



Psychopharmaka-Interaktionen in der Suchttherapie

ÖGABS 2023

Mag. pharm. Sonja Habib-Mayer aHPh

Klinische Pharmazie, KH-Apotheke am Neuromed Campus

Kepler Universitätsklinikum, Linz

Patient 55a, 65 kg /178 cm, im Substitutionsprogramm

Anamnese: rezidiv. Depression, Schlafstörung, C₂-Abusus, entzugsepileptische Anfälle negiert

Aufnahmegrund: starke Schmerzen bei Diskusprolaps L4/L5

Medikation:

Methadon 80 mg/d

Pantip	40/0/0/0
Seroxat	40/0/0/0
Seroquel XR	0/0/0/100
Praxiten	7,5/7,5/15/15
Levetiracetam	500/0/0/500
Neodolpasse i.v.	1/0/1/0
Neuromultivit	1/1/1/0

+ Tramabene ret. 150 mg 1/0/0/1 

massive Unruhe, Tremor, schweißiges Gesicht, Tachykardie.

EKG: QTc-Intervall >500 ms!

Tramadol + Paroxetin + Methadon:

- Erstens kommt es zu einer proserotonergen Potenzierung mit einem erhöhten Risiko für Serotoninintoxizität!
- Zweitens findet sich eine pharmakokinetische Interaktion: Paroxetin und Methadon vermögen in relevantem Ausmaß die Bioaktivierung von Tramadol zu seinem aktiven Metaboliten zu hemmen, was zu einer verminderten Analgesie führt. Insgesamt scheint die Kombination daher nicht empfehlenswert.

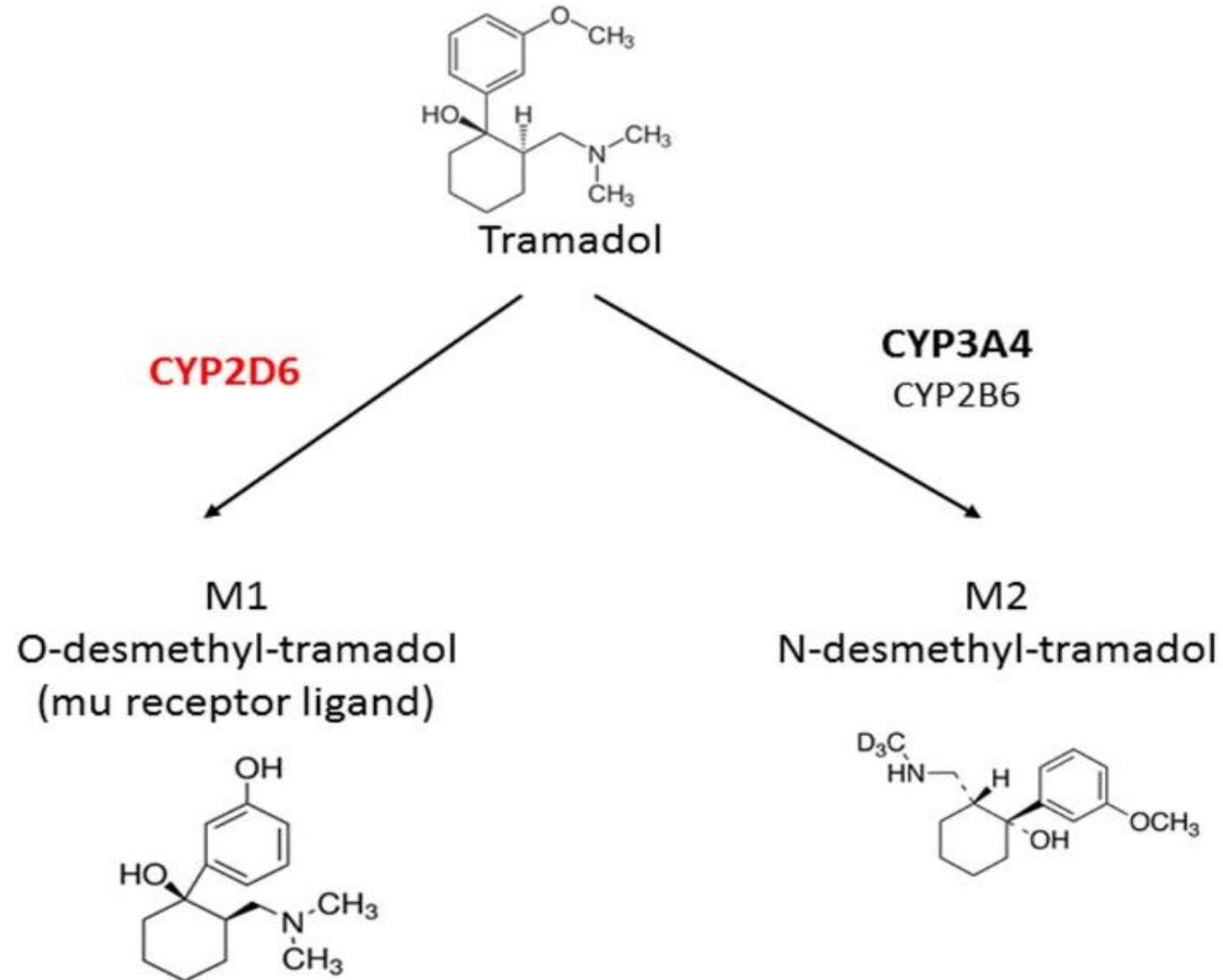
Alternatives Antidepressivum: nicht die Serotoninwiederaufnahme hemmend oder zumindest kein CYP2D6 Hemmer oder allenfalls auch ein anderes nicht proserotonerges Opioid.

▪ Gegenseitige Abbauehemmung von Paroxetin und Methadon:

Paroxetin ist ein starker Hemmer von CYP2D6 und ein moderater Hemmer von CYP2B6. Beide Substanzen sind mit QT-Verlängerung assoziiert. Außerdem muss mit einer Erhöhung des Risikos für Serotoninintoxizität gerechnet werden.

Umwandlung in M1 blockiert durch CYP2D6 Inhibitoren:

- Duloxetin
- Bupropion
- Fluoxetin
- Levomepromazin
- Paroxetin
- Sertalin > 150 mg/d
- Poor metabolizer



Blockade des SERT

- Tramadol
- Methadon
- Dextromethorphan
- Tapentadol
- Pethidin
- Kokain

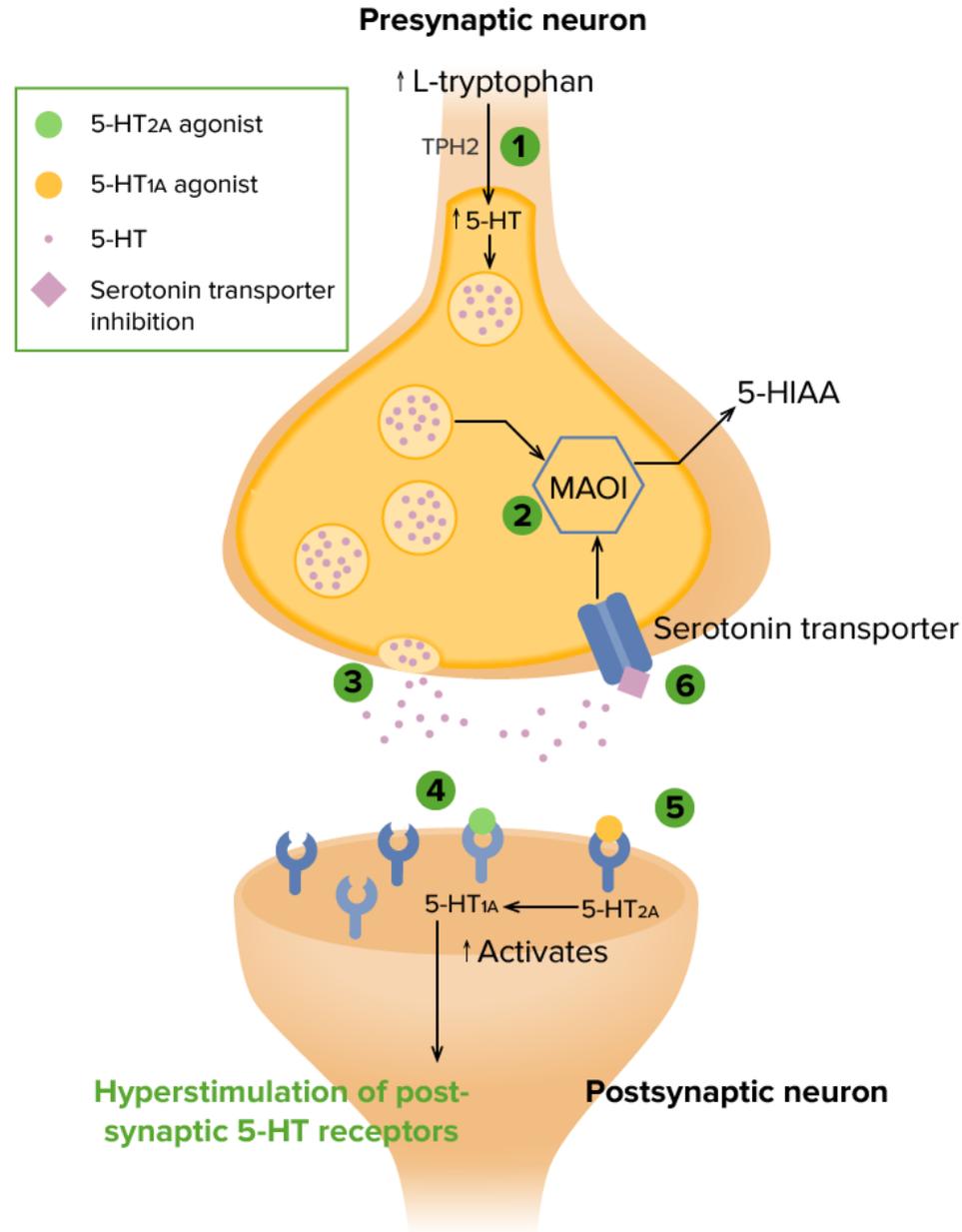
Bindung an 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}

- Methadon
- Fentanyl
- Pethidin

Steigerung des Serotonin-Release

- Tramadol
- Amphetamine
- Fentanyl

www.mediq.ch, Lexicomp, Zugriff 04/23



Hohe Serotonin-Toxizität

- Tramadol
- Methadon
- Dextromethorphan
- Tapentadol
- Fentanyl
- Pethidin

Niedrige Serotonin-Toxizität

- Morphin
- Buprenorphin
- Codein
- Hydromorphon

www.mediq.ch, Zugriff 04/23

Abb. www.lecturio.com, Zugriff 04/23

Serotonerge Substanzen

Arzneistoffe	Drogen
MAOI	Amphetamin („Speed“)
SSRI	Methamphetamin („Crystal Meth“)
SNRI	Methylendioxyamphetamin („Ecstasy“, MDMA)
Trizyklika Clomipramin Imipramin	Lysergdiethylamid („LSD“)
Vortioxetin	Benzoylmethylecgonin („Kokain“)
Tramadol	
Methadon	
Dextromethorphan	
Lisdexamfetamin	
Johanniskraut system.	
L-Tryptophan	

Möglicherweise nicht serotonerg

Arzneistoffe
Amitriptylin
Mirtazapin
Trazodon
Lithium
Buspiron
Ondansetron
Metoclopramid
Methylphenidat (im Tierversuch)

Methadon wird im Hauptweg über CYP2B6, relevant über CYP3A4 und CYP2C19 sowie im Nebenweg über CYP2D6 und P-gp metabolisiert (www.mediq.ch, Zugriff 04/23)

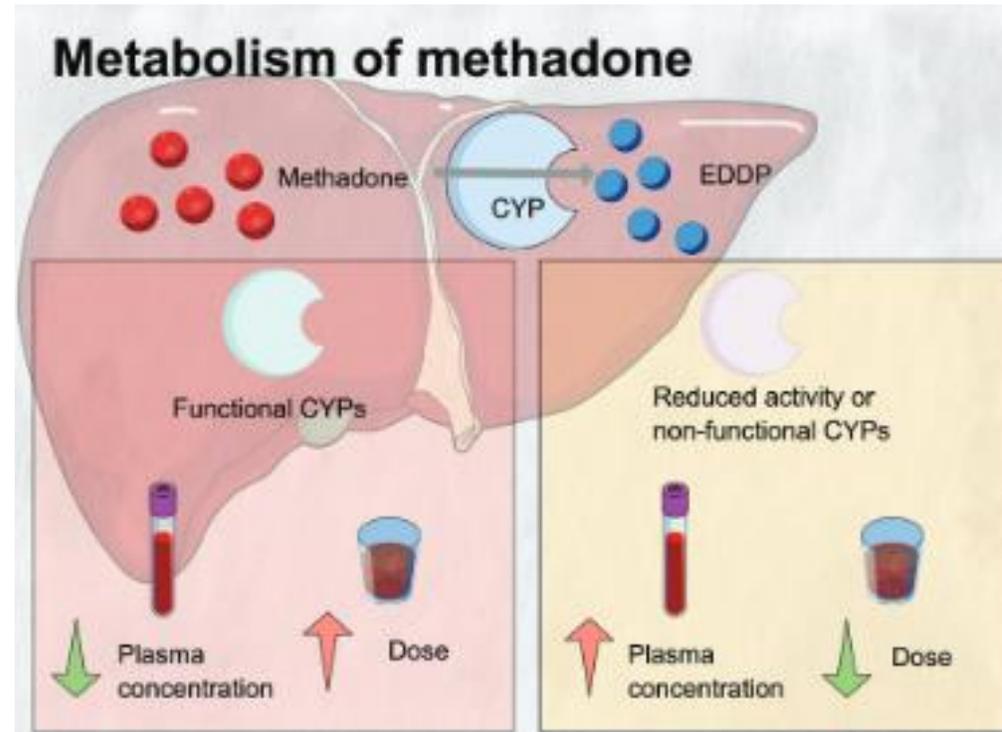
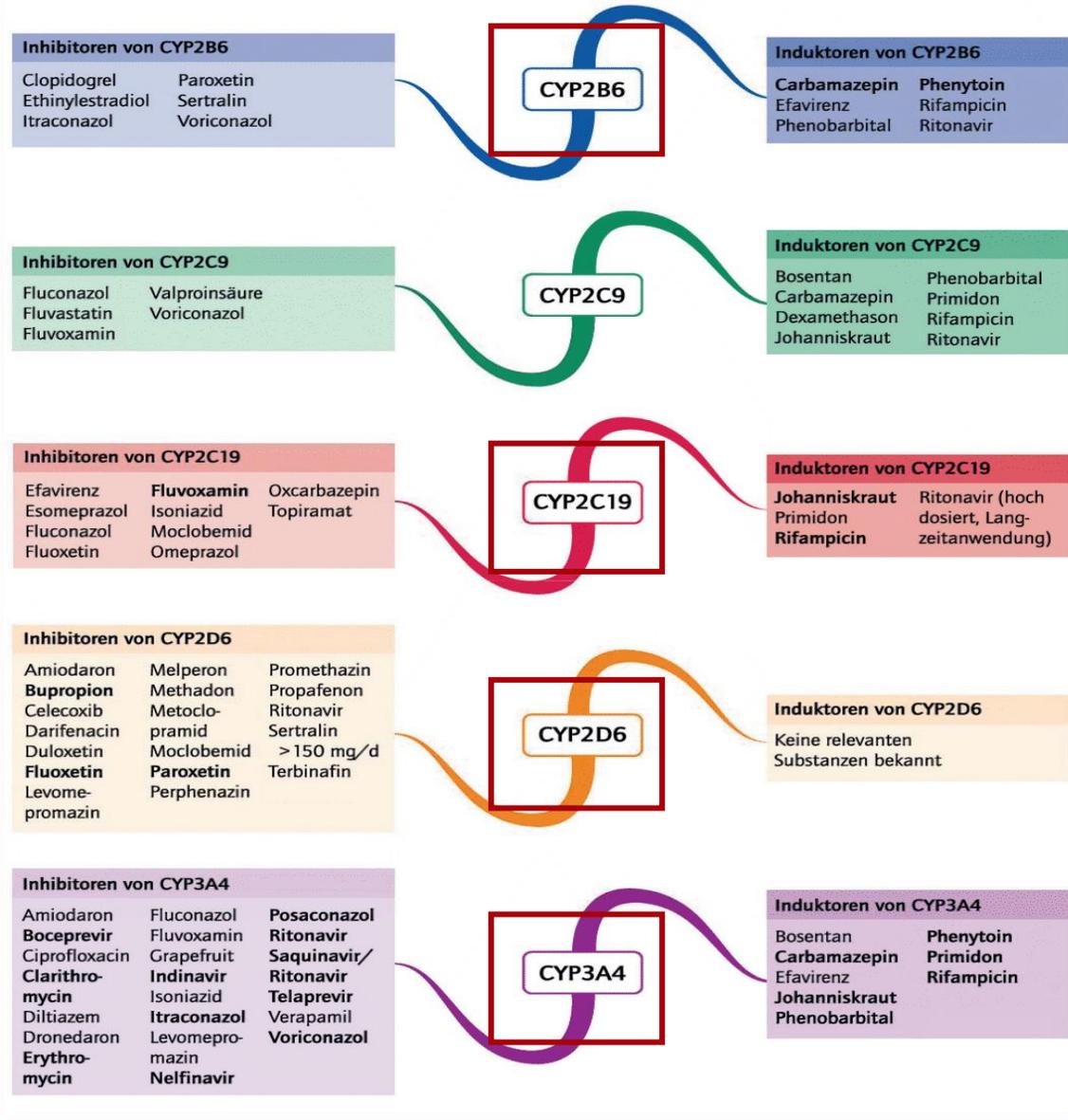


Abb. Ramli F.F Bosn J Basic Med Sci. 2021;21(2):145-154

Methadon selber ist ein schwacher Hemmer von CYP2D6 und ein mittelpotenter Hemmer von UGT2B4, UGT2B7 (www.mediq.ch. Zugriff 04/23)

GRAFIK

Auswahl von modulierenden Substanzen (stark wirkende fettgedruckt) mit klinisch relevanter Wirkung auf einzelne CYP450-Isoenzyme



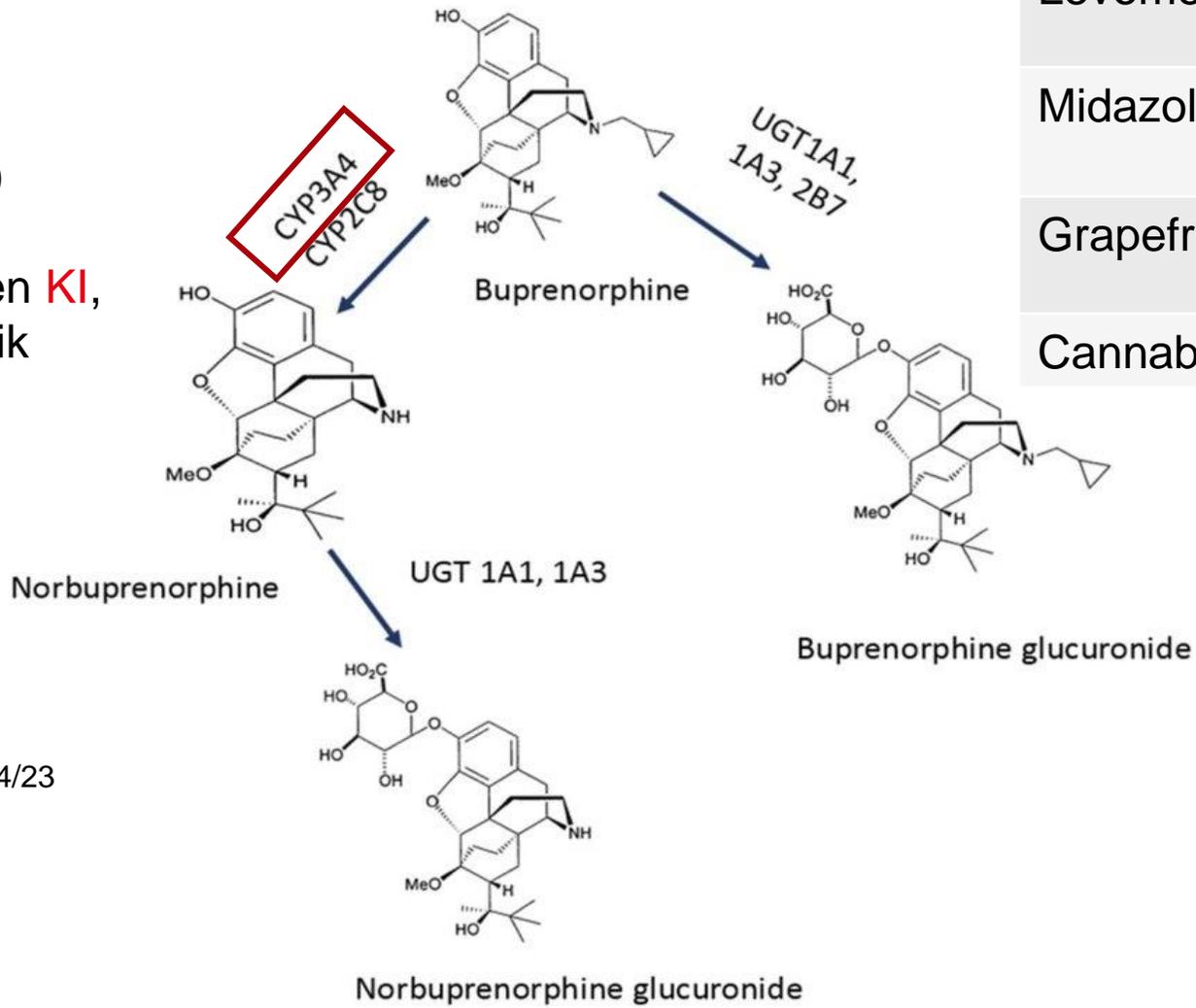
Stand 2015, Quelle: mado-Interaktionsprogramm

Abb.: Petri H. Das Interaktionspotential der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI). Krankenhauspharmazie 2013; 34:519-24

Methadonspiegel ↑	Methadonspiegel ↓	Levomethadon ↑	Levomethadon ↓
Fluvoxamin	Cariprazin?	Fluvoxamin	Carbamazepin
Sertralin	Carbamazepin	Sertralin	Phenytoin
Fluoxetin	Phenytoin	Fluoxetin	Flunitrazepam
Paroxetin	Kokain?	Paroxetin	Kokain?
Risperidon	Johanniskraut system.	Moclobemid	Johanniskraut system.
Moclobemid	Alkohol chron.	Escitalopram	Alkohol chron.
Quetiapin (um 20% R-Methadon)	Metamizol	Cannabinoide	Metamizol
Haloperidol	Rifampicin	Grapefruit	Rifampicin
Cannabinoide	Rauchen theoret.	Diazepam	
Grapefruit			
Diazepam			

Das Ansäuern des Harns (z.B. mit Ascorbinsäure) verringert die Clearance von Methadon.

- Hepatotoxizität mit Agomelatin (LFP↑)
- Mit Opioid-Agonisten **KI**, Entzugssymptomatik möglich
- QT Verlängerung mittleres Risiko
- Niedrige Serotoninaktivität, MAOI vermeiden



Buprenorphin ↑	Buprenorphin ↓
Levomepromazin	Kokain (AUC -34%, C _{max} -27%)
Midazolam in vitro	Johanniskraut system.
Grapefruit theoret.	Carbamazepin
Cannabis?	Rifampicin

www.mediq.ch, Zugriff 04/23)

Austria Codex Fachinfo, Zugriff 04/23

Abb. Zhao W. et al. Therapeutic Drug Monitoring, January 2020

Entzugssyndrom



Zugabe eines partiellen Agonisten/Antagonisten zur Dauertherapie mit einem Vollagonisten (Methadon, Morphin):

Abschwächung der analgetischen Wirkung durch höhere Affinität des partiellen Agonisten zum Rezeptor.

Lebensbedrohende Entzugssymptomatik kann ausgelöst werden

 Transtec® ist **KI** bei Methadonsubstitution und Heroinkonsum!

Kombination Agonist und partieller Agonist meiden!

QT-Intervall – Quantifizierung Psychopharmaka & Drogen

www.mediq.ch; www.crediblemeds.org, Zugriff 02/23

Geringes Risiko: Substanz kann zur QT- Verlängerung führen und auch möglicherweise eine Torsade de Pointes auslösen, wenn der Patient andere QT-verlängernde Substanzen einnimmt, und/oder es zu erhöhten Plasmaspiegeln kommt und/oder zusätzlich eine angeborene QT-Verlängerung vorliegt:

Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Moclobemid (overdose) // Quetiapin (Risiko dosisabhängig), Cariprazin, Olanzapin, Ziprasidon (Risiko dosisabhängig) // Amphetamin, Levomethadon, Methylphenidat

Mittleres Risiko: Substanz wird mit einem deutlichen Risiko der QT- Verlängerung assoziiert und birgt ein mögliches Risiko zum Auslösen einer Torsade de Pointes:

Amitriptylin, Clomipramin, Lithium, Maprotilin, Mianserin, Mirtazapin, Venlafaxin // Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Chlorprothixen, Clozapin, Risperidon, Paliperidon, Melperon, Flupenthixol, Sertindol, Prothipendyl, Zuclopenthixol // Buprenorphin, Lisdexamfetamin

Hohes Risiko: Substanz ist mit einem deutlichen Risiko der QT Verlängerung assoziiert und es ist allgemein akzeptiert, dass sie eine Torsade de Pointes auslösen kann:

Citalopram > 40 mg/d, Escitalopram // Levomepromazin, Haloperidol (Risiko dosisabhängig), Sulpirid (v.a. bei Frauen) // Methadon (Risiko dosisabhängig), Kokain

- **Morphin** wird über verschiedene UDP-Glucuronyltransferasen (UGTs) zu Morphin 3- und 6-Glucuronid metabolisiert und renal eliminiert.
- Hauptabbauweg über UGT2B7
- Substanzen, welche die Glucuronidierung blockieren, beeinflussen die Pharmakokinetik von Morphin und führen zu mehr Nebenwirkungen
- Trizyklische Antidepressiva und die Benzodiazepine Diazepam > Lorazepam > Oxazepam blockieren hauptsächlich über UGT2B7 den Abbau von Morphin
⇒ Toxizität ↑
- Morphin senkt die Krampfschwelle

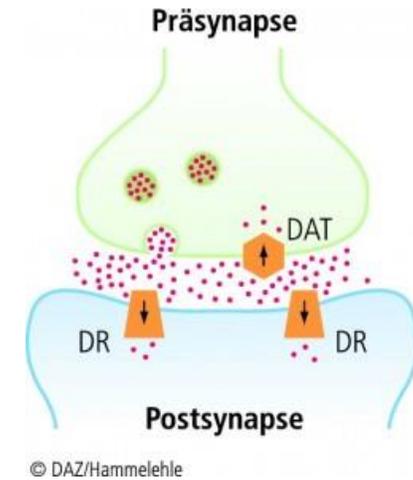
Yusuke H. et al. Morphine Glucuronosyltransferase Activity in Human Liver Microsomes is Inhibited by a Variety of Drugs that are Co-administered with Morphine. Drug Metab. Pharmacokinet. 22 (2): 103–112 (2007)

www.mediq.ch, Zugriff 04/23

Methylphenidat^{K,Q}

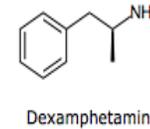
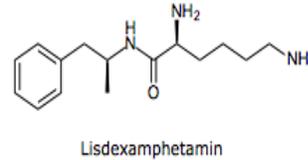
☞ Wahrscheinlich Hemmung des Dopamin-Transporters (DAT) im Striatum

- Kein relevanter Abbau durch CYP450-Enzyme
- MAOI ⇒ hypertensive Krise
- Serotonerge Substanzen ⇒ Serotoninintoxizität
- Alkohol chronisch verstärkt die Wirkung
- Methadon, Buprenorphin ⇒ Risiko für QT-Verlängerung
- Antipsychotika, Antidepressiva ⇒ Risiko für QT-Verlängerung
- Mit PPI ⇒ bestimmte Retardpräparate (Medikinet ret.) werden zu früh freigesetzt, kurzzeitig zu hohe Plasmaspiegel, verkürzte Wirkdauer



Lisdexamfetamin^{N,K,Q}

☞ Prodrug von Dexamphetamin



☞ Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin blockiert, vermehrte Freisetzung

- Serotonerge Substanzen ⇒ Serotoninintoxizität
- MAOI ⇒ hypertensive Krise
- Haloperidol, Lithium ⇒ Abschwächung der Aminwirkung möglich
- Bupropion ⇒ Krampfschwelle ↓, via CYP 2D6 Abbauehemmung von Dexamphetamin, Tachykardie, Hypertension
- Methadon, Buprenorphin ⇒ Risiko für QT-Verlängerung
- Antipsychotika, Antidepressiva ⇒ Risiko für QT-Verlängerung
- Clearance gesteigert bei Ansäuern des Harns
- Clearance vermindert bei Alkalisieren des Harns (Rückresorption↑)

Methamphetamin (Crystal Meth)



- ☞ Vermehrte Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin
- ☞ Über CYP2D6 zum Hauptmetaboliten Amphetamin metabolisiert
- ☞ Mittelstarker Hemmer von CYP2D6
 - Besser ZNS-gängig als Amphetamin
 - Serotonerge Substanzen \Rightarrow Serotoninintoxizität (serotonerge Wirkung geringer als unter Ecstasy)
 - Paroxetin, Fluoxetin, Fluvoxamin, MAOI, Tramadol blockieren via CYP2D6 den Abbau von \Rightarrow Toxizität \uparrow
 - Clearance gesteigert bei Ansäuern des Harns (Ion)
 - Clearance vermindert bei Alkalisieren des Harns (Rückresorption \uparrow)

Kokain^{K,Q}

- ☞ Blockiert Wiederaufnahme der Monoamine Serotonin, Dopamin, Noradrenalin
- Alkohol ⇒ verstärkte Kokaintoxizität, Hepatotoxizität
- Cannabis _{geraucht} ⇒ gesteigerte kardiovaskuläre Effekte, Euphorie ↑, Kokainspiegel ↑
- Serotonerge Substanzen ⇒ Serotoninintoxizität
- Methadon ⇒ Hinweis, dass Kokain die Elimination beschleunigt
- CYP2D6-Substrate ⇒ Kokain dürfte CYP2D6 relativ stark hemmen und könnte so eine Plasmaspiegelerhöhung bewirken
- Levomepromazin ⇒ Kokain ↑
- Antipsychotika ⇒ möglicherweise vermehrt akute Dystonien
- Methadon, Buprenorphin, Antipsychotika, Antidepressiva ⇒ Risiko für QT-Verlängerung
- Codein (prodrug) ⇒ reduzierte Metabolisierung zu Morphin

Substrate von CYP2D6 (Auswahl) www.mediq.ch, Zugriff 04/23

Antidepressiva

- Duloxetin
- Fluoxetin
- Fluvoxamin
- Mianserin
- Mirtazapin
- Paroxetin
- Venlafaxin
- Vortioxetin

Drogen

- Amphetamin
- Ecstasy (MDMA)
- Methamphetamin

Antipsychotika

- Aripiprazol
- Chlorprotixen
- Clozapin
- Risperidon

Cannabis^K (THC, CBN, CBD) geraucht

☞ Tetrahydrocannabinol bindet an CB1 und CB2. CB1-Rezeptoren zahlreich in der Hippocampus-Region (Kurzzeitgedächtnis)

☞ CBD scheint als Antagonist an CB1 und CB2-Rezeptoren zu wirken

- Gerauchtes Cannabis induziert v.a. CYP1A2 und baut CYP1A2-Substrate schneller ab: Clozapin, Olanzapin, Duloxetin (50% ↓), Phenothiazine (Prothipendyl), Agomelatin
- Buprenorphin ⇒ 2,7 x höhere Konzentration von Buprenorphin und 1,4 x höhere Konzentration von Norbuprenorphin (Viercke Ch. et al. Buprenorphine-cannabis interaction in patients undergoing opioid maintenance therapy. Eur Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 2021; 271:847-856)
- Fluoxetin ⇒ hemmt Abbau von Cannabis via CYP3A4, CYP2C9. Berichte zu Manie unter Marihuana und Fluoxetin
- Esketamin ⇒ Delir, Dissoziation, zentral dämpfende Wirkungen
- Lisdexamfetamin ⇒ kardiale Toxizität erhöht

Pharmakodynamische Interaktionen von Opioiden

Atemdepression mit Benzodiazepinen, Antipsychotika, Alkohol, Drogen

Sedierung mit Benzodiazepinen, Sedativa, Antipsychotika, Antidepressiva, Alkohol, Cannabis

Neurotoxizität mit allen Serotonergen Substanzen, Alkohol, Drogen

Kardiotoxizität mit QT-verlängernden Substanzen, Drogen