

Psychopharmakotherapie im Alter

Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen und Polypharmazie

Torsten Kratz, Albert Diefenbacher

Zusammenfassung

Hintergrund: Durch die Zunahme hochbetagter Menschen erhöht sich auch die Zahl der multimorbiden Patienten und somit das Risiko für Polypharmazie. Arzneimittelinteraktionen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes und die Notwendigkeit zur stationären Behandlung können folgen. 5–10 % der Krankenhausaufnahmen in der Altersgruppe der Hochbetagten sind auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen.

Methode: Es wurde eine selektive Literaturrecherche in PubMed und der Cochrane Library mit den Stichworten „Arzneimittelinteraktionen“, „unerwünschte Arzneimittelwirkung“, „Polypharmazie“, „Pharmakokinetik“ und „Pharmakodynamik“ durchgeführt.

Ergebnisse: Ältere Patienten sind in besonderer Weise von Polypharmazie betroffen. Ursachen hierfür sind unter anderem die Multimorbidität im Alter und die unkritische Anwendung von Leitlinien. Je mehr Medikamente eingenommen werden, desto größer ist das Risiko für Arzneimittelinteraktionen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Altersbedingte Veränderungen von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik erhöhen dieses Risiko. In der Pharmakotherapie Älterer sind Kenntnisse über Abbaueffekte der Medikamente, Eiweißbindung sowie induktive und inhibitorische Effekte am Cytochrom P450 notwendig, um Arzneimittelinteraktionen und Polypharmazie zu vermeiden.

Schlussfolgerung: Zahlreiche Hilfsmittel und Instrumente unterstützen ein praktikables und sinnvolles Arzneimittelmonitoring, um so die Risiken für Arzneimittelinteraktionen und unerwünschter Arzneimittelwirkungen frühzeitig zu erkennen und zu vermeiden.

Zitierweise

Kratz T, Diefenbacher A: Psychopharmacological treatment in older people—avoiding drug interactions and polypharmacy. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 508–18. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0508

Evangelisches
Krankenhaus Königin
Elisabeth Herzberge
Berlin, Abteilung
für Psychiatrie,
Psychotherapie und
Psychosomatik;
Prof. Dr. med. Kratz,
Prof. Dr. med.
Diefenbacher, MBA

Aufgrund demografischer Entwicklungen wird der Anteil Älterer an der Gesamtbevölkerung ansteigen. Die heute etwa 6 Millionen über 80-Jährigen in Deutschland werden bis 2050 auf etwa 10 Millionen anwachsen (1). Die Zunahme hochbetagter Menschen führt zur Zunahme von Multimorbidität und damit zur Notwendigkeit, mehrere Arzneimittel gleichzeitig zu verordnen (2). Folge ist Polypharmazie, die Gabe von fünf oder mehr Wirkstoffen gleichzeitig. Polypharmazie betrifft 75- bis 85-Jährige besonders (2).

Polypharmazie führt zur Zunahme von Arzneimittelinteraktionen, unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes und vermehrter stationärer Behandlungen (e1). Arzneimittelinteraktionen sind Wechselwirkungen von Arzneimitteln, die durch inhibitorische oder induktive Effekte

auf das Cytochrom P450 (CYP) zu toxischer Wirkung oder Verminderung des therapeutischen Effekts führen können. UAW tragen zu höheren Kosten im Gesundheitswesen bei. Sie sind für 5–10 % der Krankenhausaufnahmen verantwortlich (3–6, e2). Bei Älteren besteht die erhöhte Gefahr stationärer Wiederaufnahme wegen schwerer UAW (e3). Medikamente, die im Alter häufig UAW begünstigen, sind Antihypertensiva (36 %), nicht-steroidale Analgetika/Antiphlogistika (17,8 %), Insuline (13,9 %), Antikoagulanzen (33,3 %) und Psychopharmaka (24,8 %) (7, e1, e4, e5).

Der unkritische Einsatz von Psychopharmaka bei Älteren sowie veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik können zu erhöhten Nebenwirkungsraten und UAW führen. Anticholinerg und sedierend wirkende Psychopharmaka sind riskant. Oft lassen sich UAW

Arzneimittelinteraktionen

Arzneimittelinteraktionen sind Wechselwirkungen von Arzneimitteln, die durch inhibitorische oder induktive Effekte auf das Cytochrom P450 zu toxischen Wirkungen oder zu einer Verminderung des therapeutischen Effekts führen können.

Polypharmazie

Polypharmazie ist die gleichzeitige und kontinuierliche Gabe von fünf oder mehr Wirkstoffen. Die Polypharmazie erhöht das Risiko für Wechsel- und Nebenwirkungen insbesondere bei älteren Patienten deutlich.

nur schwer von Symptomen der Grunderkrankung oder von neuen Erkrankungen unterscheiden (8, 9). UAW von Psychopharmaka können bei Älteren dramatischen Folgen haben: Sturzgefahr durch Überdosierung oder Parkinsonoid; Delirien, Synkopen und kognitive Verschlechterung durch anticholinerge Nebenwirkungen; Bradykardie bei kardialen Nebenwirkungen oder Dekompensation eines Diabetes mellitus und das Auftreten von kardiovaskulären/zerebrovaskulären Ereignissen durch metabolische Nebenwirkungen.

Die starke Anwendung von Leitlinien bei mehreren chronischen Erkrankungen erhöht das Polypharmazierisiko und die Möglichkeit von potenziell gefährlichen Arzneimittelinteraktionen und UAW deutlich (10, 11). Nichtangepasste Dosierung durch Unkenntnis von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Psychopharmaka im Alter ist häufig Ursache für Arzneimittelinteraktionen und UAW (11).

Psychopharmakotherapie Älterer ist wichtig und notwendig für deren Lebensqualität. Wissen über spezifische Pharmakodynamik und Pharmakokinetik Älterer kann zur Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen und Polypharmazie beitragen (e6). Kenntnisse über Spezifika im Alter sind notwendig, rasch erlernbar und unkompliziert. Durch Schulung des Personals einer Intensivstation konnten Interaktionen von 66 % auf 54 % und UAW von 44 % auf 25 % reduziert werden (12).

Methode

Grundlage des Artikels ist eine selektive Literaturrecherche im PubMed und öffentlichen Datenbanken.

Lernziele

Die Leser sollen nach Lektüre des Artikels

- die Besonderheiten der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in der Anwendung von Psychopharmaka im Alter verstehen
- die Altersspezifika von Resorption, Verteilung, Ausscheidung und Biotransformation kennengelernt haben
- wissen, wie beim notwendigen Einsatz von Psychopharmaka im Alter Arzneimittelinteraktionen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Polypharmazie vermieden werden können.

Pharmakokinetik

Pharmakokinetische Interaktionen sind Wechselwirkungen, die indirekt über Induktion beziehungsweise Inhibition am CYP oder direkt die Bioverfügbarkeit der Medikamente beeinflussen. Pharmakokinetische Be-

Pharmakokinetische Interaktionen

Unter pharmakokinetischen Interaktionen versteht man Wechselwirkungen, die entweder indirekt über die Induktion oder Inhibition am Cytochrom P450 oder direkt, intermolekular über beispielsweise Chelatierung diverser Arzneistoffe die Bioverfügbarkeit der Medikamente beeinflussen.

TABELLE 1

Übersicht über inhibitorische Wirkungen auf verschiedene CYP-450-Isoenzyme verschiedener Antidepressiva (Auswahl)*

Substanz	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Fluoxetin	+	++	++	+++	+
Sertralin	+	+	++	+	+
Paroxetin	+	+	+	+++	+
Citalopram	+	-	-	-	-
Duloxetin	-	-	-	++	-
Venlafaxin	-	-	-	+	-
Mirtazapin	-	-	-	+	-

- keine Hemmung; + leichte Hemmung; ++ moderate Hemmung; +++ schwere Hemmung
*modifiziert und ergänzt nach (e8, e28-e30)

sonderheiten im Alter sind in veränderter Resorption (gastrointestinal und Bluthirnschranke), Verteilung, Eiweißbindung, renaler Eliminierung und Biotransformation (CYP) zu suchen (13, e7).

Verteilung

Altersbedingte Veränderungen sind Reduktion von Flüssigkeitsvolumen, Organdurchblutung, Muskelmasse, Serumalbumin und Zunahme des Körperfettgewebes (14). Es kommt zur Veränderung der Serumkonzentrationen, verlängerter Verweildauer der Medikation im Körper, stärkerer Wirkung bei geringerer Dosierung und damit zur Zunahme von Nebenwirkung und Toxizität.

Die Zunahme des Körperfettgewebes (stetiger Umbau von Muskelmasse in Fett- und Bindegewebe im Alter) führt dazu, dass lipophile Substanzen in Fettpots angereichert und unkontrolliert abgegeben werden. So ist die Halbwertszeit von Diazepam bei Älteren aufgrund hoher Lipophilie um das Zweifache erhöht, selbst bei noch unveränderter Kreatinin-Clearance. Der Einsatz von Diazepam ist deshalb im Alter kritisch zu bewerten (15). Keine Zunahme der Halbwertszeit im Alter zeigen Oxazepam und Lorezepam, die nicht lipophil sind und bevorzugt werden sollten.

Eiweißbindung

Im Alter tritt physiologisch eine Reduktion des Serumalbumins auf (15, 16, e8). Pharmaka binden jedoch an Albumin und nur die freie, die nicht gebundene Substanz ist dann pharmakologisch wirksam. Deshalb sollte die Dosis angepasst werden, um einen Anstieg der

Wirkung von pharmakokinetischen Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen betreffen Resorption (gastrointestinal und Bluthirnschranke), Verteilung, Biotransformation und renale Eliminierung.

TABELLE 2

Auswahl wichtiger Substanzen, die induktiv auf das Cytochrom P450 wirken*

Substanzgruppe	Substanz	betroffenes CYP
Antibiotika	Griseofulvin Rifampicin	1A2, 2C8, 3A4 1A2, 2C8, 3A
Antiepileptika	Carbamazepin	1A2, 2C9, 3A4
Antirheumatika	Phenylbutazon	3A
Psychopharmaka	Hypericum	1A2, 3A4
Protonenpumpeninhibitoren	Omeprazol	1A2, 2C19
Hypnotika	Phenobarbital	1A2, 2C8, 3A

*modifiziert und ergänzt nach (e8, e28–e30)

freien Substanz und damit Nebenwirkungen oder Toxizität zu vermeiden. Psychopharmaka mit hoher Eiweißbindung (über 90 %), steiler Dosis-Wirkungs-Kurve oder geringer therapeutischer Breite sind betroffen. Der Effekt ist nicht häufig, kann aber wie beispielsweise bei der Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS) und Valproinsäure problematisch sein (Interaktionen und Blutungsneigung). ASS, zum Beispiel als Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall, kann die Valproinsäure aus der Eiweißbindung verdrängen. Der Valproinsäurespiegel kann ansteigen. Unruhe, Verwirrtheit oder in seltenen Fällen eine Valproinsäure-Enzephalopathie können folgen.

Ausscheidung

Die renale Elimination kann individuell altersbedingt verändert sein. Renale Durchblutung, Anzahl der Nephronen und glomeruläre Filtrationsrate nehmen ab. Die glomeruläre Filtrationsrate reduziert sich um bis zu 1 mL/Minute/Jahr, die Tubulusfunktion nimmt ab dem 50. Lebensjahr pro Jahr um 1 % pro Jahr ab (16, 17). Nierengängige Medikamente (wie Gyrasehemmer und Digoxin) könnten verzögert eliminiert werden. Bei Älteren sollten deshalb häufiger Medikamentenspiegel im Blut kontrolliert und Medikamente bevorzugt werden, die nicht nur einen Abbauweg präferieren. Digoxin (renale Eliminierung) könnte auf Digitoxin umgestellt werden (hepatische und renale Eliminierung).

Biotransformation und CYP

Besondere Bedeutung kommt der Biotransformation im Alter zu. Es kommt altersbedingt zur Reduktion der Lebergröße (bis 40 %), zur Abnahme von Leberdurch-

Biotransformation und CYP

Besondere Bedeutung hat die Biotransformation im Alter. Es kommt altersbedingt zur Reduktion der Lebergröße, zur Abnahme von Leberdurchblutung und Enzymaktivität der CYP-abhängigen Phase-I-Reaktion und zur höheren Bioverfügbarkeit und langsameren Elimination lebergängiger Medikamente.

blutung (bis 30 %) und Enzymaktivität der CYP-abhängigen Phase-I-Reaktion und zur höheren Bioverfügbarkeit und langsameren Elimination lebergängiger Medikamente wie zum Beispiel Propranolol, Metoprolol, Verapamil, Nifedipin (e9).

Das CYP spielt eine wesentliche Rolle, da es in der Phase-I-Reaktion der Leber an Oxidation und Hydrolyse beteiligt ist. Diese Phase I unterliegt Altersveränderungen, während die Phase II (Glucuronidierung) im Alter meist unverändert bleibt. Für die Psychopharmakotherapie Älterer sind die Isoenzyme 1A2, 3A4, 2D6, 2C19, 2B6 und 2C9 hervorzuheben (eGrafik).

Bei der Gabe von mehreren Medikamenten, die hepatisch abgebaut werden, kann es zu erhöhten oder erniedrigten Medikamentenspiegeln im Blut kommen. Pharmakokinetisch interaktionsrelevant ist eine Kombination dann, wenn ein verabreichter Arzneistoff Inhibitor oder Induktor eines CYP-Enzyms ist („perpetrator drug“) und die Medikamentenliste Arzneistoffe enthält, die bevorzugt durch das gehemmte oder induzierte Enzym abgebaut werden („victim drugs“). Kenntnisse über die Abbauege der verschiedenen Substanzen und deren Potenzial zur Inhibition oder Induktion sind deshalb notwendig.

Inhibition von Cytochrom-P450-Enzymen

Bei der Psychopharmakotherapie Älterer muss die Inhibition des Isoenzym 2D6 beachtet werden. Dieses Isoenzym wird im Abbau zahlreicher internistischer, aber auch psychiatrischer Medikamente gebraucht. Dessen Inhibition kann zu schweren Arzneimittelinteraktionen und UAW führen. Potente Inhibitoren sind die Antidepressiva Paroxetin und Fluoxetin. Die Kombination von Paroxetin mit den Blutdrucksenkern Nebivolol oder Metoprolol, kann zum Auftreten einer schweren Bradyarrhythmie führen (18). Paroxetin als starker Inhibitor am Isoenzym 2D6 hemmt den Abbauweg von Nebivolol und führt zu dessen Anstieg im Blut mit folgender Bradyarrhythmie. Auch Aripiprazol steigt im Plasmaspiegel durch Gabe von 2D6-Inhibitoren an (19, 20).

Besondere Bedeutung haben Tramadol (Schmerzmedikament) und Tamoxifen (Hormonbehandlung beim Mammakarzinom), die als inaktive Vorstufen (Prodrug) über das Isoenzym 2D6 in die wirksame Form umgewandelt werden müssen (21). Wenn Tramadol oder Tamoxifen mit starken 2D6-Hemmern, wie Paroxetin, Fluoxetin, Bupropion oder Melperon (Dosen über 50 mg pro Tag) eingenommen werden, kann deren Wirksamkeit deutlich reduziert werden (21); bei Tamoxifen mit der Folge des Anstieges der Brustkrebssterblichkeit (e10).

Beispiele für Inhibition

Die Gabe von Paroxetin und Nebivolol (selektiver β -Adrenorezeptorenblocker) führt durch die Hemmung am Isoenzym 2D6 zu einem deutlich erhöhten Nebivolol-Blutspiegel und der Entstehung einer bradykarden Herzrhythmusstörung.

Relevant ist auch das Isoenzym 2C19. Die Kombination von Sertralin und Omeprazol kann zu UAW und erheblichen Arzneimittelinteraktionen führen (22). Ein serotonerges Syndrom kann auftreten, da Sertralin über das Isoenzym 2C19 abgebaut wird und Omeprazol dieses hemmt. Pantoprazol ist deshalb zu bevorzugen, da es nicht hemmt. Bei Älteren sind Citalopram, Venlafaxin und Mirtazapin zu bevorzugen. Paroxetin und Fluoxetin sollten gemieden werden (Tabelle 1).

Auch der inhibitorische Effekt am Isoenzym 3A4 ist bei der Behandlung Älterer zu beachten. Substanzen, die über 3A4 abgebaut werden, können im Plasmaspiegel ansteigen und Toxizität auslösen. Das Antibiotikum Clarithromycin wirkt hemmend am Isoenzym 3A4 (23, e11). Sein Einsatz ist problematisch, wenn auch andere Substanzen über 3A4 abgebaut werden. Quetiapin und Aripiprazol (Abbau über 3A4) steigen im Plasmaspiegel durch die Gabe potenter 3A4-Inhibitoren, wie Clarithromycin oder Erythromycin an (19, 20, 24).

Bestimmte Neuroleptika (wie Olanzapin) können durch Gabe von Ciprofloxacin (1A2-Inhibitor am Isoenzym 1A2) im Plasmaspiegel ansteigen (19, 20).

Neben Psychopharmaka kann auch Grapefruitsaft (25) inhibitorische Effekte auf den hepatischen Abbau von Arzneimitteln haben. Dies betrifft besonders das Isoenzym 3A4. Dies ist insbesondere der Fall bei Psychopharmaka wie Quetiapin, Clomipramin, Carbamazepin und Bupropion. Grapefruitsaft kann die Bioverfügbarkeit dieser Stoffe um das 3- bis 5-fache steigern (25). Patienten sollten hierauf hingewiesen und Grapefruitsaft vermieden werden.

Induktion von Cytochrom-P450-Enzymen

Die Induktion des CYP kann in der Pharmakotherapie Älterer zu erheblichen Problemen führen (Tabelle 2).

Carbamazepin und Johanniskraut sind hervorzuheben. Sie sind potente Induktoren an zahlreichen Isoenzymen des CYP (zum Beispiel 1A2, 2C9, 2C19, 3A4) (26–29). So kann beispielsweise der Quetiapin-Plasmaspiegel durch Gabe der 3A4-Induktoren Johanniskraut oder Carbamazepin deutlich sinken (19, 20).

Johanniskraut ist als mildes Antidepressivum eine beliebte Substanz. Der gleichzeitige Einsatz mit Phenprocoumonen kann dazu führen, dass deren Wirkung aufgehoben wird (29). Johanniskraut wirkt induzierend am Isoenzym 3A4, über das Phenprocoumonen abgebaut werden. Folge könnten Thrombosen und kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse sein. Die Induktion von Johanniskraut betrifft auch Theophyllin, Cyclosporine,

Grapefruit

Neben Psychopharmaka kann auch Grapefruitsaft inhibitorische Effekte auf den hepatischen Abbau von Arzneimitteln haben. Betroffene Psychopharmaka sind Quetiapin, Clomipramin, Carbamazepin und Bupropion. Grapefruitsaft kann die Bioverfügbarkeit dieser Stoffe um das 3- bis 5-fache steigern.

KASTEN

Substanzen (Beispiele) mit anticholinergen Effekten (im Sinne von UAW)*

- **Antidepressiva**
 - Amitriptylin
 - Imipramin
 - Doxepin
 - Trimipramin
 - Nortriptylin
 - Maprotilin
 - Clomipramin
- **Antiparkinsonmittel**
 - Biperiden
 - Procyclidin
 - Trihexyphenidyl
- **Neuroleptika**
 - Chlorpromazin
 - Thioridazin
 - Fluphenazin
 - Perazin
 - Melperon
 - Clozapin
- **Muskelrelaxanzien/Spasmolytika**
 - Orphenadrin
 - Methocarbamol
- **Urologika/Spasmolytika**
 - Oxybutynin
 - Tolterodin
 - Solifenacin
- **Antiemetika**
 - Dimenhydrinat
- **Antihistaminika**
 - Dimetindenmaleat
 - Diphenhydramin
- **Spasmolytika (gastrointestinal)**
 - Butylscopolaminbromid

*modifiziert und ergänzt nach (e31–e33)
UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Carbamazepin, Antiinfektiva (wie HIV-Medikamente), trizyklische Antidepressiva (TZA; beispielsweise Amitriptylin) und orale Kontrazeptiva (29, 30).

Carbamazepin ist ein potenter Induktor an den Isoenzymen 1A2, 2C9 und 3A4. Der Abbau von bestimmten Neuroleptika, Cumarinen, Ciclosporinen, Antiinfektiva und oraler Kontrazeption wird befördert (31, 32).

Auch Ginkgo biloba kann induzierend wirken. Einige Präparate (25) beschleunigen den 2C19-Metabolismus. Es kann zur Reduktion der Plasmaspiegel (50–60 %) für beispielsweise Citalopram, Escitalopram, TZA, Pantoprazol und Omeprazol kommen (30, 33). Möglicherweise wirkt Ginkgo biloba auch induzierend am Isoenzym 2C9. Dies ist ein wichtiges Isoenzym für den Abbau von Phenprocoumonen und Warfarinen. Der Einsatz von Johanniskraut, Carbamazepin und Ginkgo biloba im Alter sollte also kritisch hinterfragt werden.

Nahrungsmittel oder Rauchen können ebenfalls Induktion auslösen. Rauchen, über Holzkohle gegrilltes Fleisch und Brokkoli induzieren das Isoenzym 1A2, über das zum Beispiel Olanzapin und Clozapin abgebaut werden (34).

Johanniskraut

Johanniskraut wird als mildes Antidepressivum eingesetzt. Der gleichzeitige Einsatz mit Phenprocoumonen kann zur Aufhebung der Wirkung führen. Johanniskraut wirkt induzierend am Isoenzym 3A4. Folge können Thrombosen und kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse sein.

TABELLE 3

Medikamente, die die QTc-Zeit verlängern können

Medikamentengruppe	Medikament
Antiarrhythmika	Klasse Ia: Quinidin Klasse III: Sotalol, Amiodaron
Antipsychotika/Neuroleptika	Haloperidol, Ziprasidon, Quetiapin, Sulpirid, Pimozid, Sertindol
Antidepressiva	Doxepin, Amitriptylin, Maprotilin
Antihistaminika	Terfenadin, Astemizol
Antibiotika	Erythromycin, Cotrimoxazol, Pentamidin, Moxifloxacin
andere	Ketanserin, Probucof, Zolmitriptan

Pharmakodynamik

Pharmakodynamische Interaktionen liegen vor, wenn kombinierte Arzneistoffe direkt (Kompetition) auf dieselbe Zielstruktur oder indirekt (Antagonismus oder Synergismus) auf dasselbe Organ oder denselben Regelkreislauf einwirken.

Altersbedingte Veränderungen

Die veränderte Pharmakodynamik im Alter kann Arzneimittelinteraktionen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen befördern. Abnahme der Neuronendichte, verringerte Rezeptordichte, reduzierte Transmittersynthese und Empfindlichkeit der Rezeptoren sind zu berücksichtigen. Klinische Konsequenzen treten im dopaminergen, serotonergen und cholinergen System auf, wie erhöhte Empfindlichkeit für EPMS (extrapyramidal-motorische Symptome), erhöhtes Risiko für Agitation, sexuelle Dysfunktion, für das serotonerge Syndrom sowie für anticholinerge Wirkungen wie Harnverhalt, Glaukom und Delir (35, e7).

Serotonerges Syndrom

Es wird durch verstärkte zentrale und periphere synaptische Serotoninwirkung verursacht, wie sie beispielsweise bei Kombination von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und MAO-Hemmern auftreten kann. Die wichtigsten Symptome sind Fieber, neuromuskuläre Symptome (Tremor, Hyperreflexie, Myoklonus und Hyperrigidität) und psychiatrische Symptome wie Desorientiertheit, Verwirrtheit, Erregung oder Euphorie, sowie vegetative Symptome (zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hyperhidrosis, Tachykardie). Kombinationen von Substanzen, die auf unter-

schiedliche Weise zur Ausschüttung eines gemeinsam wirksamen Metaboliten führen, sind problematisch. So kann die Kombination von SSRI mit Triptanen ein serotonerges Syndrom hervorrufen (e12).

Substanzen mit Erhöhung des Sturzrisikos („fall risk increasing drugs“)

Hierzu gehören neben Antihypertensiva und Muskelrelaxanzien auch Benzodiazepine (Sedierung und Verminderung des Muskeltonus) und Antipsychotika beziehungsweise Antidepressiva mit alpha-antagonistischer, also blutdrucksenkender Wirkung. Diuretika können durch Blutdrucksenkung, Störung von Nierenfunktion und Elektrolythaushalt ebenfalls das Sturzrisiko erhöhen (e13). Es liegen Hinweise vor, dass bei Demenzkranken auch unter SSRI, dosisabhängig, erhöhte Sturzgefahr besteht (e14). Vorsicht gilt bei Kombinationen von Substanzen mit ähnlichen Rezeptorbindungsprofilen. Der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva (wie Amitriptylin) oder Neuroleptika (wie Promethazin und Quetiapin) mit Antihypertensiva kann zu Blutdruckabfällen führen. Benzodiazepine müssen im Alter kritisch eingesetzt werden. Neben Sedierung und Sturzgefahr sowie dem Abhängigkeitspotenzial ist gelegentlich Depressiogenität zu beachten. Bei der Behandlung von Menschen mit Demenz kann der unkritische Einsatz von Benzodiazepinen zu organisch-affektiven Störungen führen (36), die letztlich als Verhaltensauffälligkeiten imponieren (37). Benzodiazepine können die Schlafarchitektur zerstören und eine zu behandelnde Schlafstörung verstärken.

Substanzen mit anticholinergen Effekten und erhöhtem Delirrisiko

Problematisch sind Substanzen, die potenziell anticholinerge Effekte haben. Ältere zeigen eine hohe Empfindlichkeit für anticholinerge Nebenwirkungen. Die im *Kasten* beispielhaft aufgeführten Substanzen sollten in der Pharmakotherapie Älterer vermieden werden. Müssen diese dennoch eingesetzt werden und eine rasche kognitive Verschlechterung oder ein Delir treten auf, müssen die Substanzen abgesetzt oder ausgetauscht werden. Die Unkenntnis dieser Zusammenhänge führt oft dazu, dass diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen gar nicht erkannt, sondern mit weiteren Medikamenten symptomatisch behandelt werden.

Der Einsatz mehrerer Medikamente mit anticholinergen Eigenschaften, wie niederpotente Neuroleptika und atropinhaltige Augentropfen, sollte vermieden werden. Antiparkinsonmedikamente und trizyklische Antidepressiva (anticholinerge Wirkung) oder Neuroleptika (wie Olanzapin oder Quetiapin) können zum zentralen anticholin-

Definition von pharmakodynamischen Interaktionen

Eine pharmakodynamische Interaktion liegt vor, wenn die kombinierten Arzneistoffe direkt (Kompetition) auf dieselbe Zielstruktur oder indirekt (Antagonismus oder Synergismus zweier Pharmaka) auf dasselbe Organ oder denselben Regelkreislauf einwirken.

Substanzen mit Erhöhung des Sturzrisikos

Antihypertensiva, Muskelrelaxanzien, Benzodiazepine (Sedierung und Verminderung des Muskeltonus), Antipsychotika, Antidepressiva mit alpha-antagonistischer, also blutdrucksenkender Wirkung sowie Diuretika

nergen Syndrom oder zum Delir führen. Auch internistische Medikamente können anticholinerg wirken, zum Beispiel Kortison, Antiemetika (wie Dimenhydrinat) und Kalziumantagonisten. Urologika sind ebenfalls betroffen.

Kombinationen von Substanzen, die gleichzeitig in den Elektrolythaushalt eingreifen, sollten kritisch überdacht werden. Die Kombination von ACE-Hemmer und kaliumsparenden Diuretika kann zu Hyperkaliämie und Delir führen. Serotonerge Pharmaka (zum Beispiel Citalopram) können durch die Auslösung eines SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion: erhöhte Sekretion des antidiuretischen Hormons in der Hypophyse führt zur gesteigerten Wasserretention mit Überwässerung und Verdünnungshyponatriämie) eine Hyponatriämie hervorrufen und damit ein demenzielles Syndrom oder ein Delir begünstigen. Bei gleichzeitiger Gabe von Diuretika (insbesondere von Thiaziden) mit serotonergen Pharmaka steigt das Risiko für Hyponatriämie nochmals an.

Substanzen mit Potenz zur QTc-Zeitverlängerung
Medikamente, die potenziell die QTc-Zeit verlängern können, sind bei Älteren zu vermeiden und sollten nicht kombiniert werden. Kritisch sind unter anderem trizyklische Antidepressiva und solche Neuroleptika wie zum Beispiel Haloperidol, Ziprasidon, Quetiapin und Sulpirid zu beurteilen. Diese sollten in Kombination mit Substanzen, die die QTc-Zeit verlängern (beispielsweise Amantadin) kritisch hinterfragt werden (19, 20, e15) (Tabelle 3).

Substanzen mit Erhöhung des Blutungsrisikos
Serotonerge Pharmaka erhöhen das Blutungsrisiko in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern, neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) oder Phenprocoumonen (e16). Serotonin verstärkt die Blutplättchenaggregation. SSRI senken die Serotoninaufnahme aus dem Blut in die Blutplättchen und begünstigen somit die Blutungsneigung (e17). In Kombination mit SSRI, Thrombozytenaggregationshemmern, NOAKs oder Phenprocoumon können auch Ginkgopräparate zur erhöhten Blutungsneigung beitragen (e18). Die Kombination von Valproinsäure mit ASS oder Antikoagulanzen erhöht ebenfalls die Blutungsneigung (19, 20).

Interaktionen mit Lithium

Lithium, eine Substanz mit geringer therapeutischer Breite, hat in der modernen Psychopharmakotherapie seine Bedeutung auch bei Älteren nicht verloren. Der Einsatz in phasenprophylaktischer, stimmungsstabilisierender und antisuizidaler Indikation bedarf jedoch guter Kenntnisse des Interaktionspotenzials (eTabelle 1).

Lithium sollte nicht mit Thiazid- oder Schleifendiuretika, nichtsteroidalen Antirheumatika, ACE-Hemmern oder Kalziumantagonisten kombiniert werden, um Lithiumintoxikationen zu vermeiden (19, 20, 38, e19). Die Zusammenarbeit zwischen psychiatrischen und somatischen Behandlern ist notwendig.

Interaktionen mit Stimmungsstabilisatoren

Stimmungsstabilisatoren können Arzneimittelinteraktionen hervorrufen. Die Gabe von Valproinsäure und trizyklischen Antidepressiva erhöht die Krampfbereitschaft (19, 20). Die Kombination von Valproinsäure und Clozapin kann zu Veränderungen beider Plasmaspiegel führen (19, 20). Lamotrigin und Valproinsäure können sich im Plasmaspiegel erhöhen mit Gefahr einer toxischen Epidermolyse (19, 20).

Interaktionen mit Neuroleptika

Neuroleptika können Interaktionen mit anderen Substanzen hervorrufen. Die Kombination von Clozapin und Valproinsäure kann zur Neutropenie führen (19, 20). Clozapin ist stark anticholinerg (19, 20). Risperidon kann mit Alpha-1-Blockern (beispielsweise Tamsulosin) zu deren Wirkverstärkung führen, die Kombination mit trizyklischen Antidepressiva oder Betablockern kann extrapyramidalmotorische Störungen (EPMS) hervorrufen (19, 20).

Vermeidung von Interaktionen und Polypharmazie

In der Psychopharmakotherapie Älterer sollten Substanzen gewählt werden, die keine anticholinergen Nebenwirkungen haben, wenig sedieren, geringes EPMS-Risiko haben, keine QTc-Zeitverlängerung zeigen, wenig in die Orthostase eingreifen, große therapeutische Breite haben, gute Verträglichkeit mit Begleiterkrankungen, wenig metabolische Wirkung und sich möglichst nicht auf den Elektrolythaushalt auswirken.

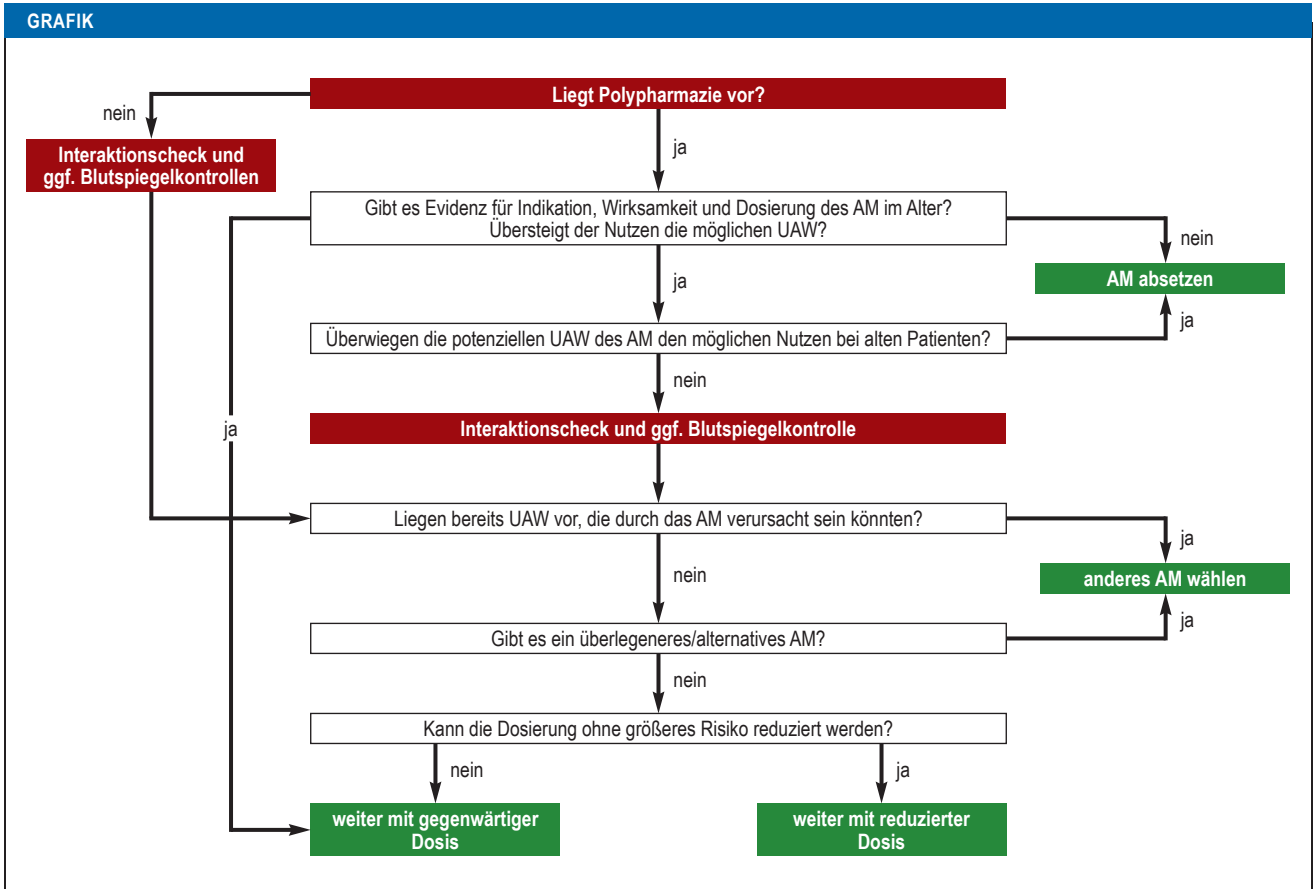
Wegen anticholinergischer und kardiotoxischer Nebenwirkung sollten trizyklische Antidepressiva (TZA) vermieden werden. Sollte tatsächlich ein TZA notwendig sein, ist Nortriptylin aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils (QTc-Zeit, Orthostase, Sedierung und anticholinerge Wirkung) zu bevorzugen (e20, e21). Aufgrund des inhibitorischen Einflusses auf das CYP sollten Paroxetin, Fluoxamin und Fluoxetin nicht angewendet und Ciprofloxacin, Erythromycin und Clarithromycin kritisch überdacht werden. Carbamazepin, Ginkgo biloba und Johanniskraut sind als potente Induktoren an zahlreichen Isoenzymen zu meiden. Wegen der Sedierung, des Abhängigkeitspotenzials und des depressiogenen Effekts im Alter sollten Benzodiazepine kritisch und nur kurzzeitig eingesetzt werden.

SIADH: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Durch inadäquat erhöhte Sekretion von ADH (antidiuretisches Hormon) in der Hypophyse entsteht eine gesteigerte Wasserretention in den Nieren. Folgen sind Überwässerung und Verdünnungshyponatriämie. Diuretika und SSRI können ein SIADH auslösen.

Kardiale Überleitungsstörungen

Die Gabe von Clarithromycin und Quetiapin kann das Risiko für kardiale Überleitungsstörungen deutlich erhöhen, auch mit potenziell tödlichen Folgen.



Algorithmus zum Umgang mit Polypharmazie (modifiziert, ergänzt und erweitert nach [e34]) ; AM, Arzneimittel; UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung

Zunächst muss die Indikation eines Medikamentes (beispielsweise Protonenpumpen-Hemmer oder Statine) geprüft werden. Es sollte mit der niedrigsten Einstiegsdosis begonnen und einer längere Titrationszeit angestrebt werden („start low, go slow“). Medikamente mit kurzen Halbwertszeiten und hoher Bioverfügbarkeit müssen bevorzugt werden. Sie sollten keine starken Hemmer am CYP sein.

Substanzen mit geringer therapeutischer Breite sollten vermieden werden. Substanzen mit einfacher Einnahme, die der Patient leicht schlucken kann und Einmalgabe pro Tag sollten bevorzugt werden. Im Alter kommt es zur Zunahme der pharmakokinetischen und -dynamischen Varianz. Die pharmakokinetische Varianz kann durch Messung der Medikamentenspiegel im Blut kontrolliert werden (*Grafik*).

Checklisten und Werkzeuge

Es stehen unterschiedliche Checklisten und Werkzeuge zur Vermeidung von Interaktionen und Polypharmazie zur Verfügung. Hilfreich bei der Auswahl ist die PRISCUS-Liste (8). Diese Liste ist als Limitation des expertenbasierten Verfahrens für die Bewertung der Arzneistoffe und auch für die Benennung von Alternativen und Monitoring-Hinweisen zu verstehen. Ähnliches gilt für das FORTA-Konzept („fit for the aged“) (e22, e23) und die Beers-Liste (39). Hier konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass bei Älteren niederpotente Neuroleptika aufgrund von Sedierung, anticholinergem Wirkungen und des Eingriffs in die Orthostase ungünstig sind (*Tabelle 4, eTabelle 2, eTabelle 3*).

Daneben haben sich Kompendien (19) oder internetbasierte Tabellen („drug interactions flockhart table“; [32]) bewährt. Für gängige Psychopharmaka

Blutungsrisiko unter SSRI

Serotonin verstärkt die Blutplättchenaggregation. SSRI senken die Serotonin-Aufnahme aus dem Blut in die Blutplättchen und begünstigen somit eine vermehrte Blutungsneigung.

Induktion

Die gleichzeitige Gabe von Johanniskraut und Phenprocoumon kann durch die Induktion des Isoenzym 3A4 zu einem beschleunigten Abbau von Phenprocoumon mit Wirkabschwächung oder Wirkverlust führen.

TABELLE 4

Potenziell inadäquate Arzneimittel* für ältere Patienten (modifiziert nach [8, e22, e23, 39])

Arzneimittel	Wichtige Risiken beim älteren Patienten	Monitoring	Alternative Arzneimittel (Auswahl)
Antidepressiva			
trizyklische Antidepressiva – Amitriptylin – Doxepin – Imipramin – Clomipramin – Maprotilin – Trimipramin	– Obstipation, Mundtrockenheit – kardiale Arrhythmien – Benommenheit, innere Unruhe – Verwirrheitszustände, Delir – kognitive Defizite – Sturzrisiko	– Darmperistaltik (Ileus) – Kognition – Sturzrisiko – EKG-Kontrollen inklusive QTc-Intervall – Blutspiegelkontrollen	– selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer – Mirtazapin
SSRI – Fluoxetin – Paroxetin	– Übelkeit, Schlafstörungen, Schwindel – serotonerges Syndrom – kognitive Defizite und Verwirrtheit bei Hyponatriämie	– Kognition – Nierenfunktion – Elektrolyte	– andere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Citalopram) – Mirtazapin
MAO-Hemmer – Moclobemid – Tranylcypromin	– hypertensive Krisen – Hypotonie – maligne Hyperthermie	– Blutdruck- und Herzfrequenz-Kontrollen – EKG-Kontrollen inklusive QTc-Intervall	– selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (außer Fluoxetin, Paroxetin) – Mirtazapin
Neuroleptika			
klassische Neuroleptika – Haloperidol – Fluphenazin – Levomepromazin – Perphenazin	– Delir – kognitive Defizite – extrapyramidale UAW (EPMS) – Hypotonien – Sedierung mit Sturzgefahr – erhöhte Sterblichkeit bei Demenzkranken	– Kognition (anticholinerge UAW) – Parkinsonoid, Muskelsteifigkeit, Schluckstörungen (EPMS) – Sturzrisiko – Blutdruck- und Herzfrequenzkontrollen – EKG-Kontrollen inkl. QTc-Intervall – Blutbildkontrollen – Leberwertkontrollen – Blutspiegelkontrollen	– atypische Neuroleptika (z. B. Quetiapin, Aripiprazol, Risperidon) – niederpotente Neuroleptika (z. B. Melperon, Pipamperon)
atypische Neuroleptika – Olanzapin – Clozapin	– anticholinerge UAW – EPMS (weniger als klassische Neuroleptika) – Olanzapin: Gewichtszunahme, erhöhtes Risiko für zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse bei Demenzkranken – Clozapin: Risiko für Agranulozytose und Myokarditis	– Kognition (anticholinerge UAW) – Sturzrisiko – Blutdruck- und Herzfrequenzkontrollen – Leberwertkontrollen – Blutspiegelkontrollen – EKG-Kontrollen inklusive QTc-Intervall – Blutbildkontrollen bei Clozapin, Differenzialblutbild inklusive Troponin	– andere atypische Neuroleptika (z.B. Risperidon, Quetiapin, Aripiprazol) – niederpotente Neuroleptika (z.B. Melperon, Pipamperon)

*Die Auswahl der Arzneimittel bezieht sich auf die Psychopharmakotherapie des älteren Patienten mit Antidepressiva und Neuroleptika.

Sedation und Hypnotika und Stimmungsstabilisatoren werden in eTabelle 2 vorgestellt.

UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung; anticholinerge UAW: Unruhe, Verwirrtheit, Delir, Obstipation, Harnverhalt, tachykarde Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall; EPMS; extrapyramidal-motorische Symptome: 1. Frühdyskinesie (Zungen- oder Schlundkrämpfe, abnorme Bewegungen von Kopf, Hals, Schulter, Blickkrämpfe), 2. Parkinsonoid (Tremor, Rigor, Akinese), 3. Akathisie (Quälende Sitz- oder Stehruhe, Reizbarkeit, Angst) und 4. Spätdyskinesie (hyperkinetische, unwillkürliche, stereotype Kau-, Schmatz und Schlundbewegungen, choreatische oder athetotische Bewegungen)

Klassische Neuroleptika erhöhen das Risiko für:

Delir, kognitive Defizite, extrapyramidale UAW (EPMS), Hypotonien, Sedierung mit Sturzgefahr und erhöhte Sterblichkeit bei Demenzkranken.

MAO-Hemmer erhöhen das Risiko für:

hypertensive Krisen, Hypotonie und maligne Hyperthermie

sind Abbauwege und inhibitorische beziehungsweise induktive Effekte auf das CYP beschrieben. Potenzielle Nebenwirkungen und das notwendige Monitoring sind zusammengefasst. Bei Niereninsuffizienz ist die Internetseite dosing.de (e24) und bei QTc-Zeitverlängerung CredibleMeds (e25) hilfreich.

Effektiv sind auch Interaktionsplattformen, wie www.psiac.de (40) oder www.mediq.ch (e26). Diese kostenpflichtigen, aber von der Pharmaindustrie unabhängigen Plattformen bieten die Möglichkeit, die Medikamente des Patienten einzugeben und potenzielle Interaktionen oder Nebenwirkung der Medikamentenkombinationen darzustellen. Dadurch können polypharmazieinduzierte Risiken vermindert, Indikationen hinterfragt und Polypharmazie vorgebeugt werden. Interaktionsplattformen sind auch für Smartphones verfügbar, wie „Arznei-Check“ von der Ifap GmbH (e27) als unabhängige App. Der konsequente Einsatz dieser Werkzeuge und Hilfsmittel kann dazu führen, dass Interaktionen und Polypharmazie vermieden werden.

Schlussfolgerungen

Ältere Patienten sind in besonderer Weise dem Risiko einer Polypharmazie ausgesetzt. Die Zunahme der Multimorbidität im Alter und auch eine unkritische Anwendung aller Leitlinien für die verschiedenen Grunderkrankungen können Ursache für Polypharmazie sein. Mit zunehmender Zahl der Medikamente steigt das Risiko für Arzneimittelinteraktionen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen an. Die veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Alter erhöhen ebenfalls das Risiko.

Es ist wichtig, gerade bei der pharmakologischen Behandlung Älterer Kenntnisse über Abbauwege der Medikamente sowie induktive und inhibitorische Effekte am CYP zu haben. Besonders trifft dies auf Medikamente mit hoher Metabolisierungsrate und geringer Bioverfügbarkeit zu, die ein hohes potenzielles Risiko für Interaktionen aufweisen. In der klinisch-praktischen Tätigkeit liegen zahlreiche Hilfsmittel und Instrumente (eTabelle 4) vor, um ein praktikables und sinnvolles Arzneimittelmonitoring (zum Beispiel durch Messung der Medikamentenspiegel im Serum) durchzuführen und um frühzeitig Risiken für mögliche Interaktionen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen auszumachen und diese zu vermeiden. Das Wissen über diese Spezifika im Alter ist notwendig, rasch erlernbar und im klinischen Alltag weniger kompliziert als erwartet.

Ausblick

In der Psychopharmakotherapie älterer Menschen kann durch den Einsatz eines Arzneimittelmonitorings und der frühzeitigen Risikoabschätzung das Risiko für Interaktionen oder Polypharmazie deutlich vermindert werden.

Danksagung

Die Autoren möchten Herrn Prof. Dr. Walter Hewer (Christophsbad, Goepfingen) für die hilfreichen Anregungen bei der Erstellung des Manuskriptes danken.

Interessenkonflikt

Prof. Kratz erhielt Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen von Janssen-Cilag, Lilly und Novo Nordisk. Prof. Diefenbacher erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 18. 3. 2019, revidierte Fassung angenommen: 19. 6. 2019

Literatur

1. Statistisches Bundesamt: Bevölkerung Deutschlands bis 2060.
2. koordinierte Bevölkerung, Familien, Lebensformen. www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch.html (last accessed on 06 June 2019).
3. Van der Akker M, Buntinx F, Knottnerus A: Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. Eur J Gen Pract 1996; 2: 65–70.
3. Van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, et al.: Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008; 17: 365–71.
4. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al.: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004; 329: 15–9.
5. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM: Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. Arch Intern Med 2008; 168: 1890–6.
6. Stang AS, Wingert AS, Hartling L, Plint AC: Adverse events related to emergency department care: a systematic review. PLoS One 2013; 8: e74214.
7. Onder G, Liperoti R, Fialova D, et al.: Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012; 67: 698–704.
8. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA: Potentially inappropriate medications in the elderly – The PRISCUS List. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 543–51.
9. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, et al.: Inappropriate medication use and risk of falls—a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. BMC Geriatrics 2009; 9: 30.
10. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, et al.: Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. BMJ 2015; 350: h949.
11. Moßhammer D, Haumann H, Mörike K, Joos S: Polypharmacy—an upward trend with unpredictable effects. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 627–33.
12. Bertsche T, Pfaff J, Schiller P, et al.: Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. Intensive Care Med 2010; 36: 665–72.
13. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P: Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie. 10. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2012.
14. Bauer JM, Wirth R, Volker D, Sieber C: Malnutrition, Sarkopenie und Kachexie im Alter – Von der Pathophysiologie zur Therapie. Dtsch Med Wschr 2008; 133: 305–10.
15. Müller WE: Sedativa als Beispiel für die Besonderheiten der Psychopharmakotherapie im Alter. In: Förstl H (ed.): Lehrbuch Gerontopsychiatrie. Stuttgart: Thieme Verlag 2002; 220–6.
16. Berthold H, Steinhagen-Thiessen E: Arzneimitteltherapie im Alter – Wo liegen die Probleme? Was soll man tun, was muss man lassen? Internist 2009; 50: 1415–24.
17. Jelliffe RW: Creatinine clearance: bedside estimate. Ann Intern Med 1973; 79: 604–5.
18. Briciu C, Neag M, Muntean D, et al.: A pharmacokinetic drug interaction study between nebivolol and paroxetine in healthy volunteers. J Clin Pharm Ther 2014; 39: 535–40.

19. Benkert O, Hippus H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 12. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 2018.
20. Benkert O: Pocket Guide Psychopharmaka von A bis Z. 4th edition. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 2017.
21. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brösen K, Brösen K, Sindrup SH: The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 636–44.
22. Petri H: CYP450-Wechselwirkungen: Interaktionen der SSRI-Antidepressiva. *Dtsch Arztebl (Suppl. Perspektiven in der Neurologie)* 2015; 112: 33–4.
23. Hewer W, Eckermann G: Bedenkliche Arzneimittelkombinationen bei geriatrischen Patienten. *Psychopharmakotherapie* 2011; 18: 10–17.
24. Flockhart DA, Drici MD, Kerbusch T, et al.: Studies on the mechanism of a fatal clarithromycin-pimozide interaction in a patient with tourette syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 317–24.
25. Etheridge AS, Black SR, Pantel PR, So J, Mathews JM: An in vitro evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with goldenseal, ginkgo biloba, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents. *Planta Med* 2007; 73: 731–41.
26. Petri H: Arzneimitteltherapiesicherheit: Das Interaktionspotenzial konventioneller Zytostatika. *Dtsch Arztebl* 2017; 114 (Suppl. Perspektiven in der Onkologie): 19–21.
27. Ekhardt C, Rodenhuis S, Beijnen JH, Huitema AD: Carbamazepine induces bioactivation of cyclophosphamide and thiotepa. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 543–7.
28. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, et al.: Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005; 65: 1239–82.
29. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD: The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 317–26.
30. Hellum BH, Nilsen OG: In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 466–75.
31. Lin JH: CYP induction-mediated drug interactions: in vitro assessment and clinical implications. *Pharm Res* 2006; 23: 1089–116.
32. Flockhart DA: Drug interactions: cytochrome P450 drug interaction table. Indiana University School of Medicine 2007. <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/main-table.aspx> (last accessed on 6 June 2019).
33. Unger M: Pharmacokinetic drug interactions involving ginkgo biloba. *Drug Metab Rev* 2013; 45: 353–85.
34. Hakooz N, Hamdan I: Effects of dietary broccoli on human in vivo caffeine metabolism: a pilot study on a group of Jordanian volunteers. *Curr Drug Metab* 2007; 8: 9–15.
35. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral J, Medrano J: Expertbased drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics* 2013; 13: 17–24.
36. Kratz T: The diagnosis and treatment of behavioral disorders in dementia. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 447–54.
37. Kratz T, Heinrich M, Schlauß E, Diefenbacher A: Preventing postoperative delirium – a prospective intervention with psychogeriatric liaison on surgical wards in a general hospital. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 289–96.
38. Grandjean EM, Aubry JM: Lithium: updated human knowledge using an evidencebased approach. Part II: clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs* 2009; 23: 331–49.
39. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716–24.
40. Interaktionsplattform PSIAC.de: www.psiac.de (last accessed on 6 June 2019).

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Torsten Kratz
 Abteilung für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
 Funktionsbereich Gerontopsychiatrie und -psychotherapie
 Königin-Elisabeth-Herzberge Krankenhaus
 Herzbergstraße 79
 10365 Berlin
 T.Kratz@keh-berlin.de

Zitierweise

Kratz T, Diefenbacher A: Psychopharmacological treatment in older people—avoiding drug interactions and polypharmacy. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 508–18. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0508

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur: www.aerzteblatt.de/lit2919 oder über QR-Code

eTabellen und e Grafik: www.aerzteblatt.de/19m0508 oder über QR-Code



Weitere Informationen zu cme

- Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist ausschließlich über das Internet möglich: cme.aerzteblatt.de. Einsendeschluss ist der 13. 10. 2019. Einsendungen, die per Brief, E-Mail oder Fax erfolgen, können nicht berücksichtigt werden.
- Folgende cme-Einheiten können noch bearbeitet werden:
 - „Schwerhörigkeit im Alter – Erkennung, Behandlung und assoziierte Risiken“ (Heft 17/2019) bis zum 21. 7. 2019
 - „Pleuraerguss des Erwachsenen – Ursachen, Diagnostik und Therapie“ (Heft 21/2019) bis zum 18. 8. 2019
 - „Toxoplasmose in Deutschland“ (Heft 25/2019) bis zum 15. 9. 2019
- Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert. Die erworbenen Fortbildungspunkte können mithilfe der Einheitlichen Fortbildungsnummer (EFN) verwaltet werden. Auf www.aerzteblatt.de („Mein DÄ“) muss hierfür bei der Registrierung die EFN hinterlegt oder unter „Meine Daten“ die EFN eingetragen und der Ergebnismeldung zugestimmt werden. Die 15-stellige EFN steht auf dem Fortbildungsausweis (8027XXXXXXXXXXXX).

Teilnahmemöglichkeit unter cme.aerzteblatt.de. Einsendeschluss ist der 13. 10. 2019.

Pro Frage ist nur eine Antwort möglich. Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

Frage Nr. 1

Die Veränderung der Pharmakokinetik im Alter betrifft auch die Verteilung der Wirkstoffe.

Welche Veränderung kann auftreten?

- a) Reduktion des Flüssigkeitsvolumens
- b) Verstärkung der Organdurchblutung
- c) Zunahme an Muskelmasse
- d) Reduktion des Körperfettgewebes
- e) Zunahme des Serumalbumins

Frage Nr. 2

Welches Benzodiazepin ist aus pharmakokinetischer Sicht im Alter zu bevorzugen?

- a) Diazepam
- b) Lorazepam
- c) Bromazepam
- d) Flurazepam
- e) Alprazolam

Frage Nr. 3

Der mit Valproinsäure eingestellte Patient wird nun zusätzlich aufgrund einer TIA mit ASS behandelt. Welche unerwünschte Wirkung kann auftreten?

- a) Hyperglykämie
- b) Bradykardie
- c) Hypertonie
- d) Verwirrtheit
- e) Hypotonie

Frage Nr. 4

Eine pharmakokinetische Besonderheit im Alter betrifft auch die Biotransformation. Welche Veränderung tritt hier auf?

- a) Verstärkung der Proteinkinase-C-Aktivität
- b) Vergrößerung der Leber
- c) Zunahme der Leberdurchblutung
- d) Abnahme der Enzymaktivität der CYP-abhängigen Phase-I-Reaktion
- e) Veränderung der Glucuronidierung

Frage Nr. 5

Der mit dem Blutdrucksenker Nebivolol eingestellte Patient wird aufgrund einer Depression zusätzlich mit Paroxetin behandelt.

Welche unerwünschte Wirkung kann auftreten?

- a) Zunahme der depressiven Symptome
- b) Übelkeit und Erbrechen
- c) hypertensive Entgleisung
- d) ausgeprägte Tachykardie
- e) schwere Bradyarrhythmie

Frage Nr. 6

Bei welcher Arzneimittelkombination ist im Alter mit einer Hyponatriämie zu rechnen?

- a) Antihypertensiva und Antiarrhythmika
- b) Benzodiazepine und Antidiabetika
- c) Urologika und Antihypertensiva
- d) serotonerge Antidepressiva und Diuretika
- e) Antidiabetika und Antihypertensiva

Frage Nr. 7

Die Kombination von Tramadol mit Antidepressiva kann zur Verringerung der schmerztherapeutischen Wirkung führen. Für welche Substanz ist dies zu beachten?

- a) Citalopram
- b) Fluoxetin
- c) Mirtazapin
- d) Venlafaxin
- e) Sertralin

Frage Nr. 8

Welches Medikament kann zu einer Paninduktion am Cytochrom P450 und damit zum verstärkten Abbau anderer Medikamente führen?

- a) Metoprolol
- b) Bisoprolol
- c) Citalopram
- d) Risperidon
- e) Johanniskraut

Frage Nr. 9

Welche Symptome sind typisch für ein serotonerges Syndrom?

- a) Fieber, Tremor, Desorientiertheit und vegetative Symptome
- b) Schlafstörungen und Nykturie
- c) Appetitlosigkeit und Schlafstörungen
- d) Wahnleben und Tremor
- e) Hypoglykämie und Schlafstörungen

Frage Nr. 10

Welche Substanzen erhöhen im Alter das Sturzrisiko?

- a) Antidepressiva mit alpha-antagonistischer Wirkung
- b) Nitrospray als Bedarfsmedikation
- c) niedermolekulare Heparine
- d) Raloxifen bei Frauen
- e) Protonenpumpenhemmer

► Die Teilnahme ist nur im Internet möglich:
cme.aerzteblatt.de

Zusatzmaterial zu:

Psychopharmakotherapie im Alter

Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen und Polypharmazie

Torsten Kratz, Albert Diefenbacher

Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 508–18. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0508

eLiteratur

- e1. Budnitz D, Lovegrove M, Shehab N, Richards CL: Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002–12.
- e2. Dubrall D, Schmid M, Alešik E, Paeschke N, Stingl J, Sachs B: Frequent adverse drug reactions, and medication groups under suspicion – a descriptive analysis based on spontaneous reports to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices from 1978–2016. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 393–400.
- e3. Schurig AM, Böhme M, Just KS, Scholl C, Dormann H, Plank-Kiegele B, et al.: Adverse drug reactions (ADR) and emergencies – the prevalence of suspected ADR in four emergency departments in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 251–8.
- e4. Fradet G, Legac X, Charlois T, Ponge T, Cottin S: Iatrogenic drug-induced diseases, requiring hospitalisation, in patients over 65 years of age. 1-year retrospective study in an internal medicine department. *Revue de medecine interne* 1996; 17: 456–60.
- e5. Mühlberg W, Sieber C: Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Vergiftungen im Alter. *Notfall & Hausarztmedizin (Hausarztmedizin)* 2005; 31: 276–81.
- e6. Cascorbi I: Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 546–56.
- e7. Haen E: Arzneimittelinteraktionen. Interaktionen zwischen körperfremden Substanzen. *Nervenarzt* 2014; 85: 417–26.
- e8. König F, Kaschka W: Interaktionen und Wirkmechanismen ausgewählter Psychopharmaka. 2nd revised edition. Stuttgart: Thieme Verlag 2003.
- e9. Hansen W: Medizin des Alterns und des alten Menschen. Darmstadt: Schattauer Verlag 2007; 96–7.
- e10. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: c693.
- e11. He N, Edeki T: The inhibitory effect of herbal components on CYP2C9 and CYP3A4 catalytic activities in human liver microsomes. *Am J Ther* 2004; 11: 206–12.
- e12. Boyer EW, Shannon M: Current concepts: the serotonin syndrome. *New Engl J Med* 2005; 352: 1112–20.
- e13. Wehling M, Burkhardt H: Arzneimitteltherapie für Ältere. Heidelberg, Berlin: Springer Verlag 2016; 242–7.
- e14. Sterke CS, Ziere G, van Beeck EF, Looman CWN, van der Cammen TJM: Dose-response relationship between selective serotonin re-uptake inhibitors and injurious falls: a study in nursing home residents with dementia. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 812–20.
- e15. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E: QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 687–93.
- e16. Voigt N, Ort K, Sossalla S: Arzneimittelinteraktionen, die man kennen muss. *Dtsch Med Wochenschr* 2019; 144: 264–75.
- e17. Walraven van C, Mamdam MM, Wells PS, et al.: Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *Brit J Med* 2001; 323: 655–8.
- e18. Izzo A, Ernst E: Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61: 2163–75.
- e19. Müller-Oerlinghausen B: Unerwünschte Wechselwirkungen von Lithiumsalzen mit anderen Arzneimitteln. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (eds): *Die Lithiumtherapie*. Berlin: Springer Berlin 1997; 446–55.
- e20. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, Walsh BT, Woodring S, Bigger JT: Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 273–5.
- e21. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, Johnson LL, Walsh BT, Woodring S, et al.: Nortriptyline in depressed patients with left ventricular impairment. *JAMA* 1986; 256: 3253–7.
- e22. Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel A, et al.: VALFORTA: a randomised trial to validate the FORTA (Fit FOR The Aged) classification. *Age and Ageing* 2016; 45: 262–7.
- e23. Universität Heidelberg Forta-Projekt: www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt-deutsch/ (last accessed on 6 June 2019).
- e24. Universitätsklinikum Heidelberg: DOSING. Informationen zur Arzneimittel-Anwendung & -Sicherheit. Interaktionsplattform: <https://dosing.de/> (last accessed on 6 June 2019).
- e25. CREDIBLEMEDS® – Interaktionsplattform: <https://crediblemeds.org/new-drug-list/> (last accessed on 6 June 2019).
- e26. Interaktionsplattform MEDIQ.ch: www.mediq.ch/welcome_public (last accessed on 6 June 2019).
- e27. Arzneimittelinteraktionen Android-APP: www.ifap.de/mobile-loesungen/arznei-aktuell-fuer-android/ (last accessed on 6 June 2019).
- e28. Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M, Fischer-Bosch M: Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme. Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A497–504.
- e29. Sandson NB: Drug interactions casebook: the cytochrome P450 system and beyond. 1st edition. Washington DC: American Psychiatric Publishing 2003.
- e30. Greiner C: Cytochrom-P450-Isoenzyme – Teil 2: Substrate, Induktoren und Inhibitoren. *Neurotransmitter* 2010; 1: 38–40.
- e31. Roe CM, Anderson MJ, Spivack B: Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 836–42.
- e32. Reinbold H: Psychogenicum. Biochemie der Psychopharmaka, differenzierter Umgang mit Neuroleptika. Dortmund: PsychologenVerlag PGV 2001.
- e33. Möller HJ: Aktuelle Bewertung neuer/atypischer Neuroleptika. *Nervenarzt* 2000; 71: 329–44.
- e34. Garfinkel D, Mangin D: Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1648–54.

eTABELLE 2

Potenziell inadäquate Arzneimittel für ältere Patienten: Sedativa und Hypnotika, kurz oder mittellangwirksame Benzodiazepine, Z-Substanzen sowie Stimmungsstabilisatoren (modifiziert nach [8, e22, e23, 39])

Arzneimittel	wichtige Risiken beim älteren Patienten	Monitoring	alternative Arzneimittel (Auswahl)
Sedativa und Hypnotika			
langwirksame Benzodiazepine – Diazepam – Flurazepam – Bromazepam – Prazepam – Clobazam – Nitrazepam – Flunitrazepam	– Sturzgefahr – Sedierung und Muskelrelaxation – paradoxe Reaktionen (z. B. Unruhe, Reizbarkeit) – kognitive Defizite – Abhängigkeit – Depression	– Kognition und Vigilanz – Sturzrisiko und Gangsicherheit – Psychopathologie (Stimmung, Unruhe, Reizbarkeit) – Toleranzentwicklung	– niedrigdosiert kurzwirksame Benzodiazepine (z. B. Oxazepam, Lorazepam) – sedierende Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) – niederpotente Neuroleptika (z. B. Melperon, Pipamperon)
kurz- und mittellang wirksame Benzodiazepine – Alprazolam – Temazepam – Triazolam – Lorazepam – Oxazepam – Lormetazepam	– Sturzgefahr – Sedierung und Muskelrelaxation – paradoxe Reaktionen (z. B. Unruhe, Reizbarkeit) – kognitive Defizite – Abhängigkeit – Depression	– Kognition und Vigilanz – Sturzrisiko und Gangsicherheit – Psychopathologie (Stimmung, Unruhe, Reizbarkeit) – Toleranzentwicklung	– sedierende Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) – Zolpidem (≤ 5 mg/d) – niederpotente Neuroleptika (z. B. Melperon, Pipamperon)
Z-Substanzen – Zolpidem – Zopiclon – Zaleplon	– Sturzgefahr – Sedierung und Muskelrelaxation – paradoxe Reaktionen (z. B. Unruhe, Reizbarkeit) – kognitive Defizite – Abhängigkeit	– Kognition und Vigilanz – Sturzrisiko und Gangsicherheit – Psychopathologie (Stimmung, Unruhe, Reizbarkeit) – Toleranzentwicklung	– sedierende Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) – niederpotente Neuroleptika (z. B. Melperon, Pipamperon)
Doxylamin und Diphenhydramin	– anticholinerge UAW – Schwindel – EKG-Veränderungen	– Kognition und Vigilanz – Sturzrisiko und Gangsicherheit – anticholinerge UAW – EKG-Kontrollen inkl. QTc-Intervall	– sedierende Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) – Zolpidem (≤ 5 mg/d) – niederpotente Neuroleptika (z. B. Melperon, Pipamperon)
Chloralhydrat	– Schwindel – EKG-Veränderungen	– Kognition und Vigilanz – Sturzrisiko und Gangsicherheit – anticholinerge UAW – EKG-Kontrollen inklusive QTc-Intervall	– sedierende Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) – Zolpidem (≤ 5 mg/d) – niederpotente Neuroleptika (z. B. Melperon, Pipamperon)
Stimmungsstabilisatoren/Antiepileptika			
– Phenytoin – Phenobarbital	– Sturzgefahr – Sedierung – paradoxe Reaktionen (z. B. Unruhe, Reizbarkeit) – kognitive Defizite – Delir	– Kognition und Vigilanz – Sturzrisiko und Gangsicherheit – Psychopathologie (Stimmung, Unruhe, Reizbarkeit) – Blutspiegelkontrollen	– andere Antiepileptika (z. B. Lamotrigin, Valproinsäure, Gabapentin, Levetiracetam)

anticholinerge UAW: Unruhe, Verwirrtheit, Delir, Obstipation, Harnverhalt, tachykarde Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall; EPMS, extrapyramidal-motorische Symptome: 1. Frühdyskinesie (Zungen- oder Schlundkrämpfe, abnorme Bewegungen von Kopf, Hals, Schulter, Blickkrämpfe), 2. Parkinsonoid (Tremor, Rigor, Akinese), 3. Akathisie (quälende Sitz- oder Stehruhe, Reizbarkeit, Angst) und 4. Spätdyskinesie (hyperkinetische, unwillkürliche, stereotype Kau-, Schmatz und Schlundbewegungen, choreatische oder athetotische Bewegungen); UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung

eTABELLE 3

Arzneimittel*¹ mit positiver Bewertung für ältere Patienten: (gekürzt und modifiziert nach der Forta-Liste [e22, e23])²

Arzneimittel nach Indikationen	FORTA- Kategorie
Demenzerkrankungen	
Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) (bei leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ)	B
Memantine (bei mittelschwerer bis schwerer Demenz vom Alzheimer-Typ)	B
Depression	
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer:	
Sertralin	B
Escitalopram	B
Citalopram	B
bipolare Störung	
Lithium	B
Quetiapin	B
Insomnie/Schlafstörung	
Melatonin (retardiert)	B
arterielle Hypertonie	
ACE-Hemmer (Renin-Angiotensin-System-Inhibitoren)	A
Angiotensin-Rezeptor- Antagonisten	A
langwirksame Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp, z. B. Amlodipin	A
Betablocker	B
Diuretika (als Thiazid: Indapamid bevorzugt)	B
Herzinsuffizienz	
Renin-Angiotensin-System-Blocker (ACE-Hemmer)	A
Angiotensin-Rezeptor- Antagonisten	A
Sacubitril/Valsartan	A
Betablocker (Metoprolol, Carvedilol, Bisoprolol)	A
Diuretika	B
akutes Koronarsyndrom	
ACE-Hemmer (Renin-Angiotensin-System-Inhibitoren)	A
Acetylsalicylsäure	A
unfraktioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine	A
frequenzsenkende Betablocker	A
Atorvastatin	A
Nitro-Spray, gelegentlich und akut als Bedarfsmedikation	A
Clopidogrel, Prasugrel	A
Thrombolytika, insbesondere rTPA („recombinant tissue-type plasminogen activator“)	B
Vorhofflimmern	
Betablocker	A
nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAKs)	B
außer Apixaban	A
Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin)	B
Osteoporose	
Grundergänzung mit Calcium und Vitamin D (auch zur Prophylaxe ab 65 Jahre)	A
Bisphosphonate, parenteral (z. B. 3-Monatsspritze)	A
Raloxifen bei Frauen	A

Denosumab	A
Bisphosphonate, oral	B
Diabetes mellitus Typ 2	
Dipeptidylpeptidasehemmer	A
Insulin und Insulin-Analoga bei stringenter Notwendigkeit	B
Metformin	B
Glucagon-Like Peptide-1-Analoga	B
chronischer Schmerz	
Paracetamol	A
Metamizol	B
Opioide bei vorsichtiger Eintitrierung, z. B. Buprenorphin, Oxycodon, Hydromorphon	B
Übelkeit und Erbrechen	
Metoclopramid (kurzfristig)	B
Obstipation	
Macrogol	A
Lactulose	B
Picosulfat (kurzfristig)	B

*1Die Auswahl der Arzneimittel bezieht sich auf die Psychopharmakotherapie des älteren Patienten und auf typische internistische und Medikamente in der hausärztlichen Praxis, die psychisch kranken älteren Patienten verordnet werden.

*2www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt-deutsch/

Kategorie A = Arzneimittel schon geprüft an älteren Patienten in größeren Studien, Nutzenbewertung eindeutig positiv

Kategorie B = Wirksamkeit bei älteren Patienten nachgewiesen, aber Einschränkungen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit

eTABELLE 4

Online Tools

Anwendung	Online Tools
Interaktionsdatenbanken	www.drugs.com/drug_interactions.php (englisch) www.drug-interactions.com (englisch) www.psiac.de (deutsch, kostenpflichtig) www.mediQ.ch (deutsch, kostenpflichtig) reference.medscape.com/drug-interactionchecker (englisch)
internetbasierte Tabellen	Flockhart Drug Interactions (englisch) www.medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx PRISCUS-Liste (deutsch) www.priscus.net Forta-Konzept (deutsch) www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt/
Niereninsuffizienz	www.dosing.de (deutsch)
QTc-Zeit-Verlängerung	https://crediblemeds.org/ (englisch)
Smartphone-Apps	Ifap ArzneiCheck (deutsch) www.ifap.de/mobile-loesungen/ Medscape (englisch) www.medscape.com/public/medscapeapp

eTABELLE 1

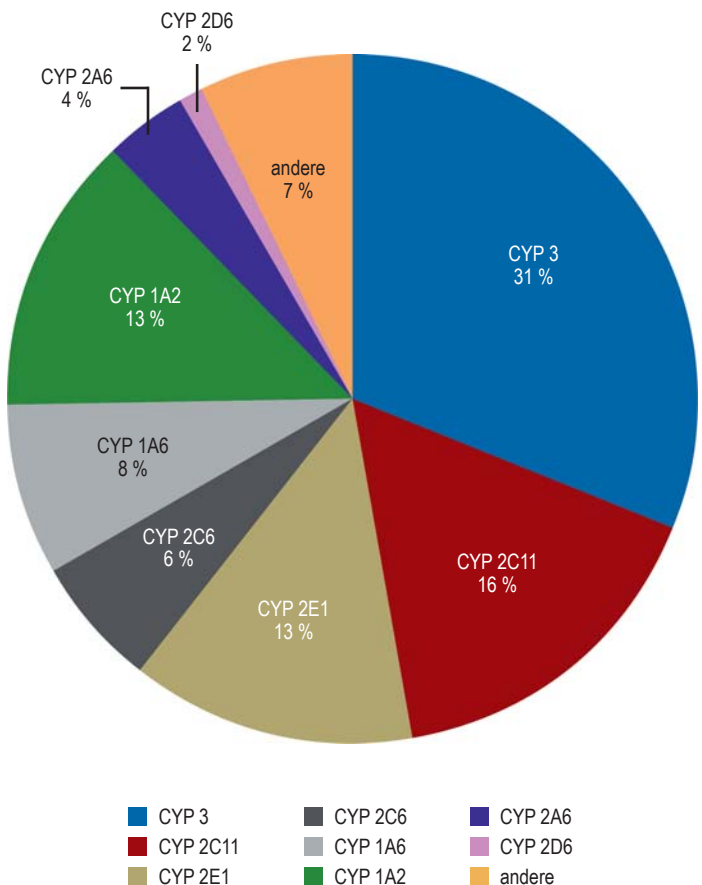
Hinweise für den Einsatz von Lithium in Kombination mit anderen Arzneimitteln

Substanz in Kombination mit Lithium	unerwünschte Arzneimittelwirkung
Thiaziddiuretika, Schleifendiuretika	Lithiumspiegel-Erhöhung durch verminderte Clearance (Alternative: kaliumsparende Diuretika)
Tetrazykline (Antibiotika)	Lithiumspiegel-Erhöhung
NSAR (z. B. Diclofenac, Ibuprofen)	Lithiumspiegel-Erhöhung durch verminderte Clearance
ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Acerbon)	Lithiumspiegel-Erhöhung durch verminderte Clearance (erst 3–4 Wochen später zu sehen)
Calciumantagonisten (z. B. Verapamil)	erhöhte Neurotoxizität bei normalen Lithium-Spiegeln
SSRIs (z.B. Citalopram) und SNRIs (z.B. Duloxetin)	Gefahr für serotonerges Syndrom steigt
Carbamazepin	erhöhte Neurotoxizität bei normalen Lithium-Spiegeln

NSAR, nichtsteroidale Antirheumatika; SNRI, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

eGRAFIK 1

CYP-450-Isoenzyme-Verteilung in %



Psychopharmakotherapie: wichtige Isoenzyme und deren Verteilung

Die Verteilung der Isoenzyme kann von Individuum zu Individuum unterschiedlich sein (modifiziert und ergänzt nach [e28–e30]).