

# Relevante pharmakologische Interaktionen und Therapeutisches Drug Monitoring in der klinischen Praxis - 2021

**Prof. Dr. Thomas Messer**  
Danuviusklinik Pfaffenhofen  
Akademisches Lehrkrankenhaus  
der Technischen Universität München





# Pharmakologische Wechselwirkungen (Interaktionen) – ein permanentes Problem

- ADR (Adverse Drug Reaction) ist einer der führenden Ursachen für Klinikaufnahmen (0,6% - 4,8%) und Tod <sup>1-5</sup>
- Drug-Drug Interactions (DDI) stellen vermutlich die wichtigste pharmakologische Komplikation dar, sie ist aber in vielen Fällen vorhersehbar und vermeidbar <sup>6-7</sup>
- Population der Menschen, die mehr als 5 Medikamente erhält stieg zwischen 8% und 19%, exzessive Polypharmazie (mehr als 10 Medikamente) sogar um mehr als 15% <sup>8</sup>



<sup>1-5</sup> Bates et al. 1997; Lazarou et al. 1998; Mjorndal et al. 2002; Pirmohamed et al. 2004; Becker et al. 2007

<sup>6</sup> Jurlink et al. 2003 ; <sup>7</sup> Egger et al. 2003; <sup>8</sup> Hovstadius et al. 2010



# Interaktionen.....

Man kann nicht alle Interaktionen wissen !!

Es gibt einige Interaktionen, die man wissen muss

Es gibt einige Interaktionen, die man wissen sollte

Es wäre gut zu wissen, wo man im Verdachtsfall nachschauen kann: MediQ oder PSIAC



# Definition: Arzneimittelinteraktionen

**Veränderung des normalerweise zu erwartenden therapeutischen Effektes durch Wechselwirkungen (therapeutischer Erfolg unsicher)**

Pharmakokinetische Interaktionen

Pharmakodynamische Interaktionen

**Interaktionen durch:**

Medikamente<sup>1</sup>

Ernährungsgewohnheiten, Nahrungsbestandteile (z.B. Broccoli<sup>2</sup>, Grapefruitsaft<sup>3</sup>)

Genussmittel (auch „social drugs“ wie Kaffee, Tabak<sup>4</sup>, Alkohol)  
Substanzmissbrauch

Genetische Prädisposition

Polypharmazie

<sup>1</sup> Lewis DF et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008, 4:1181-1186 <sup>2</sup> Perocco P et al., Mutat Res. 2006, 595: 125-136

<sup>3</sup> Uno T et al. Curr Clin Pharmacol. 2006, 1: 157-161 <sup>4</sup> Kroon LA Am J Health Syst Pharm. 2007, 64: 1917-1921



# Einflussgrößen bei Arzneimittelwechselwirkungen

## Wirkprofil des Arzneimittels

Rezeptorprofil

Therapeutisches Wirkprofil

Nebenwirkungsprofil

## Enzyme des Abbaus des Arzneimittels

Substrateigenschaften

Hemmeigenschaften

Induktionseigenschaften

## Patientenindividualität

← Pharmakogenetik

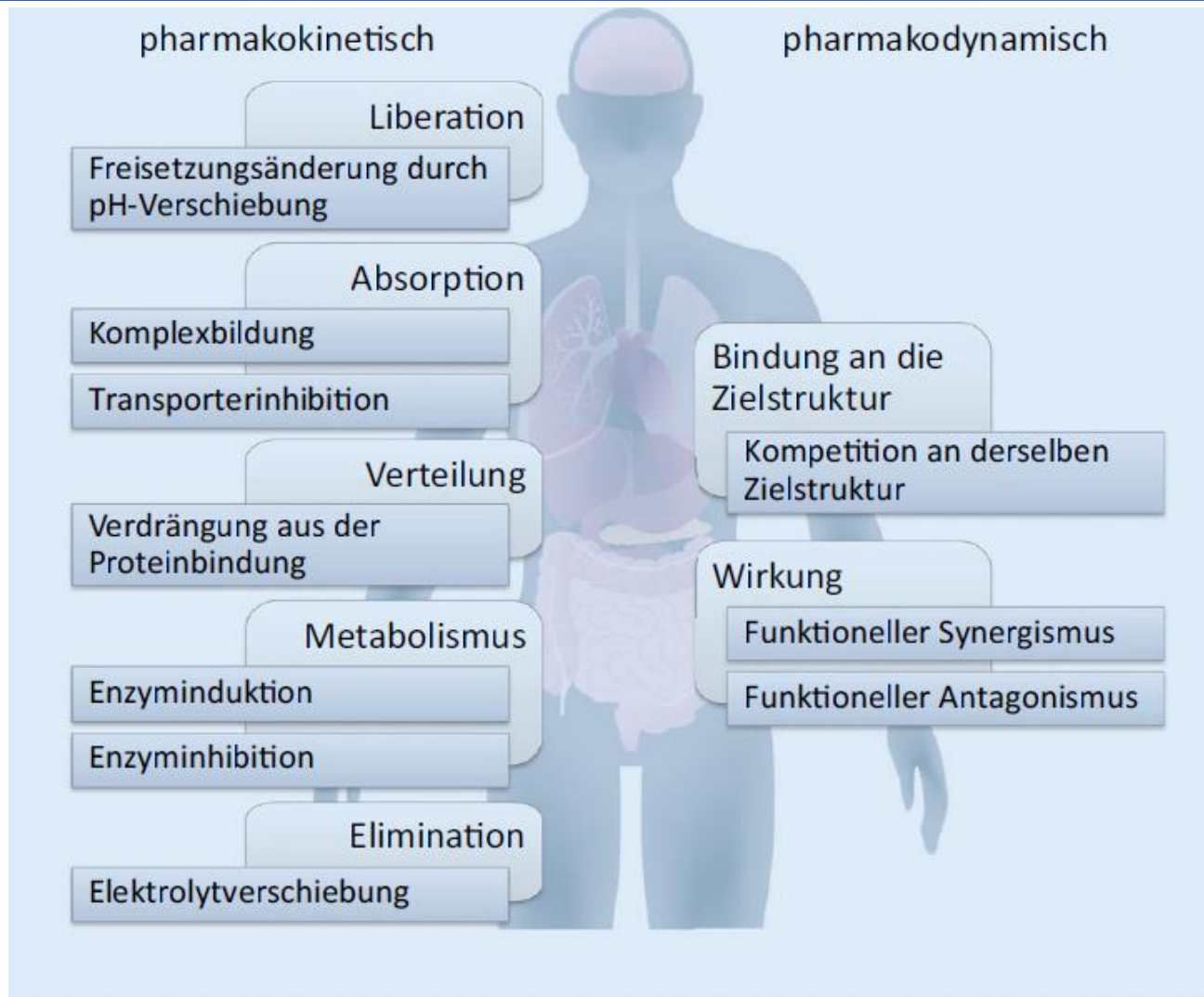
← Komorbidität

Sonstige Besonderheiten .....

CYP P 450 Isoenzyme  
P-Glykoprotein-Transporter  
Genetische Variablen der  
Neurophysiologie und -chemie  
Responder-Phänotypie



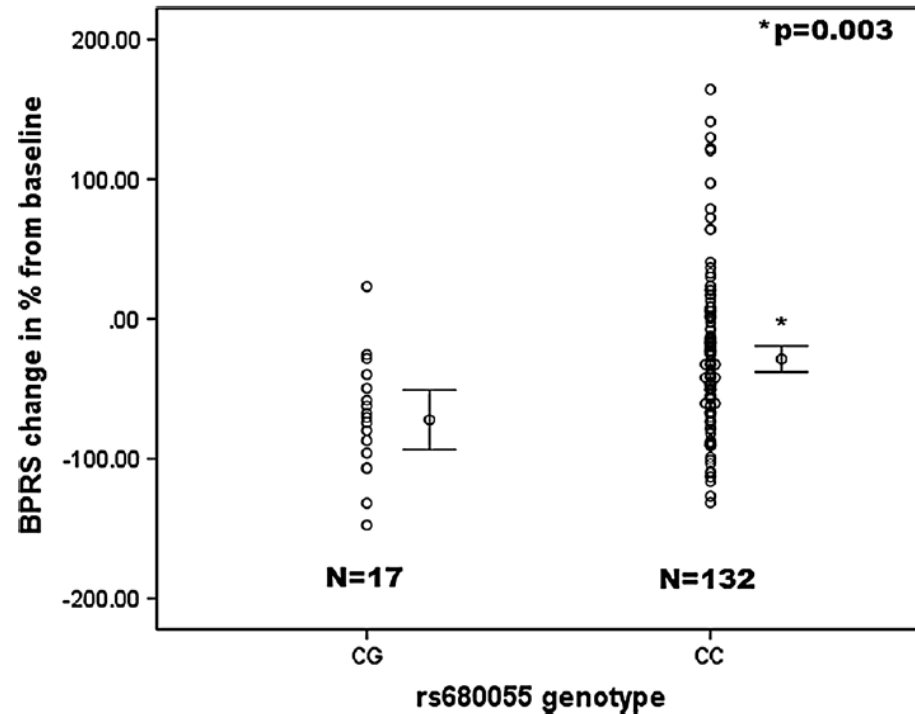
# Interaktionsmechanismen





## Genetic variation in *CYP3A43* is associated with response to antipsychotic medication

Eva J. Brandl · Nabilah I. Chowdhury · Arun K. Tiwari · Tristram A. P. Lett · Herbert Y. Meltzer · James L. Kennedy · Daniel J. Müller





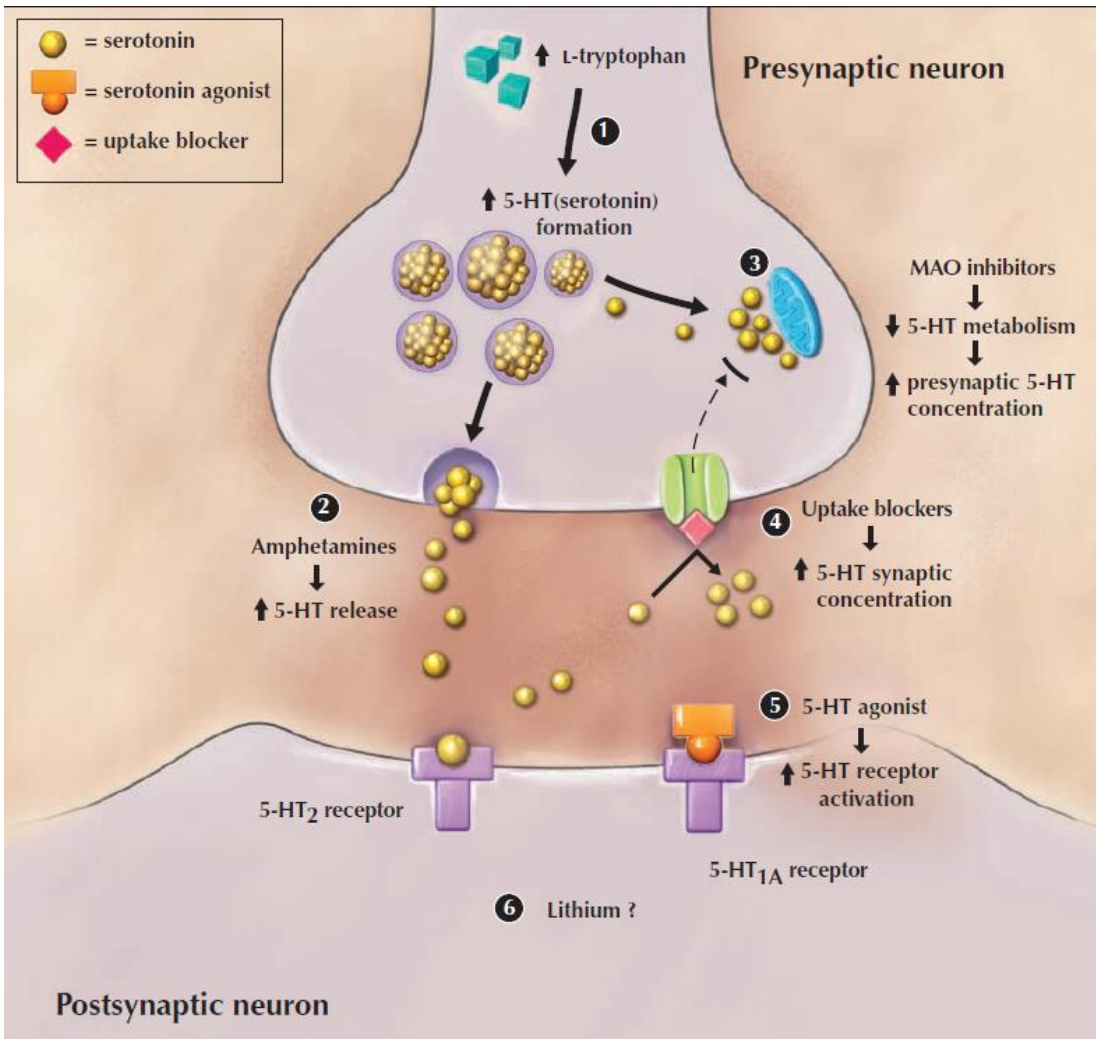
# Pharmakodynamische Interaktionen:

## Synergistische (additive) Effekte am Rezeptor durch Kombinationen

- MAO-A-Hemmer und SSRI
  - ⇒ Gefahr des **Serotoninsyndroms**
- Trizyklische Antidepressiva und SSRI
  - ⇒ Gefahr des **Serotoninsyndroms**
- Trizyklische Antidepressiva und niedrigpotente Neuroleptika (mit jeweils anticholinenger Wirkkomponente)
  - ⇒ verstärkte **anticholinerge Effekte** (Verwirrtheit, Delir...)
- Niederpotente Neuroleptika mit anticholinenger Wirkkomponente und Biperiden
  - ⇒ verstärkte **anticholinerge Effekte** (Verwirrtheit, Delir...)



# Pathophysiologie des Serotoninsyndroms



**Table 1: Situations that cause overstimulation of serotonin (5-HT<sub>1A</sub>) receptors<sup>2,3,8</sup>**

Situation	Associated drugs
Excess of precursors of serotonin or its agonists	Buspirone, L-dopa, lithium, LSD, L-tryptophan, trazodone
Increased release of serotonin	Amphetamines, cocaine, MDMA ("ecstasy"), fenfluramine, reserpine
Reduced reuptake of serotonin	SSRI, TCA, trazodone, venlafaxine, meperidine
Slowing down of serotonin metabolism	MAOI, e.g., isocarboxazid, selegiline

Note: LSD = lysergic acid diethylamide, MDMA = methylenedioxy-methamphetamine, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors, TCA = tricyclic antidepressants, MAOI = monoamine oxidase inhibitors.



# Anticholinerge Effekte

Wirkstoff	Alternative
Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Nortriptylin, Trimipramin)	SSRI (ausser Paroxetin), SSNRI
Biperiden	Umstellung des EPS-auslösenden Antipsychotikums
Promethazin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Hydroxyzin	Pipamperon, Mirtazapin
Clozapin	alternativlos
Olanzapin	Andere Antipsychotika, z.B. Quetiapin, Risperidon



# Pharmakodynamische Interaktionen:

Synergistische (additive) Effekte am Rezeptor durch Kombinationen

**$\alpha$ 1-antagonistische** niedrigpotente Neuroleptika  
(z.B. Levomepromazin) und Antihypertensiva  
(z.B. Prazosin)

⇒ Blutdruckabfall

**antihistaminerge** Neuroleptika (z.B. Olanzapin) +  
antihistaminerge Antidepressiva (z.B. Mirtazapin)

⇒ massive Gewichtszunahme



# Beispiele additiver und antagonistischer pharmakodynamischer Interaktionen I

Substanz I	Substanz II	Möglicher Effekt
<b>Additive Interaktionen</b>		
NSAID	SSRI, Phenprocoumon	erhöhte Blutungsgefahr
NSAID	Glukokortikoide	erhöhte Magenblutungsgefahr
ACE-Hemmer	Spirolacton, Amilorid	Hyperkaliämie
SSRI	Triptane	Serotoninsyndrom
Trizyklische Antidepressiva	Niederpotente Neuroleptika	Verstärkung anticholinergischer Effekte
Chinolone	Makrolide, Citalopram	QT-Zeitverlängerung, Torsade de pointes



# Beispiele additiver und antagonistischer pharmakodynamischer Interaktionen II

Substanz I	Substanz II	Möglicher Effekt
<b>Antagonistische Interaktionen</b>		
ASS	Ibuprofen	Wirkungsabschwächung
ACE-Hemmer	NSAID	Wirkungsabschwächung
Levodopa	klassische Neuroleptika	Wirkungsabschwächung
Phenprocoumon	Vitamin K	Wirkungsabschwächung



# Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik

- Genetik
- Alter
- Geschlecht
- Arbeit/Sportliche Betätigung
- Gewohnheiten (Rauchen, Alkohol)
- Schwangerschaft
- Nahrungspräferenzen
- Ethnische Herkunft
- Medikamente
- Körperliche Erkrankung (Leber/Niere, Schilddrüse, Dehydration)



# Namensgebung Cytochrom P 450

Cytos: die Zelle

Chromos: die Farbe

450: Adsorptionswellenlänge



P: Pigment

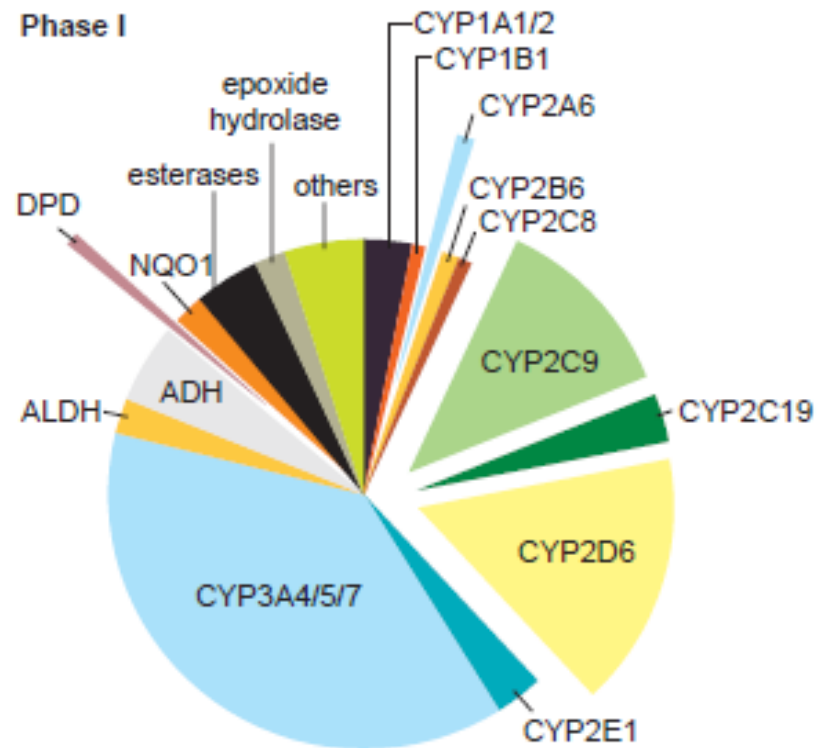
2: genetische Familie

D: genetische Subfamilie

6: spezifisches Gen

# Das Cytochrom P 450 System

- Im menschlichen Genom sind 57 Cytochrom P 450 Enzyme encodiert
- Insgesamt 15 dieser Enzyme sind an der Metabolisierung von Medikamenten und anderen Fremdstoffen beteiligt
- Nur 5 dieser Enzyme sind für die Metabolisierung von nahezu 95% aller Medikamente verantwortlich: CYP 3A4, 2C9, 2C19, 2D6, 1A1/2
- CYP 3A4: 46%    CYP 2C9: 16%
- CYP 2D6: 12%    CYP 2C19: 12%



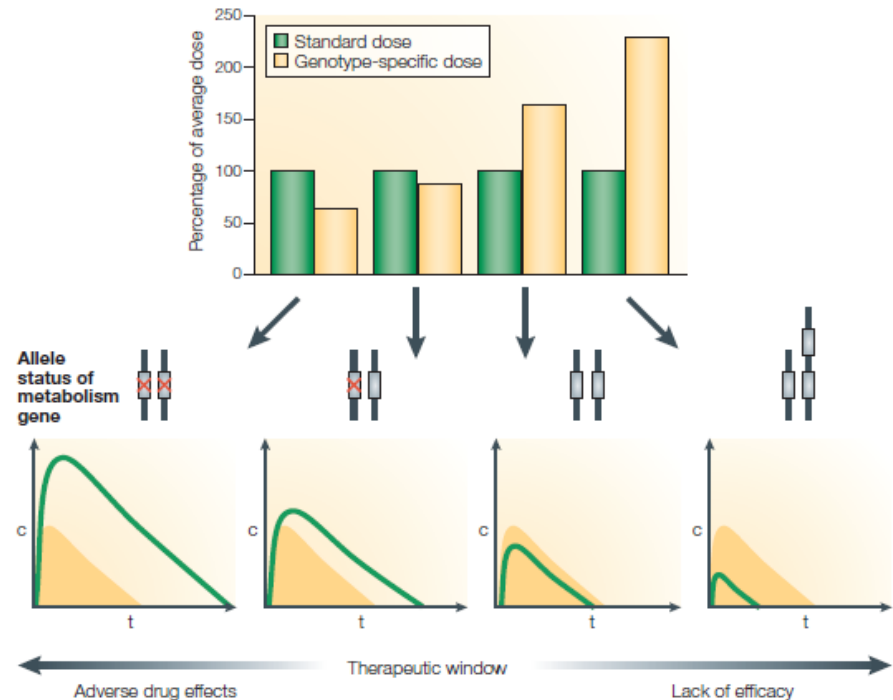
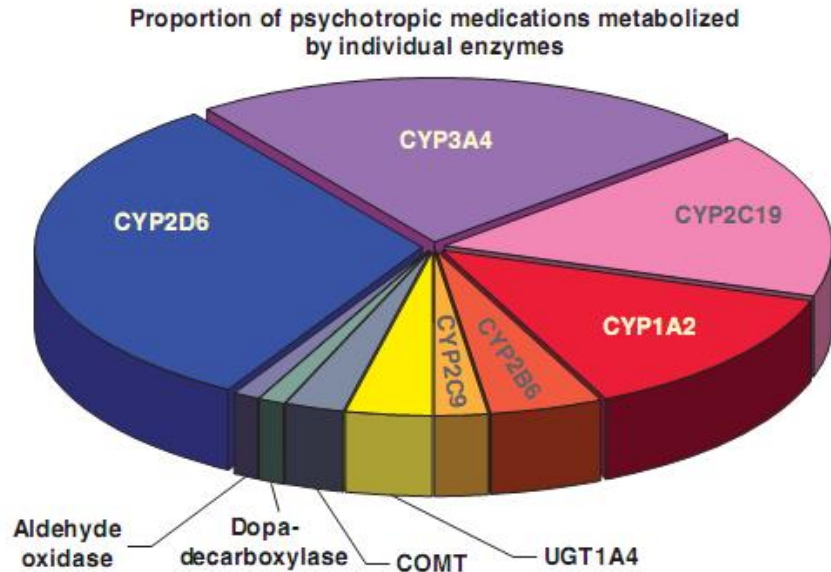


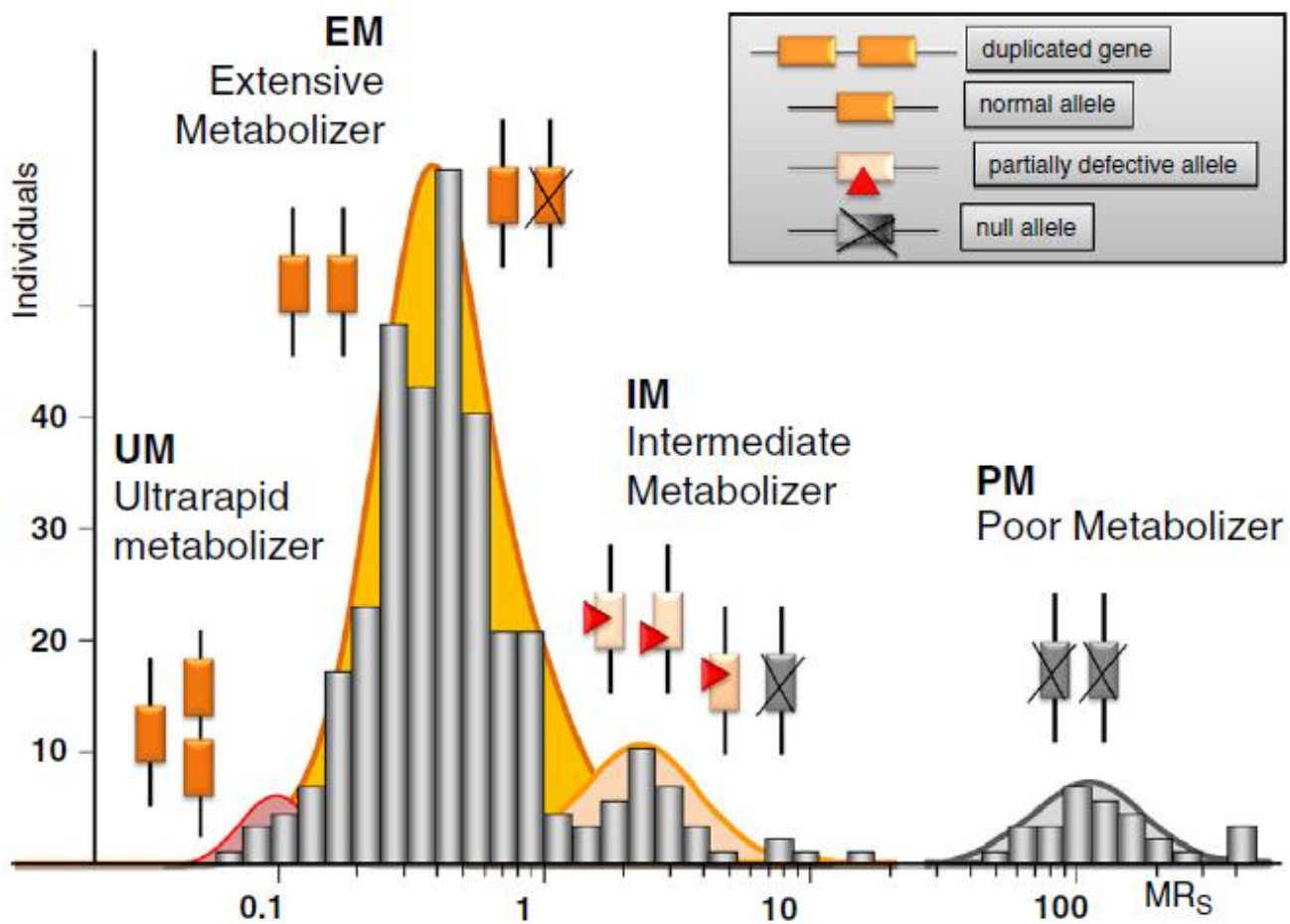


# Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function

JC Stingl<sup>1,4</sup>, J Brockmüller<sup>2</sup> and R Viviani<sup>3</sup>

Molecular Psychiatry (2012), 1 – 15







# Zuordnung des Cytochrom 2D6 oder 2C19 Phänotyps auf der Basis der Diplotypen

CYP 2D6 Phänotyp	Verteilung	Aktivität	Genotyp	Verteilung der Diplotypen
Ultrapid Metabolizer (UM)	1 – 2 %	> 2,0	Dopplung funktionaler Allele	(*1/*1)xN, (*1/*2)xN, (*2/*2)xN
Extensive Metabolizer (EM)	77 – 92 %	1,0 – 2,0	Zwei funktionale Allele, zwei reduziert funktionale Allele, ein funktionales, ein nonfunktionales Allel ...	*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*9, *1/*41, *41/*41...
Intermediate Metabolizer (IM)	2 – 11 %	0,5	Ein reduziert-funktionales und ein nonfunktionales Allel	*4/*41, *5/*9, *4/*10
Poor Metabolizer (PM)	5 – 10 %	0	Zwei nonfunktionale Allele	*4/*4, *3/*4, *5/*5, *5/*6

CYP 2C19 Phänotyp	Verteilung	Genotyp	Verteilung der Diplotypen
Ultrapid Metabolizer	5 – 30 %	Zwei aktivitätsgesteigerte Allele Ein gesteigertes und ein funktionales Allel	*17/*17, *1/*17
Extensive Metabolizer	35 – 50 %	Zwei funktionale Allele	*1/*1
Intermediate Metabolizer	18 – 45 %	Ein reduziert-funktionales und ein nonfunktionales Allel	*1/*2, *1/*3
Poor Metabolizer	2 – 15 %	Zwei nonfunktionale Allele	*2/*2, *2/*3, *3/*3



# Systematik humaner CYP Enzyme

		Substrate	Induktoren	Inhibitoren	
CYP	1	A1			
		A2	Clozapin, Olanzapin, Duloxetin	Rauchen (Benzpyrene)	Fluvoxamin, Perazin
	2	A6	Nikotin		
		B6	Bupropion, Sertralin, Methadon	Efavirenz, Rifampicin	Keine bekannt
		C8	Verapamil		
		C9	Venlafaxin, Vortioxetin, Phenytoin	Carbamazepin, Rifampicin	Amiodaron, Fluconazol, Miconazol
		C19	Amitriptylin, Sertralin, Diazepam, Escitalopram	Rifampicin, Ginkgopräparate	Fluvoxamin, Fluoxetin, Omeprazol
		D6	Venlafaxin, Aripiprazol, Risperidon, Haloperidol	Keine bekannt	Bupropion, Duloxetin, Fluoxetin, Melperon, Paroxetin
		E1	Ethanol, Disulfiram	Ethanol	Clomethiazol
	3	A4	Aripiprazol, Risperidon, Quetiapin, Carbamazepin	Carbamazepin, Modafinil, Hyperforin, Phenytoin	Verapamil, Grapefruit, Erythromycin
		A5	Midazolam, Tamoxifen		



# Substrate der CYP-Enzyme

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5	
Clozapin Imipramin Mexiletin Naproxen Tacrin Theophyllin	<b>NSAID</b> Celecoxib Diclofenac Ibuprofen Naproxen Piroxicam  <b>Antidiabetika</b> Glipizid Tolbutamid  <b>Angiotensin-Rezeptor-Blocker</b> Irbesartan Lorsartan  <b>Diverse</b> Cyclophosphamid Fluvastatin Phenytoin Sulfamethoxazol Torasemid Warfarin	<b>Protonenpumpen-Hemmer</b> Omeprazol Lansoprazol  <b>Diverse</b> Amitriptylin Clomipramin Clopidogrel* Cyclophosphamid* Diazepam Phenytoin	<b>Betablocker</b> Metoprolol Propafenon Timolol  <b>Antidepressiva</b> Amitriptylin Clomipramin Desipramin Duloxetine Imipramin Paroxetin Venlafaxin  <b>Antipsychotika</b> Aripiprazol Haloperidol Risperidon Thioridazin  <b>Opioide</b> Codein* Dextromethorphan Tramadol*  <b>Diverse</b> Ondansetron Tamoxifen*	<b>Makrolid-Antibiotika</b> Clarithromycin Erythromycin  <b>Benzodiazepine</b> Alprazolam Diazepam Midazolam Triazolam  <b>Kalziumkanalblocker</b> Amlodipin Diltiazem Felodipin Nifedipin Nisoldipin Nitrendipin Verapamil  <b>Immunsuppressiva</b> Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus  <b>HIV-Protease-Inhibitoren</b> Indinavir Ritonavir Saquinavir	<b>Statine</b> Atorvastatin Lovastatin Simvastatin  <b>Gerinnungshemmer</b> Apixaban Rivaroxaban Phenprocoumon  <b>Diverse</b> Aripiprazol Bupiron Chinidin Chinin Ethinylestradiol Imatinib Sildenafil Tamoxifen Vincristin



# Pharmakokinetische Interaktionen: Inhibition versus Induktion

- Inhibitoren** eines CYP Enzyms können die Plasmakonzentration eines anderen Pharmakons, das gleichzeitig über dieses Enzym metabolisiert wird, erhöhen, indem sie dessen Abbau hemmen.
- >> Eintritt sehr schnell, innerhalb von Stunden!



# Pharmakokinetische Interaktionen: Inhibition versus Induktion

**Induktoren** führen zu einer Mehrproduktion oder Aktivitätssteigerung des Enzyms, beschleunigen den Abbau und können somit zu erniedrigten Plasmaspiegeln des anderen Pharmakons führen.

>> **Tritt in d. R. mit Zeitverzögerung auf, da die Enzyme erst allmählich aufreguliert werden (Tage bis Wochen!).**



# Inhibitoren und Induktoren der CYP Enzyme

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5
<b>Inhibitoren</b>				
<b>Fluorchinolone</b> Ciprofloxacin ++ Ofloxacin Levofloxacin  <b>Diverse</b> Amiodaron Cimetidin + Fluvoxamin ++ Ticlopidin	Amiodaron + Fluconazol ++ Isoniazid	<b>SSRI</b> Fluoxetin Fluvoxamin  <b>PPI</b> Lansoprazol + Omeprazol +  <b>Diverse</b> Ketoconazol Ticlopidin	<b>SSRI</b> Duloxetin + Fluoxetin ++ Paroxetin ++  <b>Diverse</b> Amiodaron Bupropion Cimetidin Chinidin ++ Chlorpheniramin Clomipramin Ritonavir	<b>HIV-Protease-Inhibitoren</b> Indinavir ++ Nelfinavir ++ Ritonavir ++  <b>Makrolide</b> Clarithromycin ++ Erythromycin +  <b>Azol-Antimykotika</b> Fluconazol + Itraconazol + Ketoconazol ++ Voriconazol  <b>Diverse</b> Aprepitant +, Amiodaron Cimetidin + Diltiazem Naringin + (in Zitrusfrüchten) Verapamil +
<b>Induktoren</b>				
Tabakrauch Omeprazol	Rifampicin			Carbamazepin (weniger Oxcarbazepin) Efavirenz Hyperforin (in Johanniskraut) Phenobarbital Phenytoin Rifampicin



# CYP450 Pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence

Dana Ravyn <sup>a</sup>, Vipa Ravyn <sup>b</sup>, Robert Lowney <sup>a</sup>, Henry A. Nasrallah <sup>c,\*</sup>

Schizophrenia Research 149 (2013) 1–14

	Antipsychotic	CYP2D6	CYP3A4	CYP1A2
SECOND GENERATION	Aripiprazole	●	○	
	Asenapine <sup>a</sup>			○
	Clozapine	○	○	●
	Iloperidone	●	○	
	Lurasidone		●	
	Olanzapine	○		●
	Paliperidone	●	○	
	Quetiapine		●	
	Risperidone	●	○	
	Ziprasidone <sup>b</sup>		○	
	FIRST GENERATION	Chlorpromazine	●	
Fluphenazine		●		
Haloperidol		●	●	
Loxapine		●	●	●
Perphenazine		●		●
Thioridazine		●		●
Zuclophenthixol		●		

- Primary metabolism
- Secondary metabolism



# Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

---

## Authors

C. Hiemke<sup>1, 2</sup>, N. Bergemann<sup>3</sup>, H. W. Clement<sup>4</sup>, A. Conca<sup>5</sup>, J. Deckert<sup>6</sup>, K. Domschke<sup>7</sup>, G. Eckermann<sup>8</sup>, K. Egberts<sup>9</sup>, M. Gerlach<sup>9</sup>, C. Greiner<sup>10</sup>, G. Gründer<sup>11</sup>, E. Haen<sup>12</sup>, U. Havemann-Reinecke<sup>13</sup>, G. Hefner<sup>14</sup>, R. Helmer<sup>15</sup>, G. Janssen<sup>16</sup>, E. Jaquenoud<sup>17</sup>, G. Laux<sup>18</sup>, T. Messer<sup>19</sup>, R. Mössner<sup>20</sup>, M. J. Müller<sup>21</sup>, M. Paulzen<sup>11</sup>, B. Pfuhlmann<sup>22</sup>, P. Riederer<sup>6</sup>, A. Saria<sup>23</sup>, B. Schoppek<sup>24</sup>, G. Schoetsanis<sup>25</sup>, M. Schwarz<sup>26</sup>, M. Silva Gracia<sup>12</sup>, B. Stegmann<sup>12</sup>, W. Steimer<sup>27</sup>, J. C. Stingl<sup>10</sup>, M. Uhr<sup>28</sup>, S. Ulrich<sup>29</sup>, S. Unterecker<sup>6</sup>, R. Waschgl<sup>30</sup>, G. Zernig<sup>23, 31</sup>, G. Zurek<sup>32</sup>, P. Baumann<sup>33</sup>

frei erhältlich unter: [www.agnp.de](http://www.agnp.de)



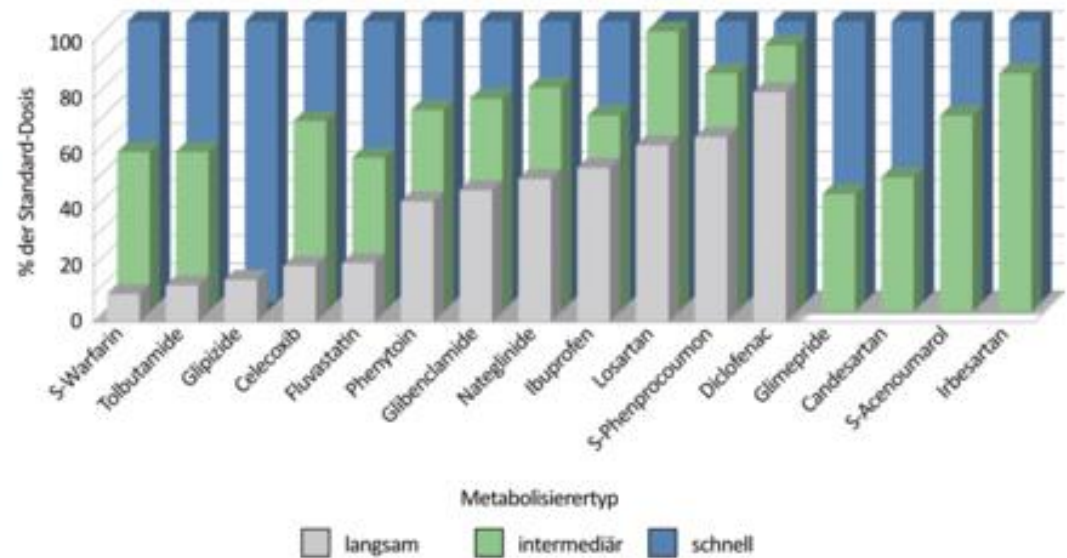
### Antipsychotic drugs

Amisulpride	100–320 ng/mL	12–20 h	640 ng/mL	1	2.71	No metabolites, some patients may need concentrations above 320 ng/mL to attain sufficient improvement.
Aripiprazole Aripiprazole plus dehydroaripiprazole	100–350 ng/mL 150–500 ng/mL	60–80 h	1 000 ng/mL	2	2.23	Dehydroaripiprazole concentrations amount to about 45% of the parent drug. Apparent elimination half-life 30–47 days
Asenapine	1–5 ng/mL	13–39 h	10 ng/mL	4	3.50	
Benperidol	1–10 ng/mL	4–6 h	20 ng/mL	3	2.62	Higher levels may be tolerated in patients under long-term high-dose therapy due to adaptive changes.
Brexipiprazole	40–140 ng/mL	91 h	280 ng/mL	3		Major metabolite amounts to 23–48% of the parent drug, does not contribute to therapeutic effects.
Bromperidol	12–15 ng/mL	20–36 h	30 ng/mL	2	4.38	
Cariprazine	10–20 ng/mL	48–120 h	40 ng/mL	3	2.34	Active metabolites are N-desmethylcariprazine and N,N-didesmethylcariprazine.
Chlorpromazine	30–300 ng/mL	15–30 h	600 ng/mL	2	3.14	
Chlorprothixene	20–300 ng/mL	8–12 h	400 ng/mL	3	3.17	
Clozapine	350–600 ng/mL	12–16 h	1 000 ng/mL	1	3.06	Major metabolite N-desmethylclozapine with unclear antipsychotic activity, the therapeutic reference range seems likely to be lower in pediatric patients.
Flupentixol	0.5–5 ng/mL (cis-isomer)	20–40 h	15 ng/mL	2	2.30	Apparent t <sub>1/2</sub> for flupentixol decanoate 17 days
Fluphenazine	1–10 ng/mL	16 h	15 ng/mL	1	2.29	Apparent half-life for fluphenazine decanoate 14 days
Fluspirilen	0.1–2.2 ng/mL	7–14 days	4.4 ng/mL	3	2.10	
Haloperidol	1–10 ng/mL	12–36 h	15 ng/mL	1	2.66	Higher levels can be tolerated in patients under long-term high-dose therapy due to adaptive changes; apparent t <sub>1/2</sub> for haloperidol decanoate 17 days.
lloperidone	5–10 ng/mL	18–33 h	20 ng/mL	3	2.34	
Levomepromazine	30–160 ng/mL	16–78 h	320 ng/mL	3	3.04	
Loxapine	5–10 ng/mL	6–8 h	20 ng/mL	3	3.05	Delivered by means of a thermally generated aerosol
Lurasidone	15–40 ng/mL	20–40 h	120 ng/mL	3	2.03	
Melperone	30–100 ng/mL	4–6 h	200 ng/mL	3	3.80	QTc prolongation is suggested to correlate with drug concentrations.



# CYP 2C9

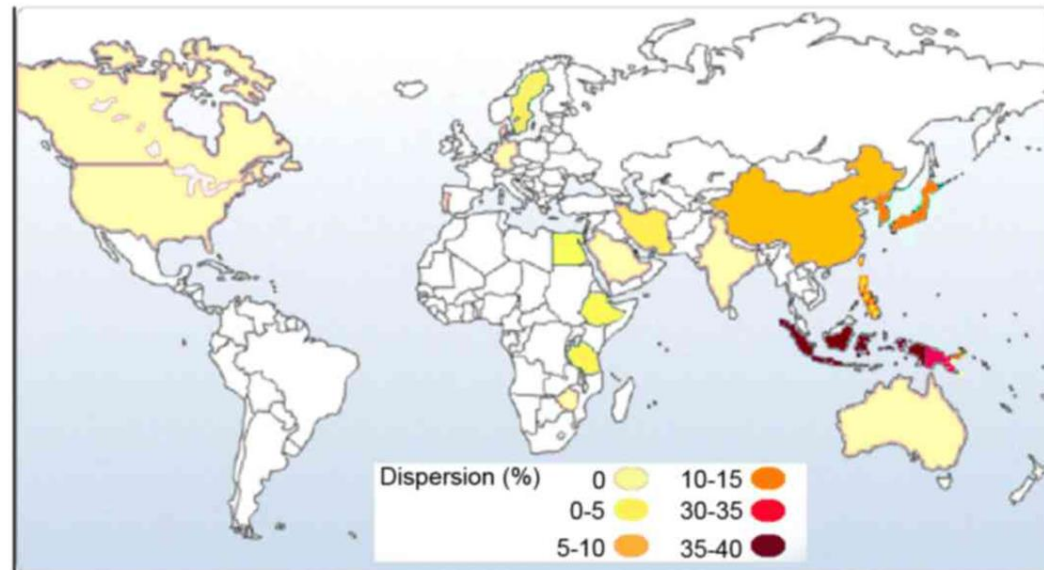
- **Substrate:**
  - Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid)
  - AT1 Antagonisten (z.B. Candesartan)
  - Statine
- **Inhibitoren:**
  - Amiodaron
  - Fluconazol
- **Induktor**
  - Phenytoin





# CYP 2C19

- 2–5% der Mitteleuropäer und Afro-Amerikaner sind PM (im Wesentlichen Träger der Genvarianten CYP2C19\*2 und CYP2C19\*3),
- 12% und 23% der Asiaten hat mit CYP2C19\*17 eine Genvariante mit verstärkter enzymatischer Aktivität, die bei knapp 20% der Mitteleuropäer vorkommt
- Die Menge an CYP 2C19 entspricht 1–3% der CYP-Gesamtaktivität.
- Inhibitoren: Omeprazol, Esomeprazol





# Problem Prodrug





# Clopidogrel (Plavix®)

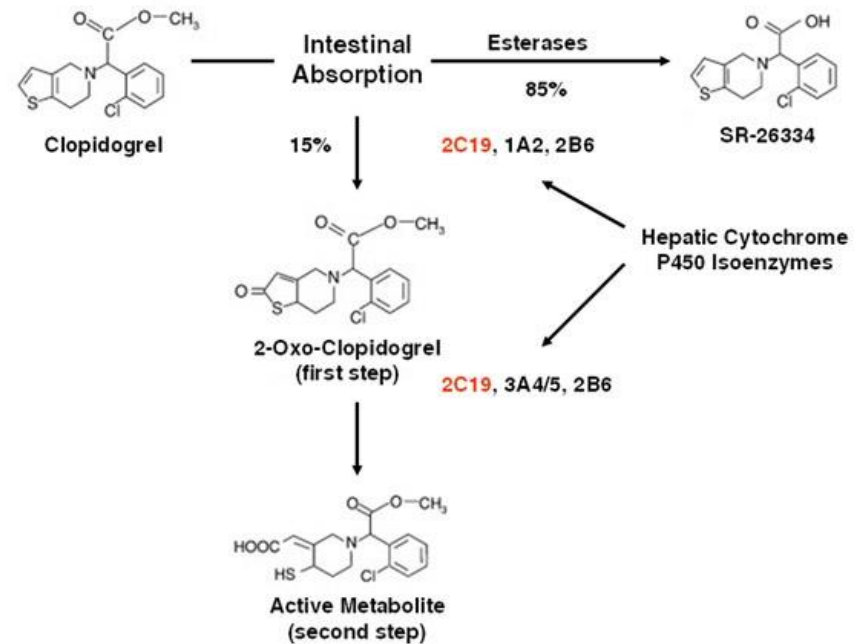
- Clopidogrel zählt zu der Gruppe der Arzneistoffe, die die Hämostase (Blutgerinnung) beeinflussen. Therapie und zur Prophylaxe gegen die Bildung von Blutgerinnseln verwendet
- Eine dem Clopidogrel vergleichbare, aber deutliche schwächere Wirkung hat Acetylsalicylsäure (ASS), die über einen anderen Mechanismus auf Thrombozyten wirkt.
- Clopidogrel=> Thrombozytenaggregationshemmer
- Inhibitor des Adenosindiphosphat-(ADP)-Rezeptors vom Subtyp P2Y12 aus der Familie der inhibitorischen Gi-Protein-gekoppelten Purinrezeptoren (GPCR)
- Dieser Rezeptor vermittelt auf der Oberfläche der Thrombozyten (Blutplättchen) die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation



# Clopidogrel ist ein Prodrug

- => Erst nach Resorption entsteht durch Oxidation über **Cytochrom P-450 2C19** und anschließende Hydrolyse der pharmakologisch aktive Metabolit
- Potente Hemmstoffe von CYP2C19 schränken die Bioaktivierung von Clopidogrel und damit dessen Wirksamkeit ein
- Der pharmakologisch aktive Metabolit ist dann verantwortlich für die Blockade der Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Thrombozytenrezeptor (P2Y12-Rezeptor), so dass die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung über den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorkomplex unterbleibt

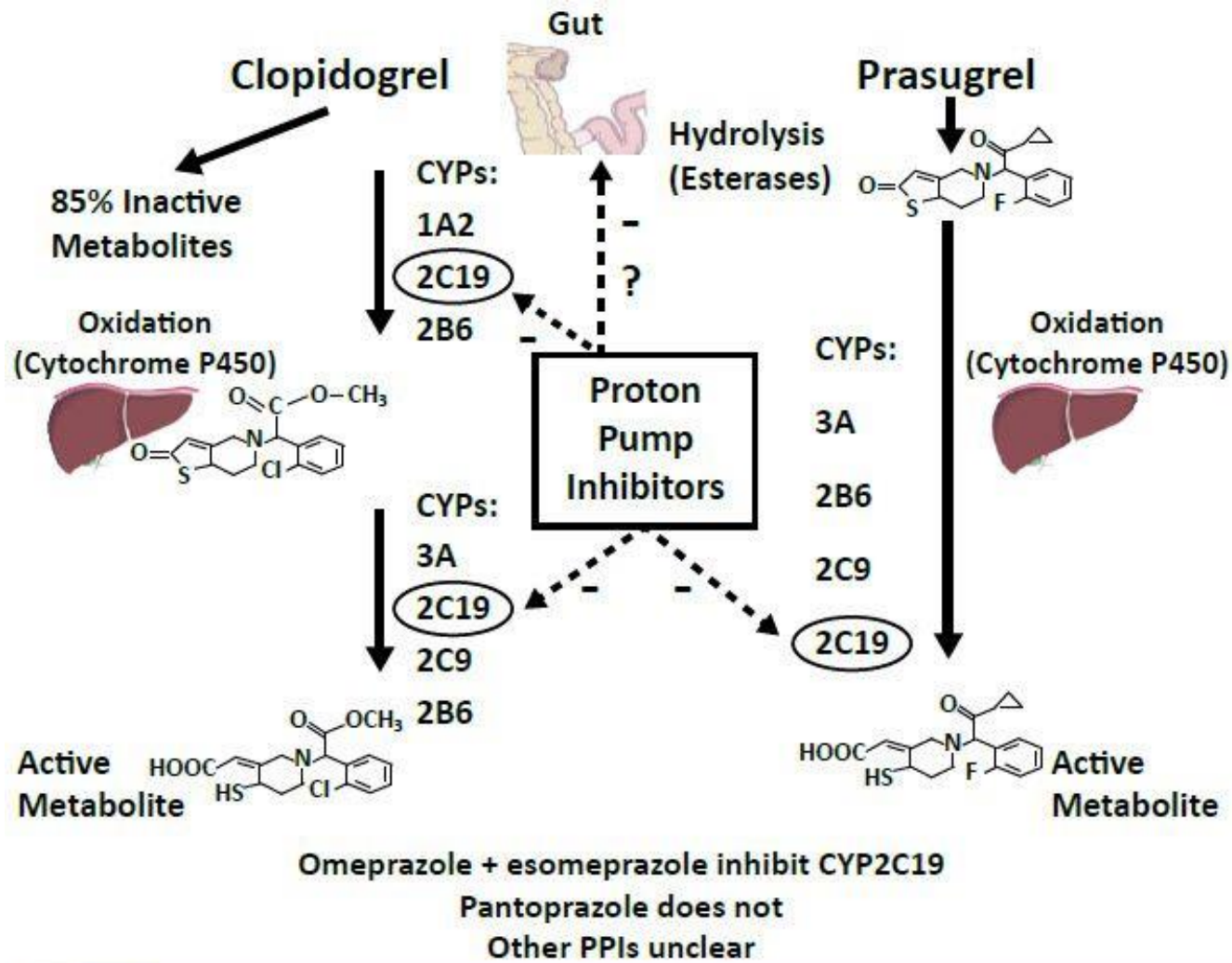
## Clopidogrel is Metabolized in a Two-Step Process





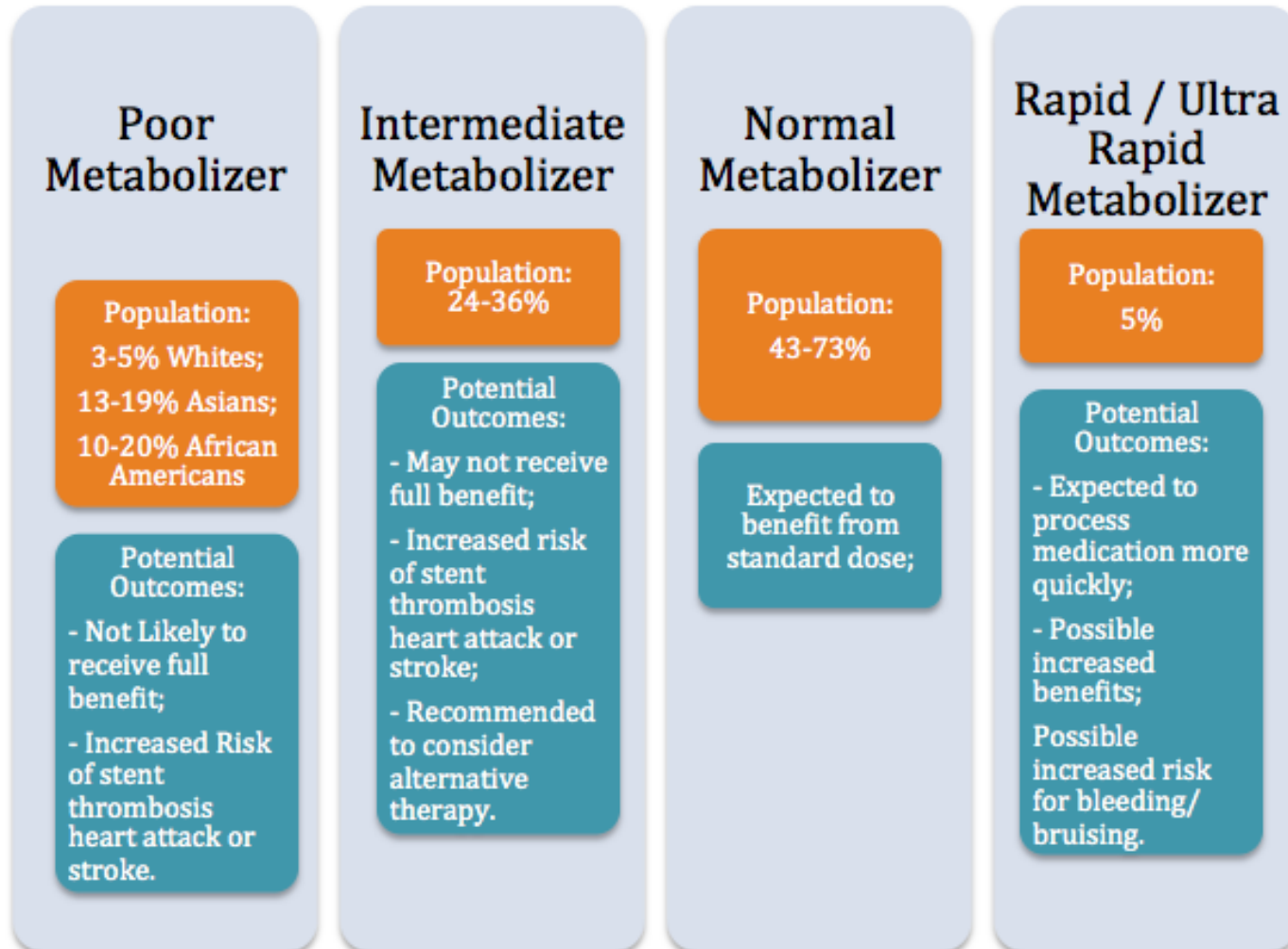


# Omeprazol inhibiert CYP2C19





# CYP 2C19 Genotypverteilung





# Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated

PK Gillman

*Drug*

*Cytochrome P450 enzyme inhibition*

	2D6	1A2	3A4	2C9	2C19
Nortriptyline	+	0	0	0	+
Desipramine	+	0	0	0	+
Amitriptyline	+	++	0	+	+++
Imipramine	+	++	+	+	+++
Dothiepin	+	+?	0?	+?	+++?
Doxepin	+	+?	0?	+?	+++?
Clomipramine	+?	+++?	0	+?	+++
Sertraline	+	0	0	0	0
Fluoxetine	+++	0	+	++	+++
Fluvoxamine	+	+++	++	+++	+++
Paroxetine	+++	0	0	0	0
Citalopram	++	0	0	0	0
Escitalopram	++	0	0	0	0
Venlafaxine	+	0	0	0	0
Duloxetine	++	0	0	0	0



# CYP 2D6

## Inhibitoren von CYP2D6

Amiodaron	Melperon	Promethazin
<b>Bupropion</b>	Methadon	Propafenon
Celecoxib	Metoclo- pramid	Propranolol
Darifenacin	Metoprolol	Ritonavir
Duloxetin	Moclobemid	Sertralin
<b>Fluoxetin</b>	<b>Paroxetin</b>	> 150 mg/d
Levome- promazin	Perphenazin	Terbinafin

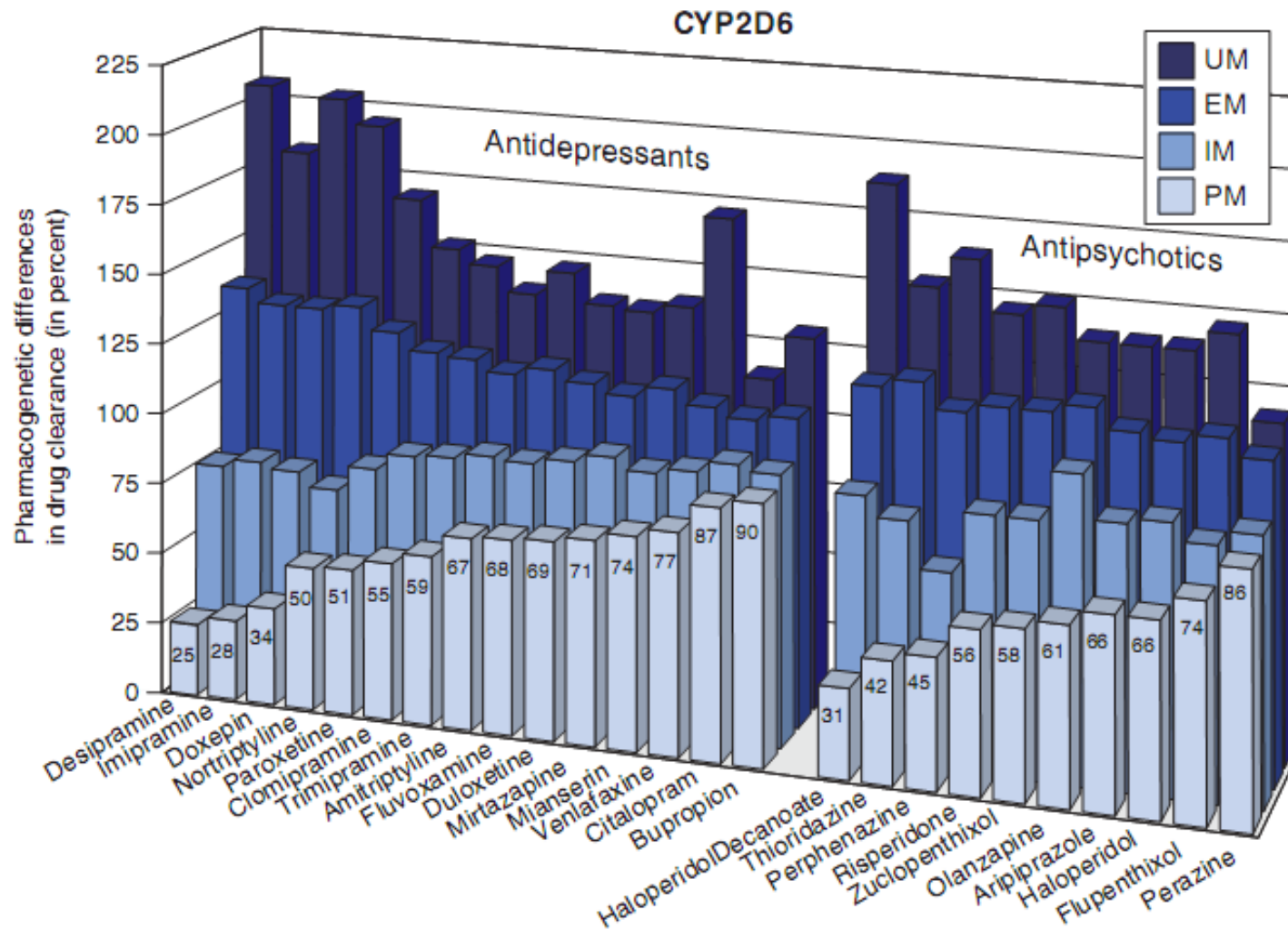
CYP2D6

## Induktoren von CYP2D6

Keine relevanten  
Substanzen bekannt



# CYP 2D6



PM=Poor Metabolizer; IM=Intermediate Metabolizer; EM=Extensive Metabolizer; UM=Ultrametabolizer



# CYP 3A4

## Inhibitoren von CYP3A4

Amiodaron	Fluconazol	<b>Posaconazol</b>
<b>Boceprevir</b>	Fluvoxamin	<b>Ritonavir</b>
Ciprofloxacin	Grapefruit	<b>Saquinavir/</b>
<b>Clarithro-</b>	<b>Indinavir</b>	<b>Ritonavir</b>
<b>mycin</b>	Isoniazid	<b>Telaprevir</b>
Diltiazem	<b>Itraconazol</b>	Verapamil
Dronedaron	Levomepro-	<b>Voriconazol</b>
<b>Erythro-</b>	mazin	
<b>mycin</b>	<b>Nelfinavir</b>	

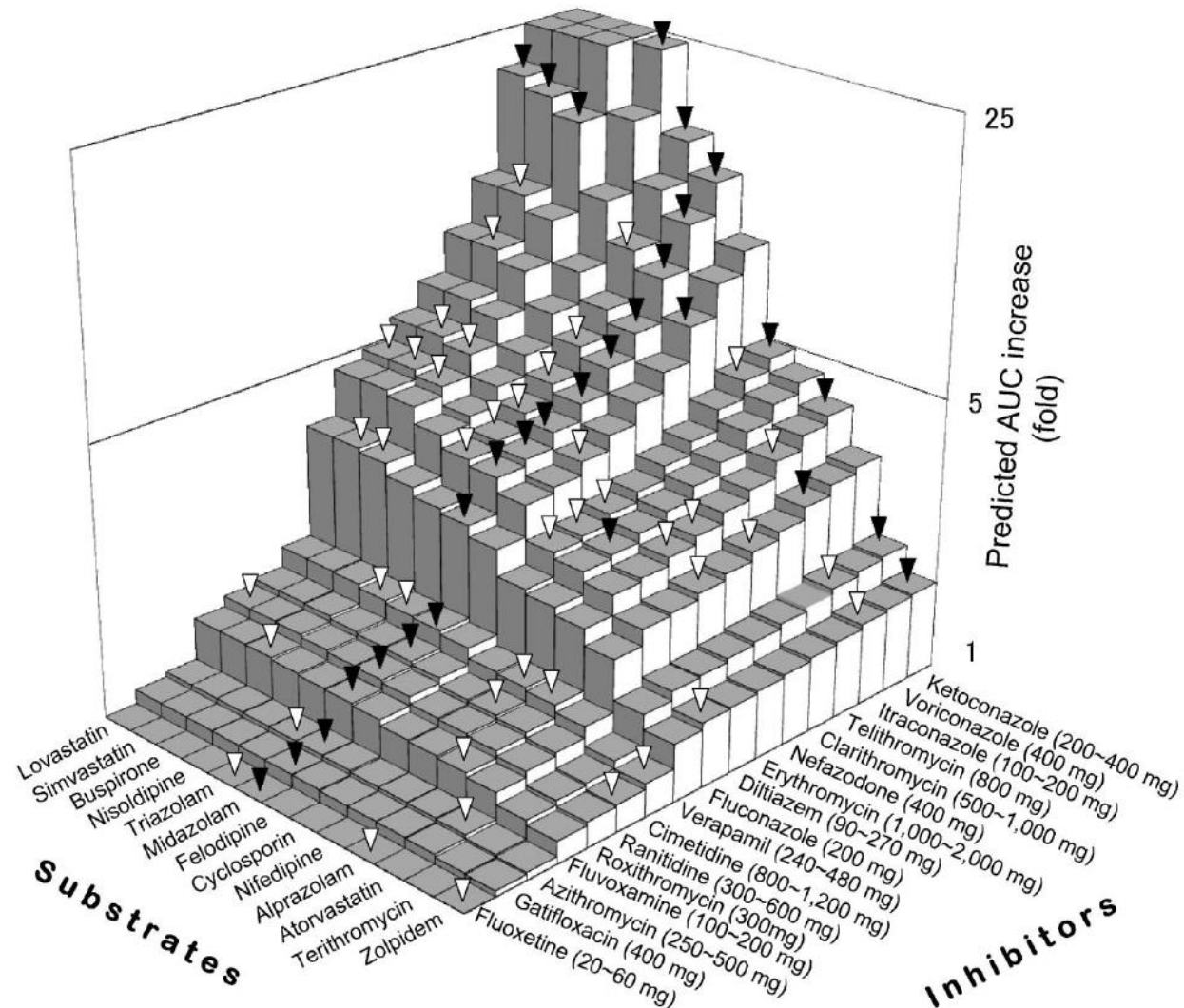
CYP3A4

## Induktoren von CYP3A4

Bosentan	<b>Phenytoin</b>
<b>Carbamazepin</b>	<b>Primidon</b>
Dexamethason	Oxcarbazepin
Efavirenz	Oxybutynin
<b>Johanniskraut</b>	<b>Rifampicin</b>
Phenobarbital	



# Predicted increase in AUC of CYP3A4 substrate drugs in the presence of inhibitor drugs





# Gefahren durch potente Hemmung von CYP 3A4

## Arzneimittel

## Potenzielle Störfwirkung

### Psychopharmaka

- |                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| ▶ Buspiron        | ▶ Schwindel, Sedierung |
| ▶ Ketamin (peros) | ▶ Atemdepression       |
| ▶ Pimozid         | ▶ Torsade de pointes   |
| ▶ Quetiapin       | ▶ Sedierung, Schwindel |
| ▶ Ziprasidon      | ▶ Torsade de pointes   |

### Nichtpsychopharmaka

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| ▶ Amiodaron  | ▶ Torsade de pointes                 |
| ▶ Apixaban   | ▶ Blutungen                          |
| ▶ Domperidon   | ▶ Torsade de pointes                 |
| ▶ Dronedaron   | ▶ Torsade de pointes                 |
| ▶ Erythromycin   | ▶ Torsade de pointes                 |
| ▶ Tyrosinkinase-Inhibitoren wie<br>Dasatinib, Erlotinib, Nilotinib u. a. | ▶ Torsade de pointes, Myelotoxizität |
| ▶ Ticagrelor   | ▶ Blutungen                          |
| ▶ Verapamil  | ▶ AV-Block                           |





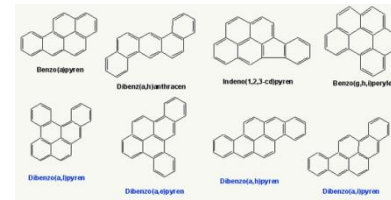
# Pharmakokinetische Interaktionen

Inhibitor oder Induktor	Alternative
Omeprazol und EsOmeprazol	Pantoprazol
Melperon	Pipamperon und Quetiapin
Levomepromazin	Pipamperon und Quetiapin
Carbamazepin	Valproat, Lamotrigin, Lithium
Ciprofloxacin, Erythromycin, Clarithromycin	Azithromycin, Levofloxacin
Duloxetin, Bupropion	Venlafaxin, (Es)Citalopram



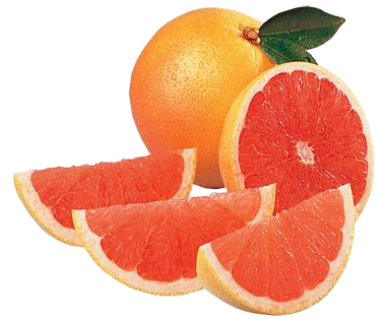
# Rauchen

- Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
- > 10 Zigaretten/d
- nach ca. 5-10 Tagen
- Raucher reduzieren Duloxetin-Konzentration um 50%
- Nikotinkarenz erhöht die Clozapinplasma-Konzentration um 57 – 72 % (Meyer 2001)
- Plötzliche Nikotinkarenz führt nach vorheriger Clozapinbehandlung zu:
  - > Epileptischen Anfällen (McCarthy 1994, Skogh et al. 1999)
  - > Obstipation, sex. Dysfunktion (Oyewumi 1998)
  - > Pneumonie und Hypotension (Skogh et al.1999)
  - > Sedation und motorische Unruhe (Messer, Aldenhoff & Schmauss 2008)





# Wie gefährlich ist Grape Fruit Juice ?



- Naringinin
- Hemmt irreversibel CYP3A4 in der Darmmukosa, nicht in der Leber
- Mindestens 250 ml/d
- Hemmung hält mindestens über 5 bis 7 Tage an
- Reversibel ca. nach 3 bis 4 Tagen
- Wenn Grapefruit Saft getrunken wurde, bedeutet das nicht zwangsläufig Gefahr im Verzug !
- Es sind nur einige Medikamente und vor allem nur wenige Psychopharmaka betroffen.
- Prinzipiell ist aber unter Sicherheitsaspekten von einem hohen und anhaltenden Konsum von Grapefruit Saft abzuraten !
- Diese Empfehlung gilt umso mehr für ältere, multimorbide und polypharmazeutisch behandelte Patienten.