen, die sich aus bedenklichen Kombinationen von Arzneimitteln ergeben können. Da es sich hierbei um eine sehr weitgefaste Thematik handelt, kann diese nicht umfassend besprochen werden. Vielmehr wird die Materie anhand ausgewählter, klinisch besonders wichtiger Kombinationen exemplarisch erörtert.

Bedenkliche Pharmakotherapie bei älteren Patienten

Bei Patienten im höheren Lebensalter sind die altersassoziierten Veränderungen von Pharmakokinetik und -dynamik und das daraus resultierende generell erhöhte Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu beachten [61]. Die Beachtung der besonderen Aspekte der Arzneimittelthe-

Priv.-Doz. Dr. med. Walter Hewer, Gerontopsychiatrie, Vinzenz von Paul Hospital, Schwenninger Str. 55, 78628 Rottweil, E-Mail: w.hewer@VvPH.de
Dr. Gabriel Eckermann, Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Neurologie, Kemnather Str. 12, 87600 Kaufbeuren, E-Mail: Eckermann.bkh@t-online.de

rapie bei älteren Menschen ist deshalb so wichtig, weil viele Betroffene eine hohe Vulnerabilität für Komplikationen zeigen, und zwar sowohl als Folge ihrer meist multiplen Erkrankungen als auch im Rahmen einer Pharmakotherapie. Exemplarisch sei in diesem Zusammenhang auf die substanziiell erhöhte Rate an deliranten Zuständen und Sturzereignissen bei multimorbiden geriatrischen Patienten verwiesen. Beide Ereignisse treten unter Kombinations-therapien signifikant häufiger auf als unter Monotherapien [31, 43, 61]. Von ursächlicher Bedeutung sind bei Auftreten eines Delirs insbesondere Pharmaka mit anticholinergem Wirkung [23, 52], bei Sturzereignissen vor allem psychotrope Substanzen wie Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika und Hypnotika sowie kardiovaskulär wirksame Substanzen (z. B. Antihypertensiva, Nitrate, Antiarrhythmika) [10, 26, 43]. Es liegt auf der Hand, dass Kombinationen mit Pharmaka, die bei älteren Patienten bereits in Monotherapie als problematisch gelten, vermieden werden sollten. Aufstellungen von Wirkstoffen, die bei geriatrischen Patienten mit einem hohen Risiko unerwünschter Wirkungen verbunden sind, sind daher von Belang. Eine solche Aufstellung ist die sogenannte Beers-Liste (**Tab. 1**), die international den höchsten Bekanntheitsgrad erlangt hat [21, 63, 64]. Entsprechende Aufstellungen, die an den deutschen Arzneimittelmarkt angepasst sind, wurden ebenfalls publiziert [11, 65, 66]. Von den in diesen Listen genannten Pharmaka sind besonders diejenigen zu

Tab. 1. Problematische Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen bei älteren Patienten: Auswahl aus der revidierten Beers-Liste [21]

Lang wirksame Benzodiazepine: Flurazepam, Chlordiazepoxid
Kurz wirksame Benzodiazepine in höheren Dosen: Lorazepam (>3 mg/d), Oxazepam (>60 mg/d)
Trizyklische Antidepressiva: Amitriptylin, Doxepin
Antihistaminika: Diphenhydramin, Promethazin
Thioridazin
Fluoxetin
Barbiturate (außer Phenobarbital als Antikonvulsivum)

erwähnen, die aufgrund ihrer starken anticholinergen Wirkung bei Demenzkranken und Patienten mit MCI (Mild cognitive impairment) die Kognition verschlechtern und die Wirkung von Cholinesterasehemmern antagonisieren können (z. B. Amitriptylin, Promethazin) [32]. Bemerkenswert ist, dass auch Wirkstoffe, die in der täglichen Praxis nicht mit unerwünschten Wirkungen auf das cholinerge System in Verbindung gebracht werden (z. B. Furosemid, Theophyllin), eine klinisch relevante anticholinerge Wirkung haben können. Die in einigen Punkten diskussionswürdige **Tabelle 2** listet entsprechende Beispiele auf.

Bedenkliche Arzneimittelkombinationen

Arzneimittelkombinationen sind dann als „bedenklich“ anzusehen, wenn ein relevantes Interaktionspotenzial besteht, aus dem unerwünschte Arzneimittelwirkungen resultieren können. Dabei werden grundsätzlich pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen unterschieden.

Pharmakodynamische Interaktionen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen können entstehen, wenn zwei oder mehr Substanzen am gleichen Rezeptor wirksam sind oder wenn sie in miteinander verbundene oder rückgekoppelte Rezeptorsysteme oder Regelkreise eingreifen. Beispielsweise können sich bei einem Patienten die anticholinergen Wirkungen von Amitriptylin und Olanzapin zu einem unerwünschten Ereignis aufsummieren, nämlich zu einer schweren Miktionsstörung, während diese unerwünschte Wirkung unter den jeweiligen Monotherapien bei diesem Patienten nicht auftraten. Ein weiteres Beispiel für eine pharmakodynamische Wechselwirkung ist die wechselseitige Verstärkung kardialer Nebenwirkungen bei der Kombination von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) mit Cholinesterasehemmern, die zu einer Bradykardie führen können [49, 56].

Tab. 2. Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen mit klinisch relevanten anticholinergen Wirkungen (in verkürzter Form übernommen aus [1]). Die in Tab. 1 genannten anticholinergen Substanzen sind nicht noch einmal genannt.

Antihistaminika
Belladonna-Alkaloide und Spasmolytika (z. B. Oxybutynin)
Benzodiazepine (z. B. Alprazolam)
Codein
Colchicin
Digoxin
Furosemid
Maprotilin
Neuroleptika (z. B. Levomepromazin)
Theophyllin
Trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Opipramol, Trimipramin)
Zentral wirksame Anticholinergika (z. B. Trihexyphenidyl)

Pharmakokinetische Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen entstehen, wenn eine Substanz die Resorption, die Verteilung in den Kompartimenten, den Metabolismus oder die Exkretion einer anderen Substanz so beeinflusst, dass deren Plasmaspiegel erhöht oder vermindert wird. Dies bedeutet, dass bei den jeweils beteiligten Wirkstoffen zwar übliche Dosierungen eingesetzt werden, dass sich aber die Plasmakonzentrationen und damit die *effektiven Konzentrationen am Wirkort* in klinisch bedeutsamer oder gar gefährlicher Weise verändern können, und zwar sowohl bis hin zur Intoxikation (bei erhöhten Konzentrationen) als auch bis zur Unwirksamkeit (bei erniedrigten Konzentrationen). Die wichtigsten pharmakokinetischen Wechselwirkungen finden auf der Ebene der *Metabolisierung* statt. Dabei spielen das Cytochrom-P450-System, und hier vor allem die hepatischen Enzyme, aber auch arzneistoffmetabolisierende Enzyme in der Darmmukosa eine zentrale Rolle. Mit einigen Informationen über die Auswirkungen von Arzneistoffen auf dieses System beziehungsweise die Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyme lassen sich viele alltagsrelevante Wechselwirkungen zumindest teilweise vorab abschätzen.

Ein potenziell sehr gefährlicher Inhibitionseffekt ist beispielsweise bei Kombinationen mit *Fluoxetin* zu beobachten: Fluoxetin ist ein potenter Inhibitor mehrerer Abbaurouten des Cytochrom-P450-Systems (z.B. CYP2D6, CYP3A4 und CYP2C19). Zusätzlich und gleichsam „erschwerend“ kommt die lange Halbwertszeit von Fluoxetin von circa 15 Tagen (zusammen mit dem pharmakologisch aktiven Metaboliten Norfluoxetin) hinzu. Dies kann zu einer wochenlangen Hemmung der betroffenen Abbaurouten führen – mit der Folge, dass die Elimination vieler Wirkstoffe (z. B. trizyklische Antidepressiva, Carbamazepin) auch noch nach Absetzen von Fluoxetin erheblich beeinträchtigt ist. Es resultieren überhöhte, eventuell toxische Spiegel der Begleitmedikation, sowohl von Wirkstoffen aus dem psychiatrischen als auch aus dem internistischen Bereich [50].

Ebenso sind pharmakokinetische Wechselwirkungen an der *Niere* zu beachten. So ist insbesondere im Alter regelhaft mit erhöhten oder toxischen *Lithiumspiegeln* zu rechnen, wenn zusätzlich zu einer Therapie mit Lithium nichtsteroidale Antirheumatika verordnet werden und die Lithiumdosis nicht angepasst wird. Durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese werden nicht nur Schmerzen und Entzündungen, sondern auch die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate reduziert. Dies führt bei Kombination mit Lithiumsalzen zu einem meist erheblichen Anstieg der Lithiumspiegel, was aufgrund der sehr geringen therapeutischen Breite von Lithium erhebliche Folgen nach sich ziehen kann [44].

Interaktionen von Psychopharmaka untereinander und mit Nicht-Psychopharmaka

Es ist nicht möglich, die Vielzahl potenziell bedenklicher Kombinationen in diesem Beitrag auch nur anzudeuten; daher sei bereits an dieser Stelle auf entsprechende Lehrbücher verwiesen [5, 36, 38, 67]. Aus demselben Grund wird in dieser Arbeit nur exemplarisch auf

Tab. 3. Kernsymptome des Serotonin-Syndroms [30]

Mentale Symptome	Agitiertheit, Bewusstseinstörung, Koma, Hypomanie, Verwirrtheit, Halluzinationen, Mutismus
Störungen des autonomen Nervensystems	Durchfall, Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Tachykardie, Blutdruckschwankungen, Mydriasis, Erbrechen
Neuromuskuläre Symptome	Klonus, Myoklonus, Muskeltonuserhöhung, Reflexsteigerung, Tremor, Rhabdomyolyse, Koordinationsstörungen, Ataxie, Nystagmus

einige wichtige Interaktionen eingegangen. Die Auswahl der nachfolgend besprochenen Kombinationen ergibt sich aus der Häufigkeit der Anwendung der entsprechenden Wirkstoffe sowie ihrem Interaktionspotenzial.

Die Einstufung einer Kombination als „bedenklich“ bedeutet nicht, dass sie generell kontraindiziert wäre, sondern vielmehr, dass im Einzelfall zu prüfen ist, ob und unter welchen Voraussetzungen die entsprechenden Pharmaka kombiniert angewendet werden dürfen.

Serotonin-Syndrom

In den letzten Jahren hat das Serotonin-Syndrom eine verstärkte Aufmerksamkeit erfahren. Dieses Zustandsbild wird durch eine *überstarke serotonerge Stimulation* ausgelöst. Der Schweregrad variiert zwischen leichten Symptomen, etwa im Sinne eines verstärkten Tremors, begleitet von Myoklonien

bis hin zu akut lebensbedrohlichen Situationen, die mit Störungen der Vitalfunktionen (Herz/Kreislauf und die Bewusstseinslage betreffend) und massiver vegetativer Dysregulation einhergehen (**Tab. 3**) [7].

Obwohl das Serotonin-Syndrom auch unter Monotherapie (z. B. mit einem SSRI) auftreten kann, sind ursächlich vor allem *Kombinationen* serotonerger Pharmaka von Belang. Zu beachten ist, dass auch eine Reihe von nicht primär psychotropen Pharmaka (mit)verursachend sein können; hier sind unter anderem Opioide (z. B. Tramadol, Fentanyl), Serotonin(5-HT)_{1B/1D}-Agonisten (Triptane) und 5-HT₃-Antagonisten (z. B. Ondansetron) zu nennen. Ein Serotonin-Syndrom kann aber auch bei der klinisch in vielen Fällen durchaus sinnvollen Kombination eines serotonergen Antidepressivums, beispielsweise eines SSRI oder eines selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnah-

Kasuistik 1: Serotonin-Syndrom unter Medikation mit Lithium, Citalopram, Mirtazapin, Carbamazepin und Perazin

Anamnese
75-jährige Patientin mit langjähriger schizoaffektiver Störung, mit 63 Jahren multiple Hirnabszesse nach eitriger Mastoiditis, seitdem Einnahme von Carbamazepin.
Aktuell: seit wenigen Tagen zunehmender Tremor, Gangunsicherheit, massive Unruhe, keine Besserung nach zweitägiger Pause von Carbamazepin und Perazin
Medikation bei stationärer Aufnahme: Lithiumcarbonat 300 mg/Tag, Citalopram 20 mg/Tag, Mirtazapin 45 mg/Tag, Carbamazepin 400 mg/Tag
Befunde
Hypovigilante, komplett desorientierte Patientin, inkohärentes Denken, keine Kommunikation möglich, bizarres Verhalten, ausgeprägter grobschlägiger Tremor, rotatorischer Nystagmus
Routinelabor: Leukozyten 19 000 / μ l, Creatinkinase 1 148 I.E./l
Medikamentenspiegel: Lithium 0,64 mmol/l, Carbamazepin 2,8 mg/l
Kraniale Computertomographie (cCT): Liquor ohne wegweisende Auffälligkeiten (Tau-Protein und Beta-amyloid vereinbar mit Alzheimer-Demenz)
EEG: mittelschwere Allgemeinveränderung
Therapie und Verlauf
Citalopram ausgeschlichen, Lithiumcarbonat und Mirtazapin reduziert, Carbamazepin angepasst
Remission oben genannter Symptomatik innerhalb von zwei Wochen
Entlassung in euthymem, kognitiv leicht beeinträchtigtem Zustand
Entlassmedikation: Lithiumcarbonat 1 800 mg/Woche, Carbamazepin 600 mg/Tag, Mirtazapin 15 mg/Tag

mehemmers (SSNRI), mit Lithium auf-treten (**Kasuistik 1**) [7].

Ein vital bedrohliches Serotonin-Syn-drom kann sich insbesondere dann entwickeln, wenn – unter Nichtbe-achtung entsprechender Kontrain-dikationen – serotonerge Pharmaka (vor allem SSRI, Clomipramin) mit *Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern* kombiniert werden.

Die Latenzphase zwischen der Gabe oder der Dosiserhöhung der genann-ten Pharmaka und dem Auftreten eines Serotonin-Syndroms ist im Allgemeinen kurz (Stunden bis wenige Tage). Das Ri-siko ist am höchsten bei Kombination mit dem irreversiblen und nichtselek-tiven MAO-Hemmer Tranylcypromin, besteht grundsätzlich aber auch bei Ga-be des reversiblen und selektiven MAO-Hemmers Moclobemid. Es ist zu beach-ten, dass sich das Serotonin-Syndrom unter Umständen erst nach Absetzen einer der auslösenden Substanzen ent-wickeln kann, da die biologischen Wir-kungen bei einem Teil der betreffenden Pharmaka erst nach Tagen bis Wochen abgeklungen sind (z. B. bei Fluoxetin erst nach ungefähr fünf Wochen).

Prophylaxe. Durch strikte Beachtung der bei Einnahme von MAO-Hem-mern verbotenen Kombination mit serotonergen Pharmaka (unter anderem SSRI, Clomipramin, Duloxetin, Ven-lafaxin, Milnacipran, L-Tryptophan) einschließlich Einhalten der substanz-spezifischen Karenzzeiten sowie durch Vermeiden anderer gefährlicher Kom-binationen (z. B. von Clomipramin mit einem SSRI) können schwere Verlaufs-formen des Serotonin-Syndroms mit hoher Wahrscheinlichkeit vermieden werden. Da eine detaillierte Wiederga-be der einschlägigen Empfehlungen an dieser Stelle nicht möglich ist, sei auf die Fachinformationen der betreffenden Arzneimittel verwiesen.

Interaktionen mit Antibiotika und Antimykotika

Antibiotika und Antimykotika sind häufige Komedikationen, gerade auch im Alter. Dabei ist eine Vielzahl mög-licher pharmakokinetischer Wechsel-wirkungen zu bedenken.

Es sei darauf hingewiesen, dass durch Antibiotika Störungen bei der intesti-nalen Resorption von Wirkstoffen auf-treten können, die zu geringeren Spie-geln der entsprechenden Wirkstoffe föhren. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn Breitspektrum-Antibioti-ka durch *Schädigung der Darmflora* in den enterohepatischen Kreislauf anderer Substanzen eingreifen. Mit der Galle in den Darm ausgeschiedene Glucuronide können dann nicht durch Bakterien der Darmflora gespalten werden, mit der Folge, dass die Wirkstoffe nicht wieder resorbiert werden können [45].

Besonders sind pharmakokinetische Wechselwirkungen zu beachten, die durch das Cytochrom-P450-System verursacht werden. So ist der *Gyrasehem-mer* Ciprofloxacin ein sehr starker In-hibitor des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP1A2 (und auch CYP3A4). Wird Ciprofloxacin zusätzlich zu Clozapin, Agomelatin, Duloxetin oder Ropinirol verordnet, kann dies zu einem Anstieg der Plasmaspiegel der betroffenen Sub-stanzen in einen sehr hohen, eventuell sogar toxischen Konzentrationsbereich föhren. Eine Komedikation mit Cipro-floxacin sollte daher bei Patienten, die Substanzen einnehmen, die relevant über CYP1A2 abgebaut werden, ver-mieden werden. Auch der Gyrasehem-mer Enoxacin ist ein Inhibitor des CYP1A2 [5]. Die *Makrolide* Clarithromycin und Erythromycin sind starke Inhibitoren von CYP3A4, sie sind da-her beispielsweise bei einer bestehen-

den Behandlung mit Quetiapin kontra-indiziert. Eine Nichtbeachtung dieser Kontraindikation resultiert in erhöhten Quetiapin-Spiegeln (**Kasuistik 2**) [18]. Auch *Antimykotika* wie Terbinafin (CYP2D6), Ketoconazol und Itracon-azol (jeweils CYP3A4) sind starke In-hibitoren der genannten Leberenzyme. Dies ist bei der Kombination mit Sub-stanzen, die über CYP2D6 und CYP-3A4 abgebaut werden, unbedingt zu be-rücksichtigen [5, 18].

Interaktionen mit Diuretika

Lithiumintoxikation. Besondere Vor-sicht ist geboten bei einer Kombina-tion von Lithiumsalzen mit Diuretika. Infolge der durch Diuretika induzierten *Natriuresis* kann es bei dieser Kombi-nation durch eine *Verminderung der Lithiumclearance* zu einer vital bedroh-lichen Lithiumintoxikation kommen. In Lehrbüchern wird zwar darauf hinge-wiesen, dass dieses Risiko insbesonde-re bei einer Komedikation von Lithium-salzen mit Thiaziden zu bedenken ist; es wird daher empfohlen, bei Bedarf eine diuretische Behandlung Schleifendi-uretika einzusetzen [44]. Jedoch können auch unter Schleifendiuretika Lithium-intoxikationen auftreten: dies ist vor allem dann zu beobachten, wenn es in-folge einer intensiven Flüssigkeits-Aus-schwemmung zu einer relevanten Ver-minderung des Extrazellulärvolumens kommt [33].

Als Konsequenz ergibt sich, dass bei einer Komedikation von Lithium und

Kasuistik 2: Unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Kombination von Clarithromycin und Quetiapin

Anamnese und Verlauf

80-jähriger Patient mit wahnhaft depressivem Syndrom bei beginnender Demenz
Psychotrope Medikation: Quetiapin 200 mg/Tag, Mirtazapin 45 mg/Tag, Lorazepam 0,5 mg/Tag

Tag 1: zusätzliche Verordnung von 2 x 500 mg Clarithromycin wegen eines fieberhaften bronchopulmo-nalen Infekts

Tag 4: stationäre Aufnahme in der Gerontopsychiatrie bei verschlechtertem Allgemeinzustand mit deutlicher Gangunsicherheit. Absetzen von Clarithromycin wegen Verdacht auf pharmakokinetische Interaktion mit Quetiapin.

Blutspiegel von Quetiapin (unter fortgeführter Dosis von 200 mg/Tag):

Tag 5: 574 µg/l

Tag 6: 700 µg/l

Tag 10: 165 µg/l

Beurteilung

Unter Komedikation mit Clarithromycin signifikanter Anstieg des Quetiapin-Spiegels, bedingt durch Abbau-hemmung infolge Inhibition von Cytochrom-P450-3A4. Klinisch Symptome einer Überdosierung.

Diuretika (insbesondere bei Thiaziden) besondere Vorsicht geboten ist. Dies gilt umso mehr, wenn außerdem noch andere Pharmaka eingenommen werden, unter denen es zu einer pharmakokinetischen Interaktion mit Lithium wie einer Verminderung der Lithiumclearance kommen kann. Als Beispiel hierfür sind insbesondere Angiotensin-Konversionsenzymhemmer (ACE-Hemmer) und nichtsteroidale Antirheumatika zu nennen [24].

Hyponatriämie. Eine nicht ganz seltene Nebenwirkung verschiedener psychotrop wirksamer Arzneistoffe ist eine Hyponatriämie, die auch bei Anwendung in Monotherapie beobachtet wird, beispielsweise unter Therapie mit Carbamazepin und Oxcarbazepin, Antidepressiva (vorwiegend mit serotonerger Angriffspunkt) sowie seltener unter Antipsychotika. Pathogenetisch ist hierbei das *Syndrom einer inadäquaten ADH-Sekretion* (SIADH, ADH: anti-diuretisches Hormon) zu berücksichtigen, bei dem es durch die genannten Wirkstoffe zu einer vermehrten Ausschüttung des anti-diuretischen Hormons kommt [55]. Eine wichtige pharmakodynamische Interaktion ergibt sich daher mit Diuretika, die ebenfalls bereits in Monotherapie nicht ganz selten die Ursache für eine Hyponatriämie sind [20]. Dabei ist zu beachten, dass alte Menschen aufgrund einer verminderten Rückresorption von Natrium im distalen Tubulus sowie altersassoziierter Begleiterkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz) in erhöhtem Maße zu Hyponatriämien neigen [28, 61].

Da selbst ausgeprägte Hyponatriämien (< 125 mmol/l) oligo- oder gar asymptomatisch verlaufen können und sich andererseits potenziell lebensbedrohliche zentralnervöse Störungen relativ akut entwickeln können, ist es unabdingbar, bei entsprechender Symptomatik mit Bewusstseinstörung bis hin zum Koma, deliranten Bildern, Kopfschmerzen, Erbrechen und Krampfanfällen eine Elektrolytbestimmung vorzunehmen.

Eine Kontrolle der Elektrolytwerte sollte darüber hinaus *regelmäßig* bei asymptomatischen Patienten erfolgen, wenn sie mit einer entsprechenden

Wirkstoffkombination (z. B. SSRI und Thiazid) behandelt werden. Zu berücksichtigen sind in diesem Zusammenhang besonders die häufig verordneten Kombinationspräparate zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen, die neben einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten ein Thiazid (meist Hydrochlorothiazid) enthalten.

Hypokaliämie. Als eine verbreitete Begleiterscheinung der Therapie mit gängigen Diuretika (Thiazide, Schleifen-diuretika) sollte die Hypokaliämie vor allem wegen einer *Verlängerung der QT-Dauer* erwähnt werden: bei Anwendung der zahlreichen psychotropen Pharmaka, die entsprechende Effekte auf die myokardiale Repolarisation haben (z. B. Antipsychotika, trizyklische Antidepressiva, Lithium), sind unerwünschte synergistische Wirkungen einer gleichzeitig stattfindenden diuretischen Behandlung, also eine pharmakodynamische Interaktion, zu beachten, und zwar auch dann, wenn die Erniedrigung des Serum-Kaliums nur leichtgradig oder gar grenzwertig ist [27, 58].

Eine durch Diuretika verursachte Hypokaliämie wird häufig auch von einem *Magnesiummangel* begleitet, der mit gleichartigen Effekten auf die myokardiale Repolarisation einhergeht [27]. Es sei daran erinnert, dass Kalium und Magnesium überwiegend intrazellulär gespeichert sind und somit die Serumkonzentration nur bedingt eine Aussage zum Gesamtkörpergehalt dieser Elektrolyte trifft [58].

Hypotonie. Hypotone Reaktionen, verbunden mit dem Risiko von Kollapszuständen und Stürzen, sind bei alten Menschen, die aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen wie Herzinsuffizienz oder Bluthochdruck medikamentös behandelt werden, häufige Ereignisse [2, 12]. Besondere Bedeutung kommt der *orthostatischen Hypotonie* zu, die besonders dann auftritt, wenn es etwa unter diuretischer Therapie zu einem Volumenmangel gekommen ist. Sie ist eine nicht seltene Begleiterscheinung der Anwendung von *Diuretika* bei älteren Menschen [2].

Es ist plausibel, dass unter Psychopharmaka, die eine relevante *Alpha-Rezeptoren-blockierende Wirkung* haben (z. B. Quetiapin, Risperidon, Clozapin, trizyklische Antidepressiva und Antipsychotika, Mirtazapin) ein erhöhtes Risiko einer klinisch relevanten Hypotonie besteht, wenn es gleichzeitig durch Diuretika zu einer Volumen-depletion gekommen ist. Es sollte zur Kenntnis genommen werden, dass auch unter Nicht-Trizyklika (z. B. SSRI, Venlafaxin, Trazodon, Tranylcypromin), vor allem in Orthostase, klinisch relevante Hypotonien auftreten können [13, 48].

Interaktionen mit Antidiabetika

Die metabolischen Wirkungen von Psychopharmaka mit ihren Konsequenzen für die Energiebilanz und das Körpergewicht waren in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Diskussionen [29]. Es liegt auf der Hand, dass pharmakogene Effekte auf die Stoffwechselkontrolle bei älteren Diabetikern sorgfältig beachtet werden müssen. Hierzu gehört etwa eine *Gewichtszunahme*, die unter der Mehrzahl der Antipsychotika und Antidepressiva auftreten kann. Anders als bei den meisten jüngeren Patienten ist eine Gewichtszunahme bei den häufig durch Malnutrition gefährdeten geriatrischen Patienten jedoch häufig sogar willkommen [46]. Umgekehrt müssen aber auch *anorexigene Effekte* bestimmter Substanzen (vor allem SSRI) bedacht werden [17].

Daneben sind Einflüsse von Psychopharmaka auf die *Insulinsensitivität* zu bedenken, die unter bestimmten Wirkstoffen abnehmen (z. B. Olanzapin) oder zunehmen (z. B. SSRI) kann [15, 47]. Entsprechend muss bei Therapie mit solchen Pharmaka mit der Möglichkeit einer Hyper- oder Hypoglykämie gerechnet werden. Blutzuckerentgleisungen in beide Richtungen können im Einzelfall ein vital bedrohliches Ausmaß annehmen [15, 40, 68].

Interaktionen mit gerinnungshemmenden Pharmaka

In den vergangenen Jahren wurde in zahlreichen Publikationen auf ein erhöhtes *Blutungsrisiko* unter Anti-

depressiva, insbesondere unter SSRI, hingewiesen [41]. Berichtet wurde vor allem über eine Häufung gastrointestinaler Blutungen, weiterhin über Hautblutungen, etwa im Sinne einer Purpura oder von Ekchymosen. Ein gehäuftes Auftreten intrakranieller Blutungen ist hingegen nicht nachgewiesen [57].

Das erhöhte Blutungsrisiko unter serotonergen Pharmaka wird dadurch begründet, dass Serotonin eine wichtige physiologische Bedeutung für die *Thrombozytenfunktion* hat. Antidepressiva, die die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, haben diesen Effekt auch an der Thrombozytenmembran, was zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation führt. Es ist daher plausibel, dass ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der serotonergen Wirkung von Antidepressiva einerseits (**Tab. 4**) und dem Blutungsrisiko andererseits nachgewiesen werden konnte [42]. Bei einer Kombination dieser Pharmaka mit Nicht-Psychopharmaka ist es daher naheliegend, dass pharmakodynamische Interaktionen im Sinne eines erhöhten Blutungsrisikos bedacht werden müssen. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist mit einer entsprechenden Interaktion bei Kombination serotonerger Psychopharmaka mit nichtsteroidalen Antirheumatika und Thrombozytenfunktionshemmern zu rechnen [14, 59]. Ob die Risiken nur bei Komedikation mit Acetylsalicylsäure anzunehmen sind, oder ob sie auch für andere Thrombozytenfunktionshemmer (z. B. Clopidogrel, Abciximab, Dipyridamol) zu unterstellen sind, muss gegenwärtig offen bleiben.

Was die Kombination von Psychopharmaka mit oralen Antikoagulanzen, und hier insbesondere den *Vitamin-K-Antagonisten* (in Deutschland üblicherweise Phenprocoumon) betrifft, sind zunächst einmal *pharmakokinetische* Interaktionen zu bedenken, zum Beispiel zwischen Phenprocoumon und Trizyklika, Fluoxetin oder Johanniskraut [38, 53].

Eine *pharmakodynamisch* erklärbare Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung durch Pharmaka, die die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, wird

in der Literatur für eher unwahrscheinlich gehalten, da unter oraler Antikoagulation bereits eine Art „Deckeneffekt“ erreicht sei [57]. Diese Ansicht ist aus Sicht der Verfasser zu hinterfragen, da Substanzen, die die Thrombozytenfunktion hemmen, und solche, die primär über eine Synthesehemmung bestimmter Gerinnungsfaktoren wirken, in unterschiedliche Mechanismen im komplexen System der Blutgerinnung eingreifen. Es ist auch zu berücksichtigen, dass umfangreiche Daten aus der kardiovaskulären Medizin vorliegen, die zeigen, dass bei Kombination von Acetylsalicylsäure mit oralen Antikoagulanzen erhöhte Blutungsrisiken bestehen [22]. Insofern erscheint es angemessen, zum Beispiel in der Roten Liste® 2010 bei allen SSRI die Komedikation mit oralen Antikoagulanzen als Anwendungsbeschränkung zu nennen.

Für die praktische Pharmakotherapie wurde die Empfehlung formuliert, bei Patienten, die gerinnungshemmende Pharmaka erhalten, nach Möglichkeit Psychopharmaka zu bevorzugen, die einen nicht-serotonergen Angriffspunkt haben [57]. Bei den differenzialtherapeutischen Überlegungen ist auch zu berücksichtigen, dass der Grad der Gerinnungshemmung durch orale Antikoagulanzen leicht über den *INR-Wert* (International normalized ratio) ermittelt werden kann, während Verfahren, die den Grad der Thrombozytenfunktionshemmung oder die Intensität der Wirkung niedermolekularer Heparine abbilden, für die Routineanwendung nicht zur Verfügung stehen.

Interaktionen mit Urologika

Problematisch können sich bei der Therapie urologischer Erkrankungen vor allem die anticholinergen Effekte von Pharmaka, die zur Behandlung der Reizblase oder der Dranginkontinenz eingesetzt werden, auswirken. Aus gerontopsychiatrischer Sicht sind bei diesen Pharmaka in erster Linie unerwünschte Auswirkungen auf die Kognition (z. B. Antagonisierung der Wirkung von Antidementiva) bis hin zur Manifestation deliranter Syndrome zu beachten [61].

Tab. 4. Einteilung von Antidepressiva nach dem Grad der Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme [42]

Starke Hemmung	Clomipramin, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin
Mittelstarke Hemmung	Amitriptylin, Citalopram, Fluvoxamin, Imipramin, Venlafaxin
Schwache Hemmung	Bupropion, Desipramin, Doxepin, Maprotilin, Mianserin, Mirtazapin, Moclobemid, Nortriptylin, Trazodon

Eine Substanz wie Trosipium, die die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreiten soll, gilt in diesem Zusammenhang als vorteilhaft [39]. Nach aktuellen Leitlinien können auch neuere Substanzen mit einem selektiven Rezeptorbindungsprofil wie Darifenacin oder Solifenacin für eine Therapie in Betracht gezogen werden [39].

Bei dem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetine, der auch für eine urologische Indikation zugelassen ist, sind insbesondere potenziell gefährliche Interaktionen mit irreversiblen MAO-Hemmern (Serotonin-Syndrom) zu beachten.

Interaktionen mit Analgetika

Eine wirksame analgetische Therapie ist in vielen Fällen ein wesentlicher Baustein in einem (geronto)psychiatrischen Gesamtbehandlungskonzept. Andererseits dürfen unerwünschte Wirkungen nicht außer Acht gelassen werden.

Bei Therapie mit zentral wirksamen Analgetika treten *sedierende und delirogene Wirkungen* auf; diese sind besonders bei Komedikation mit Psychopharmaka, die ähnliche Wirkungen haben können (z. B. Benzodiazepine, Antidepressiva und Antipsychotika mit anticholinergen Begleitwirkungen), zu bedenken.

Bei Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika ist neben unerwünschten Wirkungen im Bereich von Gastrointestinaltrakt, Niere und Herz-/Kreislaufsystem vor allem deren potenziell *delirogene Wirkung* zu beachten [23, 31]. Aus gerontopharmakologischer Sicht gelten Paracetamol, Metamizol, Tilidin/

Naloxon und Buprenorphin als relativ gut verträgliche Analgetika [9].

Interaktionen mit antineoplastisch wirksamen Substanzen

Die Kombination von Antineoplastika (Zytostatika) mit Psychopharmaka ist eine besondere pharmakologische Risikosituation. Die unüberlegte Gabe von potenten *Induktoren metabolisierender Enzyme* können zum *Wirkungsverlust* der zytostatischen Therapie führen. Enzyminduktoren wie Carbamazepin können die Clearance der Zytostatika erhöhen – mit dem Resultat eines Verlust der Wirkung der zytostatischen Therapie und eventuell katastrophalen Folgen für die onkologische Behandlung [51]. Das gilt auch für den sehr potenten Paninduktor Johanniskraut, das manche Krebspatienten, häufig auch im Rahmen einer Selbstmedikation, einnehmen.

Eine bedrohliche Situation bei einer Therapie mit dem Estrogen-Rezeptor-Modulator *Tamoxifen* wurde kürzlich in mehreren Publikationen aufgezeigt: die sehr starken *CYP2D6-Inhibitoren* Paroxetin, Fluoxetin und Bupropion vermindern die Wirkung von Tamoxifen bei Brustkrebs-Patientinnen [16, 34]. Die Wirksamkeit von Tamoxifen ist von der Aktivität des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6 abhängig: Tamoxifen ist ein sogenanntes Prodrug (eine Vorstufe der eigentlich wirksamen Substanz), das durch CYP2D6 in die aktiven Metaboliten 4-Hydroxytamoxifen und 4-Hydroxy-N-desmethyltamoxifen (Endoxifen) umgewandelt wird. Es wurde gezeigt, dass Patientinnen, die CYP2D6-Poor-Metabolizer sind (dies entspricht 5–10 % unserer Bevölkerung), ein erhöhtes Rückfallrisiko aufweisen. Bei genetisch bedingt nicht aktivem CYP2D6 ist die rezidivfreie Überlebenszeit verkürzt [35].

Die CYP2D6-Aktivität kann nicht nur genetisch bedingt eingeschränkt sein, sondern auch durch Wirkstoffe, die das CYP2D6-Enzym hemmen. Zu den sogenannten CYP2D6-Inhibitoren gehören Propranolol, Metoprolol, Terbutalin sowie Antidepressiva wie Paroxetin, Fluoxetin und Bupropion. Wegen der

Abschwächung der antineoplastischen Wirkung von Tamoxifen wurde die Kombination dieser Substanz mit den genannten Antidepressiva als potenziell schwerwiegendes Risiko angesehen [16]. Als risikoarm wurden die Kombinationen von Tamoxifen mit Venlafaxin, Citalopram oder Escitalopram eingestuft, für Sertralin und Duloxetin wurde ein moderates Risiko errechnet. Die Vermutung, dass das Risiko unter Kombination von Tamoxifen mit Citalopram oder Escitalopram nicht erhöht ist, wurde durch eine epidemiologische Studie belegt [37].

Eine populationsbasierte Kohortenstudie ergab ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Kombination von Tamoxifen mit dem irreversiblen CYP2D6-Inhibitor *Paroxetin* [34]. Die Autoren fanden, dass in der aus 24430 Frauen bestehenden Kohorte 7489 Patientinnen (30,6%) zusätzlich zu Tamoxifen mindestens ein Antidepressivum eingenommen hatten. Eine Behandlung mit Paroxetin führte zu einer erhöhten Mortalität innerhalb von fünf Jahren nach Beendigung der Tamoxifen-Behandlung. Ein signifikant erhöhtes Risiko wurde in dieser Studie nur bei Einnahme von Paroxetin (630 behandelte Patientinnen) beobachtet, nicht jedoch bei Therapie mit Fluoxetin (n=253), Sertralin (n=541), Fluvoxamin (n=174), Citalopram (n=467) oder Venlafaxin (n=365). Dass für Fluoxetin, ebenfalls ein potenter Inhibitor von CYP2D6, kein erhöhtes Risiko gefunden wurde,

ist vermutlich auf die geringe Fallzahl zurückzuführen.

Die Interaktion zwischen Tamoxifen und verschiedenen Antidepressiva ist klinisch sehr bedeutsam, da ein Drittel der Patientinnen, die Tamoxifen einnehmen, zugleich antidepressiv behandelt wird. Dabei sollte Substanzen wie Citalopram, Escitalopram oder Venlafaxin, die CYP2D6 auch in vivo nicht hemmen und daher als sichere Behandlungsmöglichkeiten gelten, der Vorzug gegeben werden.

Empfehlungen für die Praxis

Die kombinierte Anwendung von (Psycho-)Pharmaka bei älteren Patienten bietet einerseits die Chance, durch eine wirksame Behandlung psychischer Störungen und relevanter somatischer Komorbiditäten den Gesundheitszustand der Betroffenen und damit auch ihre Lebensqualität und Alltagskompetenz günstig zu beeinflussen. Andererseits sind die potenziell hohen Gefährdungen im Rahmen einer Polypharmazie zu bedenken [11, 25]. Bei einer solchen Therapie ist mit multiplen Interaktionen zwischen den angewandten Wirkstoffen zu rechnen, die ihrerseits in Wechselwirkung mit dem vulnerablen Organismus eines alten und häufig multimorbiden Menschen treten. Die hieraus resultierenden Schwierigkeiten sind bestenfalls nur teilweise vorhersagbar.

In diesem Zusammenhang sei auf ein Dilemma hingewiesen, das sich bei

Tab. 5. Ausgewählte Empfehlungen zur Anwendung medikamentöser Kombinationstherapien bei älteren Patienten

Beachtung potenziell inadäquater Arzneistoffe im Alter (Tab. 1) (z. B. Substanzen mit anticholinergem Begleitwirkung) [1, 52]
Vermeidung besonders gefährlicher Kombinationen
Vorsicht bei potenziell gefährlichen Kombinationen
Wo immer möglich: „start low, go slow“
Wo immer möglich: Vermeiden von Polypharmazie, d. h. Verordnung von fünf oder mehr Pharmaka
Cave: Irrtümer bei der Verordnung, wichtig insbesondere bei Polypharmazie [25]
Monitoring des Patienten sowohl hinsichtlich der Verträglichkeit der verordneten Medikation [25] als auch des Verlaufs der relevanten Begleiterkrankungen (cave: evidenzbasierte Aussagen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kombinationstherapien können für alte und multimorbide Patienten meist nicht getroffen werden) [6]
Aufklärung des Patienten bzw. seines Rechtsvertreters über die eingeleitete Therapie und ihre potenziellen Risiken
Nutzung elektronischer Interaktionsdatenbanken (Tab. 6)

Tab. 6. Elektronische Datenbanken als Informationsquellen über Arzneimittelinteraktionen (Zugriff am 22.12.2010)

www.psiac.de	PSIAC: ein Programm zur praktischen Handhabung von Arzneimittelwechselwirkungen in (Konsiliar-)Psychiatrie und -Psychosomatik (Hrsg: Ch. Hiemke, M. Dobmeier, G. Eckermann, E. Haen, Programmierung: A. Köstlbacher)
www.mediQ.ch	mediQ: ein Schweizer Interaktionsprogramm mit ähnlicher Zielsetzung wie PSIAC (Psychiatrische Dienste Aargau, Klinik Königsfelden, Leitung: E. Jaquenoud Sirot)
www.genemedrx.com	P450 Drug Interactions: ein sehr umfangreiches, jedoch nur pharmakokinetisch orientiertes Interaktionsprogramm, das insbesondere für geriatrisch und gerontopsychiatrisch Tätige oder auch Konsiliarpsychiater sehr geeignet ist, weil es neben den psychotropen Substanzen bzw. ZNS-Medikamenten eine Vielzahl an internistischen und allgemeinmedizinischen Substanzen umfasst; es beinhaltet zusätzlich auch Hinweise zu Wechselwirkungen von Psychopharmaka und anderen Medikamenten mit illegalen Drogen (created and maintained by J. Oesterheld, contributing Editors: D. N. Osser, N. B. Sandson, G. Eckermann)

der Pharmakotherapie im Alter häufig ergibt: einerseits besteht der Anspruch, auch dem alten Patienten eine leitliniengerechte Behandlung zukommen zu lassen, andererseits stößt man bei multimorbiden Patienten auf natürliche Grenzen eines solchen Vorgehens. Eine strikte Befolgung aller in Betracht kommender Leitlinien würde in vielen Fällen – sowohl was die daraus resultierende Polymedikation als auch die Realisierung relevanter nichtmedikamentöser Maßnahmen betrifft – zu einem pharmakotherapeutisch problematischen und für die Lebensführung der Betroffenen letztlich nicht akzeptablen Ergebnis führen [6].

Überzeugende evidenzbasierte Antworten auf die damit aufgeworfenen Fragen sind nicht möglich. Es liegt somit in der Verantwortung des behandelnden Arzts, im Einzelfall eine möglichst fundierte Entscheidung auf der Basis soliden pharmakotherapeutischen Wissens

und in Kenntnis der relevanten klinischen Informationen zu treffen. Da sich bei multimorbiden geriatrischen Patienten häufig Fragestellungen ergeben, die über die Grenzen nur eines medizinischen Fachgebiets hinausreichen, sollte die Möglichkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit gegeben sein. Unabdingbar ist es schließlich, die Prinzipien der Arzneimitteltherapie im Alter immer im Auge zu behalten (Tab. 5). Als schnellste Möglichkeit, sich aktuell über Interaktionsprobleme zu informieren, können entsprechende elektronische Datenbanken empfohlen werden (Tab. 6).

Potentially hazardous drug combinations in elderly patients

With regard to a high prevalence of comorbidity of mental illnesses as well as a regular cooccurrence of (often multiple) general medical conditions and mental disorder in the elderly, questions relating to combination of different psychotropic drugs and combinations with non-psychotropic drugs,

respectively, arise in everyday practice very frequently. The article focuses on clinical relevant potentially hazardous drug combinations. These may result either from an addition of untoward effects of two or more psychotropic agents (e. g. deterioration of gait or cognition), from a synergism of adverse effects of psychotropic and non psychotropic drugs, or pharmacokinetic drug interactions. In this context we discuss selected problems which may arise from combination of psychotropic agents with drugs used commonly in general medicine (e. g. antibiotics, antidiabetics, cardiovascular drugs, anti-neoplastic agents). In conclusion, combining medications is a challenging task for the physician treating geriatric patients. On the basis of a well-founded expertise in pharmacotherapy synergistic actions can be exploited while the risk of adverse effects can be minimized.

Keywords: Geriatric psychiatry, polypharmacy, affective disorder, dementia, delirium

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (<http://www.ppt-online.de>) unter „Archiv“ → „Literatur“ als PDF-Datei sowie in der HTML-Version dieses Beitrags.

? Fragen aus Klinik und Praxis ?

Sie haben ein pharmakotherapeutisches Problem, zu dem Sie gerne eine Fachmeinung hören möchten? Schreiben Sie uns. Wir leiten Ihre Frage an einen Experten weiter.

Fragen und Antworten, die von breiterem Interesse sind, drucken wir auch im Heft ab.

Schicken Sie Ihre Frage formlos an:

Redaktion Psychopharmakotherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

Fax: (07 11) 2582-283

E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

oder mit dem Kontaktformular auf www.ppt-online.de