

## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## „UAW-News“ – International

## Omeprazol kann den Blutspiegel von Clozapin erhöhen

Die AkdÄ möchte Sie im Folgenden über Publikationen und Meldungen aus dem internationalen Raum informieren und hofft, Ihnen damit nützliche Hinweise auch für den Praxisalltag geben zu können.

Das „Intensive Medicines Monitoring Programme“ (IMMP) beim Centre for Adverse Reactions Monitoring (CARM) der University of Otago, Dunedin, Neuseeland berichtet über drei Patienten, bei denen nach der gleichzeitigen Gabe von Omeprazol und Clozapin überhöhte Clozapin-Plasmaspiegel beobachtet wurden (1).

Im ersten Fall handelte es sich um einen 73-jährigen Mann, der zu 150 mg Clozapin täglich Omeprazol erhielt. Hierun-

ter stieg der Plasmaspiegel auf maximal 6 420 nmol/l (therapeutischer Bereich: 1 000–2 000 nmol/l). Bei diesem Patienten traten angeblich keine unerwünschten Effekte als Folge der (relativen) Clozapin-Überdosierung auf.

In einem weiteren Fall erhielt ein 32-jähriger Mann seit drei Jahren 475 mg Clozapin täglich. Einige Zeit nachdem er zusätzlich Omeprazol bekommen hatte, wurde er bewusstlos aufgefunden, möglicherweise infolge eines Krampfanfalls. Der Clozapin-Spiegel lag bei diesem Patienten bei 8 216 nmol/l. Das Mittel wurde für vier Tage ausgesetzt, um den Plasmaspiegel zu senken, worauf sich der Zustand des Patienten rasch besserte.

Im dritten Fall handelte es sich um einen 44-jährigen Mann, der seit zwei Jahren 600 mg Clozapin pro Tag einnahm. Zusätzlich wurde ihm wegen eines peptischen Ulkus und einer Ösophagitis Omeprazol verordnet. Zwei Wochen später erlitt er einen generalisierten Krampfanfall. Der Clozapin-Spiegel im Plasma betrug 1 790 nmol/l. Omeprazol wurde abgesetzt und Clozapin auf 300 mg/Tag reduziert. Danach traten keine weiteren neurologischen Nebenwirkungen auf.

Über den möglichen Mechanismus besteht keine Klarheit. Clozapin wird von Enzymen des Cytochrom-P450-Systems der Leber (vor allem von CYP 1A2, CYP 2C19 und CYP 3A4) abgebaut. Da Omeprazol CYP 1A2 induziert, wäre beim Auftreten einer Wechselwirkung eher mit einer Absenkung des Plasmaspiegels zu rechnen. Auf diese Möglichkeit, die in einem kürzlich publizierten Fallbericht dokumentiert wird (2), wird deshalb auch in Produktinformationen zu Clozapin (z. B. Fachinformation zu Clozapin® Hexal) hingewiesen. Allerdings unterliegt die Induzierbarkeit durch Omeprazol einem genetischen Polymorphismus (3). Zum anderen aber ist Omeprazol ein starker Inhibitor von CYP 2C19 (5), könnte also auf diesem Wege zu einem erhöhten Clozapin-Plasmaspiegel geführt haben.

## 28. Interdisziplinäres Forum der Bundesärztekammer

## „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“

8. bis 10. Januar 2004

Die Veranstaltung ist für Ärztinnen und Ärzte im Praktikum geeignet, der Antrag zur Anerkennung für das „Freiwillige Fortbildungszertifikat“ ist gestellt.

**Veranstaltungsort:** Holiday Inn Köln, Am Stadtwald (vormals Queens Hotel), Köln-Lindenthal, Dürener Straße 287

**Themen:**

- **Neuromuskuläre Erkrankungen:** Spinale Muskelatrophien / Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) / Hereditäre, erworbene entzündliche und toxische Myopathien
- **Schlafmedizin:** Ursachen und Folgen, Leitlinien zur Diagnostik und Therapie nicht erholsamen Schlafs
- **Leichenschau:** Rechtliche Grundlagen / Klinische und forensische Aspekte / Die Krematoriumsleichenschau / Die Leichenschau im rechtsmedizinischen Unterricht
- **Neuerungen in der Reanimation:** Neuerungen der kardiopulmonalen Reanimation / Die Rolle des Arztes bei der Frühdefibrillation durch Laien
- **Der alte Mensch und sein Bewegungsapparat:** Epidemiologie altersassoziierter Erkrankungen / Behandlungsstrategien degenerativer Gelenkerkrankungen im Alter / Osteoporose – ein gravierendes Problem des älteren Menschen / Das Sturz-

syndrom – Ursachen und Folgen / Knochenbrüche des älteren Menschen – Präventionsansätze und heutiger Stand der Therapie / Sportliche Aktivitäten und Leistungsfähigkeit – ein Privileg der Jugend?

- **Allergien:** Atopische Dermatitis/Neurodermitis – eine Volkskrankheit mit komplexer Ätiologie / Themenkomplex Kontaktallergie – aktuelle Vorstellungen und Entwicklungen / Die Haut als Signalorgan allergischer Arzneimittelreaktionen / Möglichkeiten primärer Prävention allergischer Erkrankungen / Allergische Rhinitis und Asthma: das „ein Atemweg“-Konzept / Eine Erfolgsstory – die Behandlung des Asthma bronchiale
- **Moderne Wege zu einer individualisierten Arzneitherapie:** Praktische Hilfsmittel zur Gestaltung einer individualisierten Arzneitherapie / Die Bedeutung genetischer Faktoren und des Geschlechts für eine optimierte Arzneitherapie – Eine Veranstaltung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –

**Programmanforderung:** Bundesärztekammer, Dezernat Fortbildung und Gesundheitsförderung, Postfach 41 02 20, 50862 Köln, Telefon: 02 21/40 04-4 15 und -4 16, Fax: 02 21/40 04-3 88, E-Mail: cme@baek.de □

Denkbar wäre jedoch auch eine Interaktion über das Transporter-P-Glycoprotein im Sinne einer kompetitiven Hemmung, die möglicherweise nur bei bislang unbekanntem Patientenkonstellationen auftritt (7, 8). Besonders interessant erscheint in diesem Zusammenhang, dass in der Psychiatrischen Klinik der Universität Mainz eine analoge Wechselwirkung unter der Kombination von Pantoprazol und dem ebenfalls atypischen Neuroleptikum Quetiapin beobachtet wurde (4). In diesem Fall war der Quetiapin-Blutspiegel um das 14fache angestiegen. Jedoch zeigte sich eine solche Wechselwirkung bei anderen Patienten, die die gleiche Kombination erhalten hatten, nicht. Auch hat sich bislang Pantoprazol im Gegensatz zu Omeprazol (7) nicht als Substrat von P-Glycoprotein erwiesen. Ob Clozapin selbst über P-Glycoprotein transportiert wird, ist bislang unklar, nach bisherigen Befunden jedoch nicht sehr wahrscheinlich (6).

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle!) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz [www.akdae.de](http://www.akdae.de) abrufen.

#### Literatur

- Coulter D: Omeprazole may elevate clozapine levels. Prescriber Update Articles. <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/ClozOmp.htm>
- Frick A, Kopitz J, Bergemann N: Omeprazole reduces clozapine plasma concentrations. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 121–123.
- Han XM, Ouyang D-S, Chen X-P, Shu Y, Jiang C-H, Tan Z-R, Zhou H-H: Inducibility of CYP1A2 by omeprazole in vivo related to the genetic polymorphism of CYP1A2. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 540–543.
- Hiemke C, persönliche Mitteilung.
- Ko J-W, Sukhova N, Thacker D, Chen P, Flockhart DA: Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 853–862.
- Lane HY, Jann MW, Chang YC, Chiu CC, Huang MC, Lee SH, Chang WH: Repeated ingestion of grapefruit juice does not alter clozapine's steady state plasma levels, effectiveness, and tolerability. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 812–817.
- Neuhoff S, Langguth P, Dressler C, Andersson TB, Regardh CG, Spahn-Langguth H: Affinities at the verapamil site of MDR1-encoded P-glycoprotein: drugs and analogs, stereoisomers and metabolites. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 168–179.
- Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF: Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Arch Pharmacol* 2001; 64: 551–557.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, Fax: -5 39, E-Mail: [info@akdae.de](mailto:info@akdae.de) □

## KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

### Mitteilungen

## Datenaustausch mit der Postbeamtenkrankenkasse

Ab 1. Januar 2004 wird der Datenaustausch mit der Postbeamtenkrankenkasse – Mitgliedergruppe A – auf maschinell verwertbaren Datenträgern erfolgen. Die Neufas-

sung des § 12 Abs. 2 des Vertrages regelt – um Mehraufwand zu vermeiden – den Datenaustausch analog dem Verfahren bei der Gesetzlichen Krankenversicherung.

### Bekanntmachungen

## 12. Nachtragsvereinbarung zum Vertrag zwischen der Postbeamtenkrankenkasse (PBeaKK), Stuttgart, und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), Köln, vom 20. September 1983

(Stand: 1. Januar 2002)

§ 12 Absatz 2 erhält folgende Fassung:

„2. Insbesondere wird die Abrechnung des mittels EDV-abrechnenden Arztes auf Datenträgern gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung zugelassen, wenn eine Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung für eine entsprechende Abrechnungsweise im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung vorliegt und die für diesen Bereich geltenden Kriterien eingehalten werden.

Die Abrechnung der mittels EDV-abrechnenden Ärzte erfolgt gemäß den gegenüber den gesetzlichen Krankenkassen geltenden Regelungen, die im Vertrag über den Datenaustausch auf Datenträgern sowie der zugehörigen technischen Anlage festgelegt sind. Änderungen dieses Vertrages beziehungsweise der zugehörigen technischen Anlage werden auch unmittelbar gegenüber der Postbeamtenkrankenkasse wirksam. Die von der Kassenärztlichen Vereinigung an die Postbeamtenkrankenkasse zu liefernden Daten betreffen ausschließlich den Einzelfallnachweis, Prüfung der Leistungspflicht sowie in begründeten Einzelfällen die Zusammenführungsinformation. Die genannten Daten werden auf maschinell verwertbaren Datenträgern von der Kassenärztlichen Vereinigung an die zentrale Datenannahmestelle der Postbeamtenkrankenkasse übermittelt. Die bisher erfolgte Lieferung von Papierausdrucken entfällt damit.

Abrechnungsbegründende Unterlagen von Vertragsärzten, die nicht mittels EDV abrechnen, werden von dem Arzt an die Kassenärztliche Vereinigung übermittelt. Diese werden von der Kassenärztlichen Vereinigung, sofern keine Übermittlung dieser Abrechnungsdaten mittels maschinell verwertbarer Daten-

träger erfolgt, an die Postbeamtenkrankenkasse weitergeleitet.“

Die Vereinbarung tritt am 1. Januar 2004 in Kraft.

Stuttgart/Köln, den 5. August 2003

Postbeamtenkrankenkasse  
Kassenärztliche Bundesvereinigung

### Mitteilungen

## Erratum

Im Deutschen Ärzteblatt, Heft 13 vom 29. März 2002 wurden unter Bekanntgaben der Herausgeber, Kassenärztliche Bundesvereinigung/Mitteilungen „Aktuelle Maßnahmen in der vertragsärztlichen Versorgung zur Verbesserung der Früherkennung und Diagnose von Brustkrebs“ veröffentlicht, in der die darauf folgende Bekanntmachung der „Änderungen der Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und -therapie gemäß § 135 Abs. 2 SGB V“ kommentiert wurde.

In einer Passage, die zu Fehlinterpretationen führen kann, steht unter **1. Eigenprüfung**:

„... Die Prüfung erfolgt in der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung, wobei höchstens 7 falschpositive und 2 falschnegative Befunde zulässig sind...“

Dieser Satz muss folgendermaßen korrigiert werden:

„... Die Prüfung erfolgt in der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung, wobei höchstens 7 falsche, davon höchstens 2 falschnegative Beurteilungen zulässig sind...“ □