

Psychopharmakotherapie für Internisten

J. Modestin

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Psychopharmaka

Neuroleptika

Antidepressiva

Anxiolytika, Sedativa, Hypnotika

Stimulantien

Stimmungsstabilisatoren

Neuroleptika = Antipsychotika

Schizophrene Symptome

1. Positiv- / Plus-Symptome: Halluzinationen, Wahnideen, Zerfahrenheit...
2. Negativ- / Minus-Symptome: Affektive Verflachung, Autismus, Apatie...
3. Kognitive Symptome: Störungen d. Aufmerksamkeit, d. Arbeitsgedächtnisses...
4. Affektive Symptome: Angst, Depression

1st generation = typische Neuroleptika / Antipsychotika

stark antipsychotisch wirkende NL (Haloperidol/Haldol®)

- starke Blockade D2-Rezeptoren
 - antipsychotische Wi
 - exy Sy: Akut- und Spätdyskinesien, Parkinsonism, Akathisie
 - Hyperprolaktinämie

stark sedierend wirkende NL (Methotrimeprazin/Nozinan®)

- zusätzliche Wirkung auf M1-Rezeptoren
 - anticholinerge/vegetative NW: Akkommodationsst, Mundtrockenheit, Tachykardie, Verstopfung, Harnverhalten, vermindertes Schwitzen, Gläukom
 - Gedächtnisst, Konzentrationsst
- zusätzliche Wirkung auf H1-Rezeptoren
 - Sedierung, Benommenheit
 - Gewichtszunahme
- zusätzliche Wirkung auf alfa1-Rezeptoren
 - Orthostatische Hypotonie → Reflertachykardie

2nd generation = atypische Neuroleptika / Antipsychotika

(Clozapin/Leponex®, Amisulprid/Solian®, Olanzapin/Zyprexa®, Risperidon/Risperdal®, Quetiapine/Seroquel®, Aripiprazol/Abilify®)

Wirkung auf D2 und 5HT2-Rezeptoren

- Einfluss auf –Symptome
- antidepressive, anxiolytische, schlaffördernde Wirkung
- Abschwächung EPS, Spätdyskinesie
- Gewichtszunahme

Typische vs atypische NL: Pro und Kontra

1. Wirksamkeit

Atypika haben wenigstens gleiche Wirksamkeit, sind besser für negative, depressive, kognitive Sy

x Überlegenheit der Atypika beruht auf Dosisartefakt, ist unsicher iB auf negative und kognitive Sy

2. Verträglichkeit

Deutlich seltener auftretende extrapy Symptome und Spätdyskinesien

x sedierende typische NL machen auch weniger exy Symptome
Unterschiede dosisabhängig; Atypika entfalten andere gravierende NW: Gewichtszunahme, metabolisches Syndrom, Diabetes

3. Lebensqualität

Bessere subjektive Befindlichkeit (weniger Dysphorie und Anhedonie), von Patienten deutlich bevorzugt

x Non-compliance nicht wesentlich seltener

4. Ökonomie

höherer Preis durch Einsparungen im stationären Bereich voll kompensiert (weniger Rehospitalisationen)

x aktueller Preis 10-12mal höher

NL – Indikationen

Schizophrene Störungen

Akuttherapie → Langzeittherapie / Rückfallprophylaxe
 nach 1 Episode → 1-2J
 nach 2-3 Episoden → 2-5J
 nach >3 Episoden → ev.zeitlich unbegrenzt

Manie (ev.mit Stimmungsstabilisatoren)

Psychotische Depression, bipolare Depression

Bipolare Störungen: Erhaltungstherapie

Demenz: psychotische Symptome
 Verhaltensstörungen

Delir

Unspezifische symptomatische Therapie pathologischer
 Erregungszustände

Andere Indikationen (z.B. Zwangsstörungen)

Trends in der NL Therapie

Schizophrene Störungen sind i.d.R. chronische Störungen; Betonung der
 Langzeittherapie

Vermehrter Einsatz von atypischen statt typischen NL; die Unterscheidung ist
 aber nicht kategorial

Wie typische, so stellen auch atypische NL eine heterogene Gruppe der NL dar

Kein NL übertrifft bez. Wirksamkeit Clozapin (zusätzlich antisuizidale,
 antiaggressive Spezialwirkung)

Tendenz zu NL-Kombinationen → Erhöhung der Gesamtdosis

Bessere Verträglichkeit bez. „alter“ Nebenwirkungen (motorische, vegetative) →
 → Besserung der Compliance

Auftreten neuer Nebenwirkungen / Komplikationen (metabolisches Syndrom,
 Obesitas, Diabetes)

Erweiterung des Indikationsspektrums in Affektbereich
 (bipolare Depression: Quetiapin, Olanzapin+Fluoxetin;
 Rückfallprophylaxe: Quetiapin, Olanzapin, Aripiprazol)

Einsatz partieller Agonisten (Aripiprazol)

AD Klassifikation nach Struktur / Wirkungsmechanismus

TCA : Imipramin (Tofranil®), Amitriptylin (Saroten®)

MAOI → RIMA: Moclobemid (Aurorix®)

SSRI: Citalopram (Seropram®), Escitalopram (CipraleX®),
 Fluvoxamin (Floxylal®), Fluoxetin (Fluctine®),
 Sertralin (Zoloft®), Paroxetin (Deroxat®)

SNARI: Reboxetin (Edronax®)

SSNRI: Venlafaxin (Efexor®), Duloxetin (Cymbalta®)

andere AD: Mirtazapin (Remeron®, presynapt.alfa 2 Antag)

Bupropion (Wellbutrin®, NA+DA)

Agomelatin (Valdoxan®, melatonergic)

AD Klassifikation nach klinischer Wirksamkeit

Aktivierende AD

TCA / NARI : Nortriptylin (Nortrilin®)

MAOI: Moclobemid (Aurorix®)

SNARI Reboxetin (Edronax®)

Sedierende AD

TCA: Amitriptylin (Saroten®), Trimipramin (Surmontil®)

neue AD: Mianserin (Tolvon®), Mirtazapin (Remeron®), Trazodon (Trittico®)

Wirkungsstärke

TCA Clomipramin (Anafranil®) > SSRI

Escitalopram (CipraleX®) > andere SSRI

Venlafaxin (Efexor®) > SSRI

→ Anafranil®, CipraleX® und Efexor® gelten als stärkere AD,
 Johanniskraut (z.B. Jarsin®) gilt als schwächeres AD

* In der Schweiz zugelassene AD mit ihren Indikationen

(MT-Suppl.Nr.9/2008, p.20)

	Depr	PA	Soz.Ph	PTSD	GAD	Zwang	Bulimie
Sertralin	+	+	+	+			+
Paroxetin	+	+	+	+	+		+
Fluoxetin	+						+
Fluvoxamin	+					+	
Citalopram	+	+					+
Escitalopram	+	+	+		+		+
Venlafaxin	+	+	+		+		
Duloxetin	+						

AD Wirkung

Wirkungseintritt - Latenz ?

Dosierung: ev. Testdosis

Akuttherapie: i.d.R. schrittweise Aufdosierung (NW ~ Gewöhnung)

→ Fortsetzungstherapie → Erhaltungstherapie

Plasmaspiegelbestimmungen: Klinik vor Labor !

Wirkungsentfaltung: Antrieb → Stimmung (Suizidalität) → Kognition

Wirkungsverlust ?

Applikationsart: Infusionstherapie (Anafranil®, Seropram®)

Wirkungskonstanz (Anamnese, FA)

AD Umstellung: Pause bei MAOI (insbes.MAOI → AD)

AD Nebenwirkungen

Unterschiedliche individ. Verträglichkeit, unterschiedliche Toxizität
Medi Interaktionen (wenig: Tolvon®, Seropram®, Trittico®)
AD Hochdosierung → Epi (+ BD)
Discontinuation Syndrom („flulike symptoms“)

TCA: anticholinerges Syndrom
Hypotonie, Herzrhythmusst (EKG)
Sedation / Aktivierung
SSRI: gastrointestinale St
sex. St (→ Buspar®, Aurorix®)
Sedation / Aktivierung (Fluctine®, Zoloft®)
Somnolenz / Insomnie
Muskeltonus, expy Sy (Akathisie)
Serotoninsy
MAOI: hypertensive Krisen (Tyramin Produkte)
NARI: adrenerges Sy

Absetzsyndrom / discontinuation syndrome

(SSRI, andere AD, NL)
Folge der 5HT, M1, H1 Blockade
kein bei Aurorix®, Edronax®, Trittico®

1. Absetzsyndrom i.e.S.
neue Symptome innerhalb von wenigen Tagen (< 1 Wo)
nach Einnahme von > 5 Wochen
Dauer 1-3 Wochen
2. rebound syndrome
gleiche, intensivere Symptome als vor Medikation
3. Wiederauftreten alter Störung

AD Resistenz – Optimierung der AD Therapie

Therapieziel = Symptomfreiheit = vollständige Remission

1. Immer zunächst Dosisoptimierung !
ev. Hochdosierung (< Plasmaspiegel >)
2. kein Ansprechen: AD Wechsel
3. partielles Ansprechen:
Potentierungs- / Kombinationstherapie:
AD + AD (sedierendes + aktivierendes)
(NAerges + SEerges)
AD + BD (Angst, Schmerz, Schlafst)
AD + Stim (Antrieb, GW, kogn. St)
AD + NL (Wahn, bipolare De, Mischzust, rapid cycling)
AD + Lithium
AD + Schilddrüsenhormon

Wahl des AD

1. Patient:

Depression: stark (TCA, Venlafaxin/Efexor® > SSRI)
psychotisch (Kombination mit NL)
agitiert
atypisch (MAOI > TCA)

Alter: Wichtigkeit von NW (TCA, MAOI > SSRI)

Medizinischer Zustand:

kardiovaskuläre Probleme (SSRI/Sertralin, Bupropion, Mirtazapin)
Verstopfung, Prostatahyperplasie, Glaukom (keine anticholinerg. AD)
Obesitas (Fluctine®)

Geschlecht: bessere Ansprechbarkeit Männer TCA, Frauen SSRI (?)

Compliance – Frage der Verträglichkeit

2. Medikament:

Nebenwirkungsprofil: GIT, Sex, Expy

Einfachheit der Dosierung: SSRI einfacher zu dosierung als TCA; MAOI

Komedikation – Wichtigkeit der Interaktionen

weniger bei Cipralax®, Zoloft®, Tolvon®, Trittico®

Gefahr der Überdosierung: SSRI geringere Toxizität als TCA, MAOI

Trends in der AD Therapie

Breites Spektrum verschiedener AD vorhanden, relativ geringe
Unterschiede zwischen den einzelnen AD

Trotzdem wird versucht differenziert AD zu verordnen

Wirksamkeit der AD ist nicht überzeugend:

Ansprechen auf ein AD = 50% symptomatische Reduktion = FDA Standard
erfolgt unter AD in 60%-70%,
unter Placebo in 30%-40% (Stahl 1999)

Indikationserweiterung: affektive Störungen → Angststörungen,
Betonung neuer Symptomkonstellationen bei affektiven Störungen
(schmerzhafte Depression)

Indikationseinengung: bipolare Depression

Tendenz zu Polypragmasie

Reduktion der Suizidrate korreliert mit breiter Anwendung von SSRI
(bessere Verträglichkeit → bessere Compliance,
geringere Toxizität)

Anxiolytika

Somatische Angst

Beta-Blocker

Psychische Angst

1. BD*

Anxiolyse,

2. Buspiron* (Buspar®) (5HT1 Affinität; nur

langsamer Wi.eintritt → Langzeitth)

*keine Kreuztoleranz

3. NL niedrigdosiert (Deanxit® / Flupentixol)

BD Wirkugn (Verstärkung GABAerger Transmission → grössere
Inhibition):

1. anxiolytisch
2. sedierend
3. hypnotisch
4. antiepileptisch
5. muskelrelaxierend

Wirkungseintritt rasch, Wirkung subjektiv positiv

Präparate Unterschiede T/2 → Wirkungsdauer

→ Kumulation

Probleme der BD Therapie

Nebenwirkungen:

- Müdigkeit, Somnolenz, Schwindel, Muskelschwäche, Ataxie, Dysarthrie, kognitive St
- selten Enthemmung (BPD)
- paradoxe Unruhe, Schlaflosigkeit (Alter)

BD Abhängigkeitspotential; low-dose dependence

Discontinuation syndrome:

- Wiedererscheinen ursprünglicher Symptomatik
- rebound Sy: schnell & intensiver als vorher
- Entzugssy: Erscheinen neuer Sy: Depersonalisation, Licht- und Lärmunverträglichkeit; Schlaflosigkeit, Unruhe, Myoklonus, Verwirrtheit; epileptische Anfälle
- langsames Absetzen

Hypnotika

Indikation Schlafstörung: somatisch bedingt
Genussmittel, Medikamente
Symptom psychischer Störungen

Einschlafstörung / Durchschlafstörung

→ Präparate unterschiedlicher T/2 bzw. Wirkungsdauer

NW: hang-over
ev. anterograde Amnesie (Halcion®, Rohypnol®)

Hypnotika stellen keine eigenständige Medikamentengruppe dar; eingesetzt als Hypnotika werden:

- Sedierende NL (Nozinan®)
- Sedierende AD (Tolvon®, Remeron®)
- BD (Mogadon®, Rohypnol®, Dormicum®)
- BD-ähnliche Hypnotika (Wi auch am GABA Rezeptor) (Stilnox®, Imovane®)

Andere: Chloralhydrat, Clomethiazol (Distraneurin®), Barbiturate

Toleranzentwicklung → Präparatwechsel

Stimmungsstabilisatoren

Indikation: Langzeitbehandlung
bipolare Störungen
schizoaffektive Störungen
rezidivierende Depressionen
borderline Störungen (Stimmungsstabilität, Impulsivität)
generalisierte Angststörung

Wirkungen: prophylaktisch
antimanisch (v.a. Li, Valproat, Carbamazepin)
antidepressiv (v.a. Lamotrigin, Li als Potenzierungsmittel)
antisuizidal (Li)
anxiolytisch (Pregabalin)
potentiell teratogen

Klassifikation Stimmungsstabilisatoren:

A (from above baseline, mania) Lithium, Valproat, Carbamazepin
B (from below baseline, depression) Lamotrigin
Andere Topiramate zu Gewichtskontrolle
Pregabalin zu Anxiolyse

Einzelne Stimmungsstabilisatoren - Lithium

Lithium (Quilonorm®, Lithiofor®)

Wirkungen: antimanisch
antidepressiv (v.a. zu AD-Potenzierung)
prophylaktisch
antisuizidal

Plasmaspiegel 0.6-1.0; einschleichen / ausschleichen
schmale therapeutische Breite, Intoxikationsgefahr

NW: Tremor, GIT, Gewichtszunahme, POS
Struma, Hypothyreose, Diabetes insipidus

Voruntersuchung: Nieren, Schilddrüse, EKG

Keine Interaktionen

Antikonvulsiva: etablierte Stimmungsstabilisatoren

(bei allen ausschleichendes Absetzen)

Carbamazepin (Tegretol®) DTD 600-1400mg

I: Prophylaktikum (BD II, schizoaff.St.)
GIT, neurol. (Schwindel, Ataxie, Diplopie)
BB, Leberkontrollen, sex.Probleme, SIAD → Hyponatriämie
Enzyminduktor

Oxcarbazepin (Trileptal®) besser verträglich, schwächere Enzyminduktion

Valproat (Depakine®, Orfiril®) DTD 1000-1600mg

I: Manie, Prophylaxis, Mischzustände, rapid cycling, komorbide Angst, Drogenabusus
BB, Leberkontrollen - Teratogenität

Lamotrigin (Lamictal®) DTD 200-500mg

I: bipolare bipolare Depression, rapid cycling, kein Antimanikum, Prophylaktikum / Depression
NW: Stimulation, Ataxie, Diplopie, Übelkeit
langsame Dosissteigerung (Steven Johnson Sy)

Trends in Anxiolytika-, Hypnotika-, Stimulantien- und Stimmungsstabilisatortherapie

Benzodiazepine bleiben die besten Anxiolytika, sie sind unübertroffen in Akutsituationen. Bei chronischer Angst kommen zunehmend Antidepressiva zum Einsatz

In Bezug auf Anxiolyse fand in den letzten Jahren keine ausschlaggebende Neuentwicklung statt

Low-dose dependence von BD ist sehr häufig, „echte Sucht“ sehr selten

Tendenz als Hypnotika sedierende Antidepressiva einzusetzen

Im Zusammenhang mit der Verbreitung der ADHD Diagnose werden zunehmend Stimulantien verordnet

Stimmungsstabilisatoren spielen zunehmend wichtige Rolle in der Therapie von bipolaren affektiven Störungen

Einsatz von Stimmungsstabilisatoren in der Suchttherapie ist im Experimentalstadium