

mediQ.ch



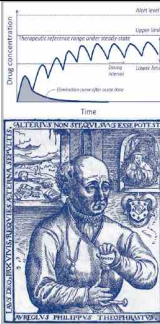
Problematische Medikamentenkombinationen: die Rolle des TDM

XXI. Diagnostik-Symposium, 12. März 2015, Schaan

Dr. Eveline Jaquenoud Sirof

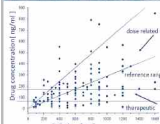
PDAG / mediQ - Qualitätszentrum für Medikamentensicherheit und Diagnostik - www.mediQ.ch - mediQ@pdag.ch
Psychiatrische Dienste Aargau AG - Klinik Königsfelden - Postfach 432 - 5201 Brugg - 056 462 23 21

6 Volume 44
September 2011
Page 193-316

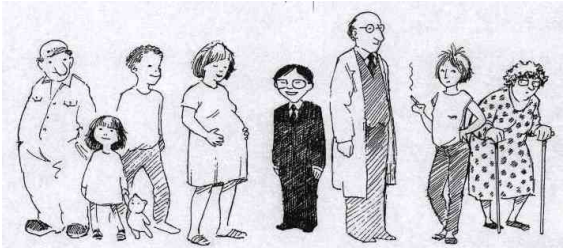


Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, who named himself as *Paracelsus*, advocated humane treatment of mental illnesses and fought the idea that fit is the **dose** that makes a thing poisonous. This 500 years old idea is now the basic principle of pharmacology. It was refined by modern pharmacology showing that fit is the **concentration** that makes a thing clinically effective. Therapeutic drug monitoring is based on this concept and thus uses blood level measurement of medications to guide pharmacotherapy.

Monitoring in Psychiatry



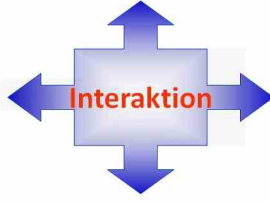
Unsere Patienten



Hohe interindividuelle Variabilität

Patient

- Genetik (♀♂)
- Alter
- Comorbidität
- Ernährung
- Lifestyle
- Medikamenten-Kombinationen

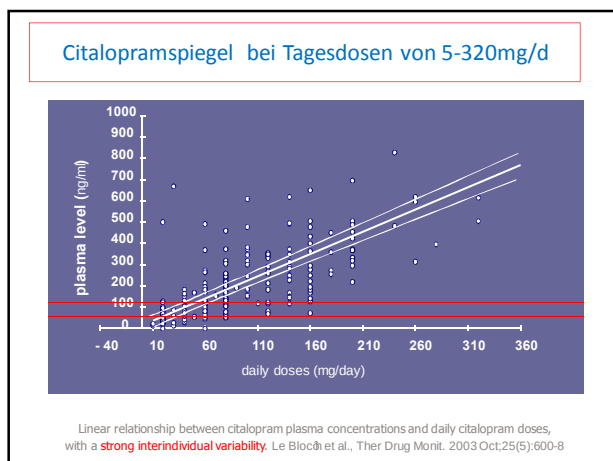


Interaktion

Medikament

- Dosis
- Galenik
- Dosis-Schema
- ADME* Absorption, Distribution, Metabolisierung, Elimination

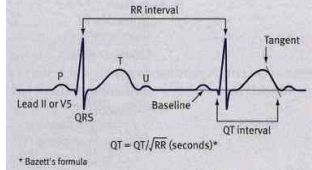
Lorenz et al 2010, F et al 2008



QT-Intervall

Å Normwerte QTc

♀ < 450 ms, grenzwertig 450 - 470 ms
♂ < 430 ms, grenzwertig 430 - 450 ms



* Bazett's formula: $QT = QT_c / \sqrt{RR \text{ (seconds)}}$

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entwicklung von Torsades de pointes.

Werbliches Geschlecht
Bradykardie (<50 Schläge/Min.) oder Pausen (kompletter AV-Block, Sick Sinu Syndrom, fehlerhafte Pacemaker-Funktion)
Hypokaliämie (und deren Ursachen wie Diuretika, Konsum von Laxitiven, Erbrechen, Diarrhöen usw.)
Schwere Hypomagnesiämie
Hypokaliämie
Anorexie
Abmagerungs (Körper mit viel flüssigen Proteinen)
Paroxysmales Vorhofflimmern
Herzinsuffizienz oder schwere Kardiopathie. In geringem Ausmass Hypertrophie des linken Ventrikels
Niereninsuffizienz bei ungenügender Dosisanpassung von renal ausgeschiedenen Medikamenten
Verlängertes QT-Intervall auf dem Basis EKG
Verschreibung von zwei Medikamenten, die eine QT-verlängernde Wirkung haben
Medikamenteninteraktion, durch welche der Plasmaspiegel des Medikaments mit QT-verlängernder Wirkung erhöht wird
Genetische Prädisposition
Akutes neurologisches Ereignis
Autonome Neuropathie
Hypothermie

Lorenz et al 2010, F et al 2008

Citalopram: therap. Zielbereich AGNP: 50-110 ng/ml

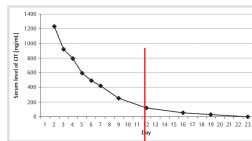


Fig. 1

Serum levels of citalopram from day 1 to day 23

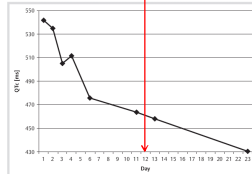
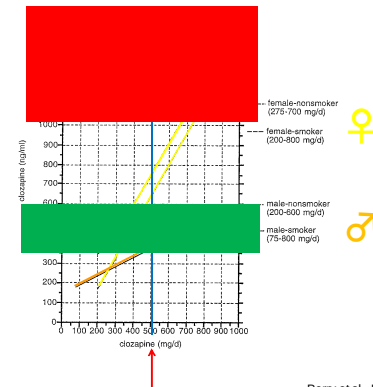


Fig. 2

Q10 intervals from day 1 to day 23

Umweltwissenschaften et al. Correlation of Q10 Interval... Pharmacotherapy 2012; 41: 38-34

Clozapinkonzentration in Abhängigkeit von Dosis, Geschlecht und Raucherstatus



Perry et al., Biol. Psychiat. 44 (1998) 733

Pharmakogenetik Atomoxetin

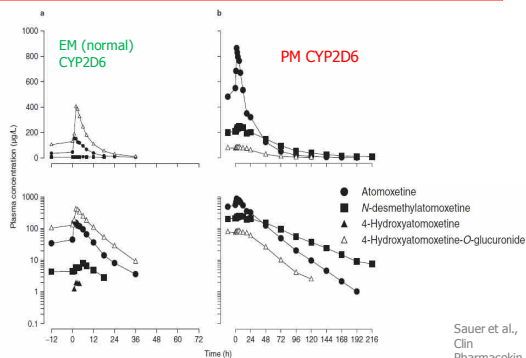
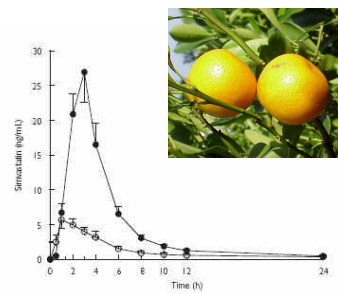


Fig. 2. Mean plasma concentration-time profiles (concentration upper panel) and semi-log (lower panel) for cytochrome P450 2D6 extensive metabolizers (a) and poor metabolizers (b). Multiple 20mg doses of atomoxetine were administered twice daily for 6 days.

Sauer et al.,
Clin
Pharmacokin
44 (2005)
571 - 590

Interaktion zwischen Grapefruitsaft und Simvastatin



Plasmaspiegel von
Simvastatin 40mg
mit 1 Glas Wasser (2dl) (o)
oder Grapefruitsaft (Δ)

5.3.2009

Lilja JJ et al. Br J Clin Pharmacol 2004

Fall 1

- Ä 28 jährige Product Managerin in der IT Branche
- Ä Wegen art. Hypertonie und Palpitationen **Metoprolol 100mg/d** seit 6 Monaten
- Ä Wegen depressiver Entwicklung neu **Paroxetin 20mg/d**
- Ä Seither müde, beklagt Schwindel und Präsynkopen
- Ä Klinisch:
 - ī Puls 50/min.
 - ī BD 90/45 mmHG

Metoprolol und Paroxetin

[Zurück zur Liste](#)

Zuletzt verändert: 08.09.2009 17:21

Verknüpfte Substanzen:

- metoprolol
- paroxetin

Verknüpfte Medikamente:
[Klicken Sie hier um die verknüpften Medikamente aufzulisten.](#)
Interaktionsstärke:

Paroxetin hemmt den Abbau von Metoprolol in klinisch sehr relevantem Mass. Es wird eine Erhöhung der AUC um 400-500% und eine Verlängerung der Halbwertszeit erwartet. Die Dosis muss angepasst oder die Kombination vermieden werden. Eine erhöhte Konzentration von Paroxetin kann ebenfalls erwartet werden, wurde aber bis jetzt nicht berichtet.

Ref. Hemeryck A 2000: Studie an 8 gesunden Probanden, klinisch relevante Interaktion

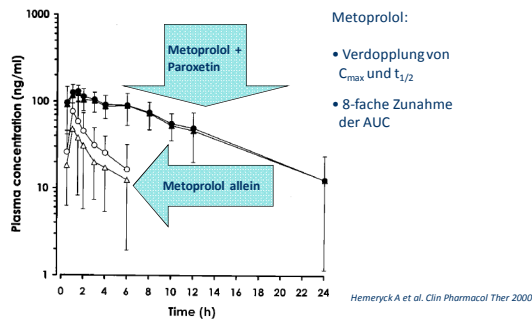
Onalan O 2008: Fallbericht eines kompletten AV-Blocks unter dieser Kombination

Goryachkina K 2008: Klinische Studie an Patienten, klinisch relevante Interaktion

Preskorn SH 2007 Discussion part

Siehe auch Arzneimittelkompendium der Schweiz sowie Fachinformation (D) und Ami-Info at (A) oder Online Suche Arzneispezialitäten (A).

Metoprolol und Paroxetin



Fall2

Ä Eine 54 jährige Frau nimmt wegen klimakterischen Beschwerden seit 1 Jahr eine Hormonsubstitution mit Estradiol und Progesteron.

Ä Im Winter fühlt sie sich depressiv und beginnt eine Therapie mit Johanniskraut.

Ä Einen Monat später beklagt sie Durchbruchblutungen und Hitzewallungen. Die Stimmung hat sich auch nicht wirklich gebessert.

Johanniskraut (Hypericum perforatum L.)



CYP3A und PgP-Induktion →
Pharmakodynamisch:
proserotonerg

↓ ↓ Pille, Cyclosporin, Digoxin,
HIV-Proteasehemmer, Benzodiazepine, Antikoagulantien,
Zytostatica, u.a.m.

Midazolam und Carbamazepin

→ Zurück zur Liste

zuletzt verändert: 19.02.2015 17:54 — [Historie](#)

zuletzt verändert: 19.02.2015 17:54

Verknüpfte Wirkstoffe:

- carbamazepin
- midazolam

Verknüpfte Medikamente: [Klicken Sie hier um die verknüpften Medikamente aufzulisten.](#)

Interaktionsstärke: ■ 3/3

Carbamazepin induziert sowohl das hepatische als auch das intestinale CYP 3A4, welches für die Metabolisierung von Midazolam verantwortlich ist. Die erreichten Plasmaspiegel von Midazolam entsprechen nur wenigen Prozent der üblichen Plasmaspiegel ohne Carbamazepin. Eine Kombination erscheint nicht sinnvoll, ausser bei Akutgabe bei einem Status epilepticus.

[Bodmer M et al 2008: Pharmacokinetics of midazolam and metabolites in a patient with refractory status epilepticus treated with extraordinary doses of midazolam.](#)

[Galdames-Contreras D et al 2006: Intramuscular midazolam in the initial treatment of status epilepticus.](#)

[Backman JT et al 1996: Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin.](#)

In dieser klinischen Studie wurde die Pharmakokinetik von Midazolam an Epileptikern untersucht, welche mit Phenytoin oder Carbamazepin behandelt wurden. Die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve) von Midazolam entsprach nur 5,7% (0,60 ± 0,16 vs. 10,5 ± 0,6 µg × min/ml), und die C_{max} lag bei 7,4% (5,2 ± 1,2 vs. 70,4 ± 9,0 ng/ml) der Werte bei Kontrollprobanden ohne Phenytoin oder Carbamazepin. Die Eliminationshalbwertszeit war entsprechend verlängert und die pharmakologischen Effekte vermindert.

Siehe auch [Arzneimittelkompendium der Schweiz](#) oder [Swissmedic Arzneimittelinformation](#) sowie [Fachinformation \(D\)](#), [Arzneispezialitätenregister \(A\)](#) oder [Ami-Info \(A\)](#)

Fall3

Ä Eine 22 jährige Epilepsie-Patientin ist gut auf Lamotrigin eingestellt.

Ä Da sie seit einigen Monaten in einer stabilen Liebesbeziehung lebt, beginnt sie die „Pille“ mit Ethinylestradiol und Drospirenol einzunehmen.

Ä In den folgenden Monaten fallen ausserordentlich unregelmässige Lamotriginspiegel auf.

Ethinylestradiolhaltige Ovulationshemmer und Lamotrigin

→ Zurück zur Liste

zuletzt verändert: 17.09.2009 10:12

Verknüpfte Substanzen:

- ethinylestradiol
- lamotrigin

Verknüpfte Medikamente: [Klicken Sie hier um die verknüpften Medikamente aufzulisten.](#)

Interaktionsstärke: ■ 2/3

Signifikante Abnahme der Lamotrigin-Spiegel wegen Induktion UGT1A4 durch Ethinylestradiol. Konzentrationen von Lamotrigin werden durch Dosisanpassung von Lamotrigin werden empfohlen.

Bei Nichtanpassung der Lamotrigin-Dosis besteht während der „Pillenpause“ das Risiko einer verstärkten Lamotrigin-Wirkung/ UAW durch erhöhte Plasmaspiegel (ca. 2-facher Anstieg) und während der dreiwöchigen Einnahme der „Pille“ eine erhöhte Clearance von Lamotrigin mit ungenügender Wirkung des Antiepileptikums und damit verminderter Anfallskontrolle.

Referenzen:

[Cortin M 2006: Variation in lamotrigine plasma concentrations with hormonal contraceptive monthly cycles in patients with epilepsy.](#)

[Christensen J 2007: Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial.](#)

[Harden CL 2006: Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives.](#)

[Sithu J et al 2006: The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects](#)

Gewisse Autoren behaupten aus epileptologischer Sicht rein gestagenhaltige Pillen als Kontrazeptivum, da Gestagene einen eher anfallsverhindernden Effekt haben.

Es wird auch vor Kombinations-Pillen abgeraten, die ein einnahmefreies Intervall haben, da in dieser Zeit die Gefahr einer höheren Lamotriginkonzentration mit möglichen Intoxikationszeichen bestehen kann (Rüegg S 2007)

[Reimers A 2005: Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations.](#)

Fall 4

Ä 43 jährige Patientin mit schwerer Persönlichkeitsstörung, gestörter Impulskontrolle und rezidivierenden autoaggressiven Handlungen

Ä Aufgrund schwerem Suizidversuch mit Anzünden, Neueinstellung der Medikamente nach Pause:

- Lithium 450mg, dann 675 mg (früher 750mg)
- Valproat 2000mg
- Venlafaxin 150mg
- Naltrexon 50mg
- Diclofenac 100mg

Li-Spiegel
1.67mmol/l

Ä Nach Erhöhung der Lithiumdosis zeigt die Patientin ein Parkinsonoid mit gebückter Haltung, kleinschrittigem Gang, feinschlägiger Tremor, linksbetonter Rigor, sehr lebhaft Reflexe, Schwindel und vermehrtes Schwitzen.

Lithium und Diclofenac

~ Zurück zur Liste

Zuletzt verändert: 16.06.2009 11:58

Verknüpfte Substanzen: diclofenac
lithium

Verknüpfte Medikamente: Klicken Sie hier um die verknüpften Medikamente aufzulisten.

Interaktionsstärke: 2/3

Nicht steroidale Antirheumatika können einen Anstieg der Lithiumspiegel verursachen. Es besteht vor allem bei vorgeschädigter Niere das Risiko einer Lithiumintoxikation. In diesem Fall ist die Kombination nicht ideal; kann sie nicht vermieden werden, sollten die Lithiumplasmaspiegel monitorisiert werden.

NSAR hemmen die Prostaglandin-Synthese und die Nierendurchblutung und mindern so die Lithium-Clearance.

Davies NM 1997: Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls.

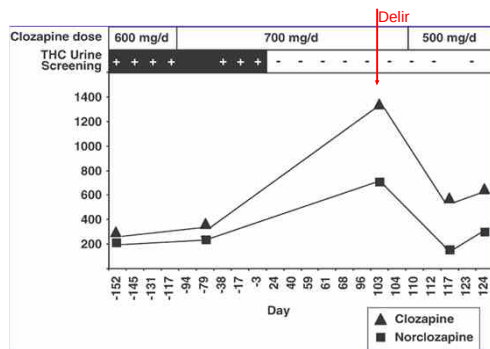
Danion JM 1987: [Interaction between non-steroidal anti-inflammatory agents and lithium salts]

Reimann 1981: Effects of diclofenac on lithium kinetics.

Fallbericht zB.: Faaij RA, Ziere G, Zietse R, van der Cammen TJM. Delirium due to a drug-drug interaction of lithium and an NSAID. Journal of Nutrition, Health & Aging 13: 275-276, No. 3, Mar 2009

siehe auch Arzneimittelkompendium der Schweiz sowie Fachinformation (D) und Ami-Info.at (A) oder Online Suche Arzneispezialitäten (A)

Fall 5



Zullino et al., Int Clin Psychopharmacol 17 (2002) 141

Rauchen ≠ Nikotin

Ä Nikotin hat keinen relevanten Einfluss auf die Enzymfunktion, sondern die im Tabak vorhandenen Teerpartikel

Ä Nikotinpflaster kann bei Rauchstopp einer möglichen Intoxikation durch Wegfall der CYP1A2-induzierenden Wirkung nicht vorbeugen.

Ä Bei Rauchstopp Dosisanpassung bei:

- Clozapin
- Olanzapin
- Theophillin
- Tizanidin
- Duloxetin
- u.a.

CAVE: Intoxikation bei plötzlichem Rauchstopp

Fall 6

Ä 40 jährige depressive Patientin wird von ihrem Hausarzt mit einem Antidepressivum vorbehandelt in die Klinik eingewiesen. Trotz regelmässiger Einnahme hatte sich ihr Zustand zusehends verschlechtert.

Ä In der Klinik wird sie auf Venlafaxin eingestellt, beginnend mit 37.5mg und dann 75mg. Nach einer Woche auf 75mg werden Plasmaspiegel gemessen und unerwartet Plasmaspiegel im obersten empfohlenen Bereich gefunden:

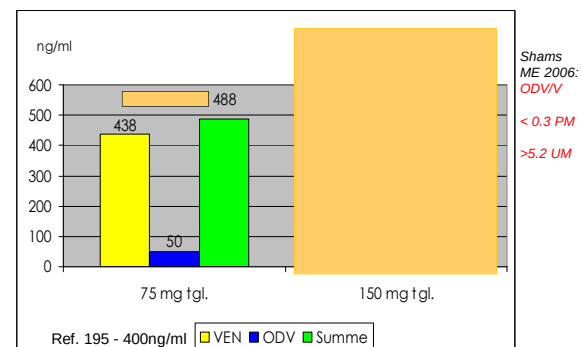
• 438ng/ml V + 50ng/ml DMV = 488ng/ml (Ref. 195 - 400ng/ml)

Ä Der Patientin geht es gut, darum wird sie mit einer Dosisreduktion auf 37.5mg nachhause entlassen.

Ä Rückfall nach einigen Wochen

Stephan PL et al 2008

Venlafaxin-Spiegel 1. und 2. Behandlung



Stephan PL et al 2008

1: [Ann Pharmacother.](#) 1998 Apr;32(4):432-6.

Serotonin syndrome induced by venlafaxine and fluoxetine: a case study in polypharmacy and potential pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms.

Bhatara VS, Magnus RD, Paul KL, Preskorn SH.

Child Psychiatry, University of South Dakota School of Medicine, Sioux Falls, USA.

OBJECTIVE: To document a case of serotonin syndrome associated with venlafaxine and fluoxetine that did not involve a monoamine oxidase inhibitor, and to examine the multiple factors, including pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions, that likely caused this adverse drug reaction (ADR). **CASE SUMMARY:** A 39-year-old white woman with depression and panic attacks was being treated with fluoxetine, trazodone, clonazepam, and cimetidine. After fluoxetine and clonazepam were abruptly discontinued, venlafaxine and lorazepam were started. Within 24 hours, she developed diaphoresis, tremors, slurred speech, myoclonus, restlessness, impaired thinking, diarrhea. This constellation meets Sternbach's criteria for serotonin syndrome. **DISCUSSION:** The possible contributors to this ADR are discussed, including a single drug effect (e.g., an idiosyncratic reaction to venlafaxine), a pharmacokinetic interaction, a pharmacodynamic interaction, a combined pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction, and the patient's panic disorder. **CONCLUSIONS:** As more serotonergic drugs are developed and used in combination or close temporal proximity, clinicians must be aware of and consider the factors that may increase the risk of patients experiencing serotonin syndrome.

PMID: 9562139 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Medikamentenspiegel

Ä Talspiegel (trough)
Konzentration unmittelbar vor Gabe der nächsten Dosis
(abhängig vom Dosierungsschema)

Ä Spitzenspiegel (peak)

Ä steady state

Ä therapeutische Breite

Interpretation von Medikamentenspiegeln

Ä Lege artis –Blutabnahme (i.d.R. Talspiegel)

Ä Angaben zu gesamter Medikation

Ä Angaben zur Person:

- ï Bekannte Risikofaktoren wie Genetik, Rauchen..
- ï Wirksamkeit der Therapie
- ï Unerwünschte Wirkungen
- ï Fragestellung: warum Spiegelkontrolle?

mediQ.ch

Diskussion?

Eveline.Jaquenoudsirot@pdag.ch
www.mediQ.ch

PDAG / mediQ - Qualitätszentrum für Medikamentensicherheit und Diagnostik - www.mediQ.ch - mediQ@pdag.ch
Psychiatrische Dienste Aargau AG - Klinik Krieglheimen - Postfach 432 - 5201 Brugg - 056 462 23 21