

6 Therapie und Therapieplanung

6.1 Psychopharmakotherapie

Ion-George Anghelescu, Michael Dettling

Frage 920

- ?** Welche psychopharmakologischen (Akut-)Maßnahmen bei einer Katatonie kennen Sie?
- !** Zunächst sollte eine einmalige Gabe von Lorazepam (2–2,5 mg) verabreicht werden, auch eine langsame i. v. Gabe ist möglich.
- i** Daran anschließende Maßnahmen sind:
- Ausschluss eines malignen neuroleptischen Syndroms und anderer somatischer Ursachen
 - Kombination eines Antipsychotikums (positive Effekte von Olanzapin, Quetiapin, Aripiprazol [i. m.], Clozapin und Risperidon sind nachgewiesen, ebenso für Haloperidol) mit einem Benzodiazepin (Lorazepam, Diazepam). Auch eine Benzodiazepininfusion ist möglich.
 - Die Elektrokrampftherapie zählt bei Schizophrenien mit lebensgefährdender Symptomatik (perniziöse febrile Katatonie) als Mittel der 1. Wahl.
 - Bei Hinweisen auf das Vorliegen einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (spezifischer IgG-Nachweis) ist die Gabe von Glukokortikoiden und Immunglobulinen gerechtfertigt.

Frage 921

- ?** Welche Einteilung der Antidepressiva kennen Sie?
- !** Prinzipielle Einteilung nach der Strukturchemie (z. B. Trizyklika) und/oder nach dem Wirkmechanismus (z. B. SSRI/SNRI, MAO-Hemmer).
- i**
- Antidepressiva sind eine heterogene Gruppe von Pharmaka, die früher auf die chemische Struktur bezogen eingeteilt wurden: Trizyklische Antidepressiva z. B. werden von Imipramin abgeleitet.
 - Heute werden die Antidepressiva nach dem primären Angriffspunkt eingeteilt (z. B. SSRI, MAO-Hemmer), wobei sie teilweise erhebliche Unterschiede in der Strukturchemie aufweisen.

- Eine moderne Einteilung wird nach Enzyminhibitoren (MAO-Hemmer), Transporterinhibitoren (SSRI/SNRI/NDRI/TZA), rezeptorwirksamen Präparaten (Agomelatin, Mirtazapin) und multimodalen Wirkstoffen (Tianeptin, Trazodon, Vortioxetin) vorgenommen. Diese zeitgemäße Einteilung, die prinzipiell alle Psychopharmaka betrifft, nennt sich NbN (Neuroscience-based Nomenclature).

Frage 922

- ?** Was wissen Sie über lipophile Substanzen?
- !** Lipophile Substanzen haben ein großes Distributionsvolumen.
- Sie werden schnell und komplett absorbiert.
 - Sie haben einen ausgeprägten First-Pass-Effekt.
 - Sie durchdringen die Blut-Hirn-Schranke relativ leicht.
- i** Der bei weitem größte Anteil der Psychopharmaka sind lipophile Substanzen, wobei Diazepam und Ziprasidon besonders stark lipophil sind (höherer Plasmaspiegel bei Nahrungsaufnahme).

Frage 923

- ?** Welche Cytochrom-P450-Induktoren kennen Sie?
- !**
- Alkohol
 - Benzpyrene (Tabakrauchen)
 - Koffein
 - Antikonvulsiva
 - Johanniskrautpräparate
- i**
- Die meisten Psychopharmaka sind Substrate oder Hemmer des Cytochrom-P450-Systems, was bei Kombinationsbehandlungen eher zu Konzentrationserhöhungen der beteiligten Substanzen führt.
 - Alkohol, Benzpyrene (im Tabakrauch enthalten), Antikonvulsiva, Johanniskrautpräparate, Modafinil und eine Reihe weiterer Substanzen führen hingegen zu einem beschleunigten Abbau gleichzeitig verordneter Medikamente, was zu einem Wirksamkeitsverlust führen kann. Die stärksten Induktoren sind Johanniskraut und Carbamazepin.

Frage 924

? Welche serotonergen Nebenwirkungen kennen Sie?

- ! • Übelkeit (häufig)
- Kopfschmerzen (häufig)
- Unruhe (häufig)
- zentrales serotonerges Syndrom (selten)

Frage 925

? Welche Hauptindikationen bestehen noch für trizyklische Antidepressiva?

- ! • therapieresistente schwere depressive Episoden (bei bipolarer Störung: cave „Manic Switch“)
- schwere Panikstörung
- schwere generalisierte Angststörung mit und ohne Depression
- therapieresistente Zwangsstörung (Behandlung nur mit zumindest partiell serotonerg wirksamen Antidepressiva wie Clomipramin)
- Schmerzsyndrome (bereits niedrigere Dosis wirksam)
- Reizdarm-Syndrom
- nächtliche Enuresis bei Kindern (Behandlung in stark reduzierter Dosis von Imipramin; wird von den meisten Pädiatern sowie Kinder- und Jugendpsychiatern jedoch nicht mehr empfohlen)

i Trizyklische Antidepressiva sind aufgrund des Nebenwirkungsspektrums und v. a. des kardialen Risikos nicht mehr so häufig im Einsatz, als Mittel der 3. und 4. Wahl bei therapieresistenten Depressionen jedoch immer noch erwägenswert. Es sollten möglichst sekundäre Amine aufgrund der besseren Verträglichkeit mit geringeren anticholinergen Eigenschaften verwendet werden (z. B. Nortriptylin).

Frage 926

? Nennen Sie jeweils ein Benzodiazepin mit langer Halbwertszeit (HWZ) und lang wirksamen aktiven Metaboliten, eines mit kurzer bis mittlerer HWZ und einem aktiven Metaboliten und eines mit kurzer bis mittlerer HWZ ohne aktive Metaboliten.

- ! • Diazepam (HWZ: 30–56h), N-Desmethyldiazepam und Oxazepam (HWZ: 80–103h und 4–15h)
- Alprazolam (HWZ: 10–14h), Hydroxyalprazolam (HWZ: 12–15h)
- Lorazepam (HWZ: 9–19h)

i Neben der Halbwertszeit spielt auch das Verteilungsvolumen der Substanzen eine große Rolle für deren Einsatz: Diazepam hat ein großes Verteilungsvolumen im Organismus; dies führt zu einer relativ kurzen Wirkungsdauer im Gehirn, reduziert aber auch das Akkumulationsrisiko. Alprazolam und Lorazepam haben ein kleines Verteilungsvolumen; dies führt zu einer längeren Wirkungsdauer im Gehirn, aber schnellerer Ausscheidung aus dem Organismus.

Frage 927

? Eine 65-jährige Rentnerin mit Typ-2-Diabetes und neuropathischen Schmerzen berichtet über ein depressives Syndrom mit signifikantem Einfluss auf das Funktionsniveau. Welche Antidepressiva würden Sie empfehlen?

- ! • Duloxetin
- Venlafaxin (Off-Label-Einsatz bei Schmerzsyndromen)
- trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin mit Einschränkungen aufgrund der Verträglichkeit und Sicherheit)

i Bei Schmerzen unterschiedlicher Genese sind allgemein Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus (Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) wirksam. Duloxetin hat für die hier dargestellte Symptomatik eine offizielle Zulassung.

Frage 928

? Welche Nebenwirkungen im hämatopoetischen System kennen Sie von Antidepressiva und Antipsychotika?

- ! • Alteration der Thrombozytenfunktion unter Antidepressiva mit Hemmung der Serotoninaufnahme (SSRI, SNRI, SRI), sehr selten Veränderungen des weißen Blutbilds bei tetrazyklischen Antidepressiva (Mianserin und Mirtazapin)

- Veränderungen des weißen Blutbilds generell unter trizyklischen Antipsychotika (Antipsychotika 1. Generation: Thioridazin; Antipsychotika 2. Generation: Clozapin, Olanzapin, Quetiapin). Unter Clozapin können unterschiedliche hämatopoetischen Zelllinien oder identische Zelllinien in unterschiedliche Richtung verändert sein (z. B. auch Thrombozytopenie; Agranulozytose und Eosinophilie).

Empfehlungen für Routineuntersuchungen des Blutbilds unter Antidepressiva:

- im 1. und 2. Monat der Behandlung 2-wöchentliche Kontrollen, danach bis zum 6. Monat monatliche Kontrollen, hierauf vierteljährliche. Für Mianserin empfiehlt der Hersteller wöchentliche Blutbildbestimmungen in den ersten Behandlungsmonaten.

Empfehlungen für Routineuntersuchungen des Blutbilds unter Antipsychotika:

- trizyklische Antipsychotika: monatliche Blutbildkontrollen in den ersten 6 Behandlungsmonaten, danach vierteljährlich. Cave Clozapin und Thioridazin: wöchentliche Blutbildkontrollen in den ersten 4 Behandlungsmonaten, im 5. Monat 14-tägig, danach monatlich
- für alle anderen Antipsychotika: in den ersten 6 Behandlungsmonaten Kontrollen in den Monaten 1, 3 und 6; danach vierteljährliche bzw. bei stabilem Blutbild halbjährliche Kontrollen

Frage 929

- Ein 42-jähriger, körperlich weitgehend gesunder Bankkaufmann leidet an einer mittelschweren depressiven Episode und möchte gleichzeitig mit dem Rauchen aufhören. Welches Antidepressivum hat auch diese Indikation? Welche weiteren Raucherentwöhnungsmedikamente kennen Sie?

- Bupropion
- Vareniclin
- Nikotinersatzstoffe

- Bupropion ist ein Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI), der sowohl als Antidepressivum als auch für die Raucherentwöhnung zugelassen ist. Die Tabakentwöhnung geht i. d. R. mit einer milden affektiven Symptomatik einher. Dies sollte bei primärer psychiatrischer Diagnose bedacht werden.*

Vareniclin ist ein partieller Agonist am nikotinergeren Acetylcholinrezeptor.

Frage 930

- Welche Monoaminoxidasehemmer kennen Sie für die Behandlung psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen?

- in der Psychiatrie: Tranylcypromin als irreversibler, nicht selektiver MAO-Hemmer beeinflusst Serotonin und Noradrenalin über MAO-A sowie Dopamin über MAO-B und Moclobemid als reversibler, selektiver Hemmer der MAO-A.
- in der Neurologie: Die reversiblen MAO-B-Hemmer Selegilin, Rasagilin und Safinamid sind als Parkinsonmedikation zugelassen.

- Irreversible MAO-Hemmer sind neben Imipramin, Clomipramin und SSRI besonders gut bei der Panikstörung untersucht. Wegen der besseren Verträglichkeit sind aber Letztere als Medikamente der 1. Wahl anzusehen.
- Eine Hochdosistherapie von Tranylcypromin > 40 mg/d wurde bei der Behandlung therapieresistenter Depressionen als wirksam beschrieben.
- Unter Therapie mit Tranylcypromin muss eine tyraminarme Diät eingehalten werden, um hypertensive Krisen zu vermeiden. Unter Dosissteigerung kann sich häufig eine orthostatische Hypotonie entwickeln.
- Bei Kombination von MAO-Hemmern mit SSRI oder SNRI ist wegen der Gefahr eines zentralen Serotoninsyndroms kontraindiziert.
- Irreversible MAO-Hemmer sollten mindestens 14 Tage vor Therapiewechsel zu einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer abgesetzt sein. Bei einem Wechsel von einem SSRI auf MAO-Hemmer sollte eine Karenzzeit von 5 Tagen oder mehr in Abhängigkeit von der Halbwertszeit eingehalten werden.
- In der Schwangerschaft wird von MAO-Hemmern abgeraten.

Frage 931

- Welche Antidepressiva haben einen anderen zentralnervösen Angriffspunkt als die Hemmung der Wiederaufnahme eines Transmitters am jeweiligen Transportermolekül?

- ! • Agomelatin
 - Esketamin
 - Mirtazapin
 - Tianeptin
 - Phytopharmaka
- i • Agomelatin ist ein Melatonin-(MT1- und MT2-) Agonist und ein 5-HT_{2c}-Antagonist; dopaminerge und noradrenerge Transmissionsverstärkung im frontalen Kortex (präklinische Studien).
 - Esketamin, das als intranasales Pharmakon als Antidepressivum unter spezifischen Auflagen zugelassen ist, ist ein NMDA-Rezeptor-Antagonist. Es ist zur Behandlung depressiver Störungen (im Notfall und bei Therapieresistenz) in Kombination mit einem SSRI oder SNRI zugelassen.
 - Mirtazapin verstärkt die serotonerge und noradrenerge Neurotransmission durch antagonistische Eigenschaften an 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren, antidepressive Effekte werden wahrscheinlich über indirekte 5-HT₁-Rezeptor-Stimulation vermittelt.
 - Tianeptin wird ein glutamaterger Wirkmechanismus zugesprochen.
 - Ein Beispiel für Phytopharmaka ist Hypericum, das Ionenkanäle moduliert (trifft v. a. für den wirksamen Bestandteil Hyperforin zu) und somit indirekt die Wiederaufnahme von Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, aber auch von GABA und Glutamat hemmt.
 - Genuin antidepressive Eigenschaften werden für Lamotrigin diskutiert. Lithium und Antipsychotika scheinen als Monotherapie keine antidepressiven Effekte aufzuweisen (mit Ausnahme von Quetiapin, welches auch für die Behandlung bipolarer Depressionen und als retardierte Form auch als Add-on bei unipolarer Depression zugelassen ist).

Frage 932

- ? Welche Substanzen haben bei der Behandlung einer dysthymen (persistierenden depressiven) Störung positive Effekte?
- ! • SSRI
 - Amisulprid
- i Die Wirksamkeit von Antidepressiva in dieser Indikation ist gesichert. SSRI sind aufgrund ihrer Verträglichkeit besonders geeignet. Zu Amisulprid gibt es mehrere Studien, die eine positive Wirkung von niedrigsten Dosen (50 mg/d) bei

dysthymen Störung nach ICD-10 zeigen. Eine ausreichend lange Behandlungsdauer von 3–6 Monaten ist notwendig.

Frage 933

- ? Welche Substanzen werden bei bipolaren Störungen hauptsächlich eingesetzt?
- ! • Lithium
 - ausgewählte Antikonvulsiva und Antipsychotika
- i • Lithium ist ein normalerweise höchstens in Spuren im Menschen vorkommendes Salz, das akut antimanische und antidepressive Eigenschaften hat. Außerdem scheint es v. a. bei bipolarer Störung antisuizidal zu wirken. Andererseits weist es gerade beim langfristigen Gebrauch vielfältige unerwünschte Wirkungen auf (renal, thyreoidal, kardial etc.).
- Valproinsäure wirkt v. a. gegen den manischen Pol (eingeschränkter Einsatz besonders bei Frauen), Carbamazepin ebenfalls (v. a. wegen pharmakokinetischer Nebenwirkungen selten eingesetzt). Lamotrigin ist für die Rückfallprophylaxe bei bipolaren Störungen zugelassen, wirkt aber nur gegen den depressiven Pol.
 - Von den Antipsychotika werden v. a. Risperidon, Quetiapin, Aripiprazol, Cariprazin und Olanzapin eingesetzt.

Frage 934

- ? In welche Stadien lässt sich die Behandlung depressiver Störungen einteilen?
- ! • Akuttherapie (bis zur Response/Remission, i. d. R. 1–3 Monate)
 - Erhaltungstherapie (ab Response/Remission, i. d. R. 4–9 Monate)
 - ggf. Rezidivprophylaxe (mind. 2 Jahre)
- i Bei der (Erst-)Behandlung mit Antidepressiva ist damit zu rechnen, dass sich klinisch relevante, erwünschte Therapieeffekte erst im Verlauf von ca. 2 Wochen entwickeln und erst nach einigen Monaten voll ausgeprägt sind. Typischerweise treten im Behandlungsverlauf zunächst unerwünschte Wirkungen, danach erst antidepressive Effekte ein. Darüber

sollte der Patient informiert werden, um die Adhärenz zu sichern. Bei der Behandlung mit Antidepressiva besteht kein Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung, dennoch sollte ein Wiederabsetzen möglichst ausschleichend erfolgen. Die Wahrscheinlichkeit, eine erneute depressive Episode zu entwickeln, beträgt nach der 1. Episode im Durchschnitt 50 %, nach der 2. Episode bereits 80 % und nach der 3. Episode mindestens 90 %.

Frage 935

? Nach welchen Prinzipien erfolgt die Auswahl eines Antidepressivums?

- ! • früheres Ansprechen
- Bevorzugung durch den Patienten
- Nebenwirkungsprofil
- Zielsyndrom

i Prinzipiell ist zur besseren Steuerbarkeit eine Monotherapie mit einem Antidepressivum anzustreben. Kombinationsbehandlungen sollten mit einer klaren Rationale erfolgen. Sie beinhalten ein erhöhtes Risiko von pharmakokinetischen und -dynamischen Wechselwirkungen. Es gibt bislang keinen generell praktisch einsetzbaren Biomarker, der zur Wahl eines Antidepressivums vor Therapiebeginn herangezogen werden kann. Am weitesten entwickelt sind genetische Untersuchungen bzgl. des Metabolisierungsstatus.

Frage 936

? Welche Nebenwirkungen von Antidepressiva sind für die Entwicklung von Non-Adhärenz in der Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe von besonderer Bedeutung?

- ! • sexuelle Funktionsstörungen
- Gewichtszunahme
- Sedierung

i Obwohl Antidepressiva auch noch je nach Rezeptor- bzw. Transportaffinitätsprofil anti- α -adrenerge Nebenwirkungen, verbunden mit orthostatischer Dysregulation, und anticholinerge Nebenwirkungen, verbunden mit Obstipation und Akkommodationsstörungen, aufweisen, sind die 3 genannten Nebenwirkungen die entscheidenden Gründe für eine Non-Adhärenz.

Frage 937

? Welche Psychopharmaka sollten vor der Durchführung einer Elektrokrampfbehandlung abgesetzt werden?

- ! • Benzodiazepine
- Antikonvulsiva
- andere (siehe Kommentar)

i Benzodiazepine und Antikonvulsiva sollten vor der EKT weitestmöglich reduziert werden. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Lithium, Clozapin und Bupropion (Verlängerung der Krampfaktivität) sowie Tranylcypromin (Narkoserisiko). Dazu einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass erfahrene Zentren durchaus sogar bei gleichzeitiger Benzodiazepin- und Antikonvulsivagabe (z. B. Lamotrigin, Carbamazepin und Valproinsäure) eine EKT durchführen. Die Kombination mit atypischen Antipsychotika scheint im Allgemeinen sicher zu sein (Einschränkung bei Clozapin). Unter Venlafaxin gab es Fälle von Asystolie (es ist aber nicht kontraindiziert).

Frage 938

? Wie lange sollte die Therapie einer Panikstörung mit/ohne Agoraphobie mit einem Antidepressivum erfolgen?

! Etwa 6–12 Monate Behandlungsdauer nach Remission oder zumindest partieller Besserung (S3-Leitlinie Angststörungen). Für SSRI zeigte sich ein anhaltender Behandlungserfolg nach einem Jahr auch nach Absetzen der Medikation.

- i • Derzeit sind zur Behandlungsdauer keine allgemeinen Empfehlungen möglich. I.d.R. wird die Fortführung der Gabe des erfolgreichen Antidepressivums über 1–2 Jahre empfohlen (S3-Leitlinie 6–12 Monate für Angststörungen im Allgemeinen).
- Für Imipramin konnte gezeigt werden, dass die Rückfallrate nach Absetzen der Medikation dann niedriger ist, wenn zuvor eine 18-monatige statt einer 6-monatigen Erhaltungstherapie durchgeführt wurde. Bei Weiterführung der Erhaltungstherapie mit Antidepressiva wird der Behandlungserfolg in einem hohen Prozentsatz der Patienten beibehalten.

Frage 939

? Welche Medikamente sind zur Behandlung von Angststörungen offiziell nicht indiziert und in manchen Fällen sogar schädlich?

- ! • **Betablocker**
- ! • **Antipsychotika**
- i • *Betablocker können bei sog. „Performance Anxiety“ kurzfristig gegeben werden, ansonsten sind sie in der Behandlung der Angststörungen aufgrund der reinen symptomatischen Unterdrückung vegetativer Zeichen und bei fehlender Zulassung in dieser Indikation obsolet.*
- *Depotantipsychotika bergen das Risiko von Spätdyskinesien und anderen EPS, sodass im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung diese Präparate eher negativ ausfallen.*
- *Die Gabe von Benzodiazepinen bei Panikstörung ist umstritten. Der sehr guten initialen Wirksamkeit stehen Abhängigkeitspotenzial und Konterkarierung verhaltenstherapeutischer Ansätze als Nachteile gegenüber.*

Frage 940

? Welche Medikamente sind zur Behandlung der generalisierten Angststörung in kontrollierten Studien wirksam?

- ! **Zugelassen sind Duloxetin, Escitalopram, Paroxetin und Venlafaxin. 10 mg/d Escitalopram hatte in Studien Vorteile gegenüber 40 mg/d Paroxetin. Es bestehen in kontrollierten Studien keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen SSRI und SNRI. Außerdem sind Pregabalin, Opipramol, Buspiron und Hydroxyzin bei der generalisierten Angststörung zugelassen.**
- i • *Der Wirkeintritt bei Antidepressiva in dieser Indikation erfolgt i. d. R. nach 2–4 Wochen, Pregabalin wirkt schneller, ist aber auch schlechter verträglich.*
- *Die Dosierung entspricht weitestgehend der Behandlung depressiver Störungen (Ausnahmen: Paroxetin eher erst ab 40 mg/d, Venlafaxin bereits ab 75 mg/d).*
- *Pregabalin zählt ebenfalls als Medikament der 1. Wahl.*
- *Buspiron, Opipramol und Quetiapin (Nebenwirkungsprofil) zählen als Therapeutika der 2. Wahl.*
- *Für Silexan (Lavendelöl) gibt es positive Befunde.*

Frage 941

? Libido-, Erregungs- und Orgasmusstörungen unter Antipsychotika werden sehr wahrscheinlich über eine direkte D2-antagonistische Wirkung auf das Rewardsystem und via D2-antagonistischer Prolaktinerhöhung vermittelt. Welche Antipsychotika induzieren eine deutliche und welche eine durchschnittlich geringe Prolaktinerhöhung, welche Antipsychotika sind prolaktinneutral?

- ! • **deutliche Prolaktinerhöhung unter hochpotenten klassischen Antipsychotika sowie Amisulprid, Paliperidon und Risperidon**
- **gering erhöhte Prolaktinkonzentrationen unter Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Ziprasidon; Aripiprazol und Cariprazin sind prolaktinneutral**
- i *Inzidenz/Prävalenz sexueller Funktionsstörungen: 25–80% bei deutlicher Prolaktinerhöhung, 15–50% bei geringer Prolaktinerhöhung, 10–20% bei prolaktinneutralen Substanzen wie Aripiprazol, welches bei gleichzeitigem Einsatz anderer Antipsychotika auch Prolaktinkonzentrationen erniedrigen kann. Selten wurden auch Fälle von Hypersexualität unter Aripiprazol (möglicherweise durch funktionellen Dopaminagonismus) beschrieben. Bei Antipsychotika 2. Generation scheint die Nebenwirkung Prolaktinerhöhung dosisabhängig zu sein.*

Frage 942

? Bei welchen Störungen sind Antidepressiva (v. a. SSRI) eher höher zu dosieren als bei Depressionen?

- ! • **Zwangsstörungen**
- ! • **Essstörungen (z. B. Fluoxetin: 60 mg/d bei Bulimia nervosa)**
- i *Ob auch bei der Panikstörung höhere Dosen notwendig sind, ist nicht abschließend geklärt. Die Anfangsdosis sollte dabei aus Verträglichkeitsgründen niedriger gewählt werden. Bei generalisierter Angststörung sind die Dosierungen ähnlich wie bei Depression, mit wenigen Ausnahmen (Paroxetin eher 40 mg/d, Venlafaxin bereits ab 75 mg/d wirksam).*

Frage 943

- ? Welches ist die wichtigste kardiale (Neben-)Wirkung von trizyklischen Antidepressiva (TZA)?
- ! Verlangsamung der Erregungsleitung mit QT-Zeit-Verlängerung und Störungen der AV-Überleitung.
- i • Verantwortlich hierfür ist eine Klasse-1-A-Antiarhythmika-ähnliche, chinidinartige Wirkung mit Blockade des Natriumkanals und damit membranstabilisierender, erregungsleitungsverzögernder Wirkung.
- Im EKG resultieren AV-Blockbilder unterschiedlichen Grades und QTc-Zeit-Verlängerungen bis zu Torsade-de-Pointes. Bei vorbestehenden Erregungsleitungsstörungen oder bei gleichzeitiger Gabe anderer Medikamente, die solche induzieren können, sind TZA daher kontraindiziert.
- Es ist zu bedenken, dass unter TZA das Myokardinfarktrisiko schon bei Herzgesunden verdoppelt ist. Deshalb sollte die kardiale Situation eines Patienten vor Behandlungsbeginn abgeklärt sein.
- Diese relevanten kardialen Nebenwirkungen lassen Suizidversuche von Patienten unter TZA-Behandlung häufiger tödlich enden und führen zu einer therapeutischen Breite (LD50/ED50 bzw. LD5/ED95 als Index) von nur ca. 10 (LD: letale Dosierung, ED: wirksame Dosierung).

Frage 944

- ? Welche Medikamente können zur Augmentation bei therapieresistenter Depression und partiellem Ansprechen auf z. B. SSRI eingesetzt werden?
- ! • Lithium (Konzentrationen von 0,4–0,8 mmol/l, bei Älteren 0,4 mmol/l)
- andere Antidepressiva (z. B. Mirtazapin, Trimipramin oder Amitriptylin zur Nacht, auch in Kombination)
- Esketamin (zugelassen als intranasale Applikation)
- atypische Antipsychotika (beste Ergebnisse für Aripiprazol und Quetiapin, Letzteres vergleichbar mit Lithium)
- Schilddrüsenhormone in supraphysiologischen Dosierungen (T4-Dosis: 250–400 µg/l)

- i Die Add-on-Behandlung mit atypischen Antipsychotika kann zu einem metabolischen Syndrom führen, das Risiko hierfür ist bei Aripiprazol am geringsten. Neben den o. g. Substanzen gibt es noch eine Fülle zumeist experimenteller Augmentationsverfahren (z. B. mit Lamotrigin, Methylphenidat, Buprenorphin, Omega-3-Fettsäuren, hochdosierte MAOH-Gabe, neuerdings Psychedelika wie Psilocybin) mit den umfangreichsten Daten für Ketamin. Die i. v. Gabe in subanästhetischen Dosen (0,5 mg/kg KG als Infusion über 45 min) scheint eine Alternative für Subpopulationen dieses Krankheitsbilds darzustellen. Eine intranasale Applikation von Esketamin ist in dieser Indikation zugelassen.
- Generell ist bei Augmentationsbehandlungen immer darauf zu achten, dass sich Wirkungen potenzieren, Nebenwirkungen aber möglichst nicht verstärkt werden. Pharmakokinetische Interaktionen müssen bedacht werden.

Frage 945

- ? Unter welchen Antidepressiva kann es zu einer Alteration der Thrombozytenfunktion kommen?
- ! V. a. unter SSRI, aber auch unter serotonerg wirksamen trizyklischen Antidepressiva und SNRI.
- i Unter SSRI kann das Risiko gastrointestinaler Blutungen aufgrund einer gestörten Thrombozytenfunktion erhöht sein. Auf der anderen Seite können SSRI möglicherweise einen positiven Effekt bei Postinfarktpatienten mit Depressionen haben.

Frage 946

- ? Welche Symptome des zentralen Serotoninsyndroms kennen Sie?
- ! • Fieber
- neuromuskuläre Symptome (Hyperrigidität, Hyperreflexie, Myoklonie, Tremor)
- psychopathologische Auffälligkeiten (delirante Symptome wie Bewusstseins- und Aufmerksamkeitsstörungen, Desorientiertheit, Verwirrtheit, auch Erregungszustände möglich)
- i Außerdem kommt es zu gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, vital bedrohlichen Komplikationen durch epileptische Anfälle, Herzrhythmusstörungen, Koma, Multiorganversagen, Koagulopathie.

Frage 947

? Welche Nebenwirkungen werden mit antihistaminergem Wirkung assoziiert?

- ! • Müdigkeit und Sedierung
- Gewichtszunahme
- Verwirrtheit

i *Dabei ist zu beachten, dass die endogene Histaminkonzentration im Gehirn einen Höchststand in den Morgenstunden hat, weshalb antihistaminerge Substanzen überwiegend zum Abend gegeben werden sollten, um der physiologischen Histaminsekretion nicht entgegenzustehen. Mittlerweile sind mindestens 4 verschiedene Histaminrezeptor-Subtypen bekannt. In der Psychopharmakologie spielt gegenwärtig der H1-Rezeptor die Hauptrolle. Der H3-Blocker Pitolisant ist zur Behandlung der Narkolepsie zugelassen.*

Frage 948

? Welche Antidepressiva werden mit Hyponatriämien in Verbindung gebracht?

- ! • in 1. Linie Venlafaxin und SSRI
- in 2. Linie alle anderen

i *Risikofaktoren für eine Hyponatriämie sind Alter, weibliches Geschlecht und gleichzeitige Behandlung mit einem Thiaziddiuretikum, aber auch mit bestimmten renal wirksamen Antihypertensiva. Venlafaxin scheint ein besonders hohes Risiko zu haben, SSRI als Gruppe ebenfalls. Trizyklische Antidepressiva und Mirtazapin scheinen seltener betroffen zu sein. Carbamazepin (Oxcarbazepin noch stärker) und Antipsychotika können ebenfalls dazu führen. Der Wirkmechanismus beruht zumeist auf einer inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH) (Sensitivierung hypothalamischer Osmorezeptoren oder direkte Stimulation der ADH-Sekretion).*

Frage 949

? Welche Medikamente haben einen belegten mittel- bis langfristigen antisuizidalen bzw. suizidpräventiven Effekt in wissenschaftlich überzeugenden Studien nachgewiesen?

- ! • Lithium (v. a. bei bipolaren Störungen)
- Clozapin (bei Schizophrenie)

Frage 950

? Bei welchen Antidepressiva sind Absetzsyndrome beschrieben?

- ! • trizyklische Antidepressiva
- Venlafaxin
- SSRI

i *Absetzsyndrome sind nach schlagartigem Absetzen von Antidepressiva nach langfristiger Therapie mit Trizyklika, Venlafaxin oder SSRI (v. a. Paroxetin) möglich. Dabei scheinen neben der täglichen Dosierung eine kurze Halbwertszeit und z. B. anticholinerge Effekte eine Rolle zu spielen.*

Symptome:

- Schwindel
- Gangunsicherheit
- Übelkeit
- Erbrechen
- grippeähnliche Symptome
- Sensibilitätsstörungen
- Schlafstörung
- Irritabilität
- gedrückte Stimmung
- psychomotorische Unruhe
- Konzentrations- und Gedächtnisstörungen bis hin zu Verwirrtheit

Frage 951

? Eine 56-jährige Frau mit bipolarer Störung, die über Jahre hinweg Lithium zur Rückfallprophylaxe erhalten hatte, wird mit Intoxikationssymptomen in die Notaufnahme gebracht. Sie ist zittrig, ataktisch, somnolent, und ihr Lithiumspiegel liegt bei 1,8 mmol. Sie ist nicht dehydriert, und es gab kürzlich keine Änderungen der Dosierung. Während der letzten Woche hatte sie an einigen Tagen aufgrund von Zahnschmerzen eine Zusatzmedikation erhalten.

Welche Erklärung erscheint in diesem Zusammenhang am wahrscheinlichsten?

- ! • Einnahme von Ibuprofen oder anderen nicht steroidalen Antiphlogistika.

- i** • *Verschiedene nicht steroidale Antiphlogistika wie Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac und Indometacin können den Lithiumspiegel erhöhen und sind bereits in der Literatur als mögliche Ursachen einer Lithiumintoxikation beschrieben worden.*
- *Der Mechanismus der Serumkonzentrationserhöhung liegt möglicherweise in einer Inhibition der renal-tubulären Prostaglandinsynthese. Dadurch wird die Sekretion von Lithium verringert.*

Frage 952

- ?** Ein 45-jähriger Mann nimmt täglich Phenprocoumon als Rückfallprophylaxe bei Lungenembolie ein. Sein behandelnder Internist ist erstaunt, da wöchentlich die Dosierung zur optimalen Antikoagulation angepasst werden muss. Auf Nachfrage berichtet der Patient, dass er etwas „zum Aufhellen der Stimmung“ erhalten habe. Nachdem es dem Patienten hinsichtlich der psychischen Symptomatik besser gegangen sei, habe er die Medikation nur noch „nach Bedarf“ eingenommen. Welches Antidepressivum ist am wahrscheinlichsten für eine solche Komplikation verantwortlich zu machen?

- i** • Paroxetin
- Fluvoxamin

- i** *Interaktionen von Phenprocoumon und SSRI, v. a. Paroxetin und Fluvoxamin, können die Koagulationszeit durch enzymatische Inhibition und evtl. Proteinbindungskonkurrenz zu Phenprocoumon verlängern und damit eine Erhöhung des ungebundenen, biologisch aktiven Phenprocoumons bewirken. Falls Sertralin z. B. erratisch eingenommen wurde, können signifikante Fluktuationen der Koagulationszeit entstehen. Außerdem kann die Blutungsneigung durch die Thrombozytenaggregationshemmung unter SSRI zunehmen. Dies ist auch bei gleichzeitiger Gabe von neueren, direkten oralen Antikoagulantien („DOAK“) zu beachten.*

Frage 953

- ?** Ein 8-jähriger Junge mit ADHS musste sich konstant in den letzten 3 Wochen seit Ansetzen von Methylphenidat räuspern und hat außerdem ein permanentes Augenblinzeln gezeigt. Diese Symptome bestünden schon seit einigen Jahren, seien aber durch die Psychostimulanziegabe deutlich verstärkt.

Welche Medikation kann zur gleichzeitigen Behandlung von ADHS und Ticsymptomen eingesetzt werden?

- i** Clonidin.

- i** *Alpha-2-adrenerge Agonisten wie Clonidin sind nützliche Medikamente zur Behandlung des Tourette-Syndroms und des ADHS des Kindesalters bei gleichzeitiger Entwicklung signifikanter Tics unter der Behandlung mit Stimulanzien. Clonidin ist wirksamer gegen Impulsivität und Hyperaktivität, weniger effektiv bzgl. erhöhter Ablenkbarkeit und reduzierter Aufmerksamkeitsfokussierung. Guanfacin mit ähnlichem Wirkmechanismus ist bei ADHS zugelassen.*

Frage 954

- ?** Was wissen Sie über die Effektivität der Add-on-Kombination von Antidepressiva zu einer bestehenden Antipsychotikabehandlung schizophrener Erkrankter?

- i** *Antidepressiva sind wirksam bei depressivem und Negativsyndrom schizophrener Erkrankter. Die durchschnittlichen Effektgrößen sind allerdings gering.*

- i** *Für SARI (Serotoninantagonist-Wiederaufnahmemerger; Trazodon), SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmemerger; Duloxetin) und SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahmemerger; v. a. Sertralin) wurden mittelgradige Effektstärken bei einem depressiven, für SNRI und tetrazyklische Antidepressiva (Mirtazapin) bei Negativsyndrom festgestellt. Die Anzahl der entsprechenden Studien mit überzeugendem Studiendesign ist allerdings gering. Bupropion scheint bei antipsychotischer Gewichtszunahme wirksam zu sein.*

Frage 955

- ?** Was sind die Haupteffekte und Eigenschaften von Venlafaxin?

- i** • *Venlafaxin ist ein Wiederaufnahmemerger in erster Linie von Serotonin (bereits in niedrigen Dosen), von Noradrenalin bei mittleren bis hohen Dosen und in sehr hohen Dosen auch von Dopamin.*

- Als Nebenwirkung kann ein erhöhter diastolischer Blutdruck vorkommen, ansonsten sind die Nebenwirkungen eher serotonerger Natur.
- Venlafaxin wird zwar über das Cytochrom-P450-System metabolisiert (erster Metabolit Desmethylvenlafaxin, das auch als Antidepressivum zugelassen ist), inhibiert CYP 2D 6 schwach und führt somit nur in Einzelfällen zu pharmakokinetischen Interaktionen (z. B. mit Melperon).

Cave: Die offizielle Zulassung beschränkt sich auf Patienten, die in einer Manie bereits auf das Medikament angesprochen haben. Caripirazin hat in den USA eine entsprechende Zulassung.

Eine langfristige Rezidivprophylaxe sollte bereits nach einer ersten manischen Episode erwogen werden (Lebenszeitrezidivrisiko: 95 %, Wirksamkeit bei späterem Einsatz reduziert). Nach einer zweiten Episode ist eine langfristige Rezidivprophylaxe unumgänglich.

Frage 956

? Welche Wirkmechanismen von Lithium kennen Sie?

- ! Lithium hat keine synaptische Wirkung auf Neurotransmitterkonzentrationen, beeinflusst diese aber indirekt.
- Es wirkt intrazellulär auf G-Proteine und andere Second Messenger wie Phosphatidylinositolphosphat.

i Es gibt 5 Hypothesen, wie Lithium die G-Protein-medierte Transmission beeinflusst:

- Inhibition der Inositolmonophosphat-Phosphatase
- Inhibition der Alpha-Untereinheit des G-Proteins
- Inhibition der Glykogensynthasekinase-3β (GSK-3β)
- Inhibition der Adenylatcyclase
- indirekte Verstärkung der serotonergen Transmission

Frage 957

? Welche Substanzen scheinen zur Rezidivprophylaxe bipolarer Störungen besonders gut geeignet (Evidenzgrad A mit gutem Nutzen-Risiko-Verhältnis und Evidenzgrad B mit moderatem Nutzen-Risiko-Verhältnis)?

- ! Evidenzgrad A: Lithium, Lamotrigin, Aripiprazol, Quetiapin
- Evidenzgrad B: Olanzapin, Risperidon

i Die Evidenzgrade wurden von der World Federation of Biological Psychiatry definiert.

Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon können zur Rückfallprophylaxe manischer Episoden eingesetzt werden. Die ersten 3 zeigen auch eine gute rückfallprophylaktische Wirkung gegen depressive Episoden bei bipolarer Störung.

Frage 958

? Welche Empfehlungen hinsichtlich der Dauer der Antipsychotikamedikation nach einem ersten Rezidiv bei Schizophrenie kennen Sie?

! Nach den bisherigen S3-Leitlinien Schizophrenie empfiehlt sich in diesem Fall eine Antipsychotikatherapie für 2–5 Jahre, nach weiteren Rezidiven kann auch eine längere Behandlungsdauer erwogen werden.

i Weitere klinische Empfehlungen sind:

- Antipsychotikatherapie für mindestens 1 Jahr nach der ersten Akutphase. Bei stabiler Remission nach Erstmanifestation kann danach eine Intervallbehandlung erwogen werden. Die internationalen Leitlinien unterscheiden sich bzgl. der Zeitdauer zum Teil erheblich.
- Bei Mehrfachmanifestationen ist der kontinuierlichen Gabe der Vorzug vor einer Intervallbehandlung zu geben.
- Ein sehr langsames Ausschleichen ist zu empfehlen (z. B. Dosisreduktion von 25 % innerhalb von 3 Monaten und schrittweise Reduktion von 20 % per Reduktionsschritt).
- Es sollte die niedrigste wirksame Dosis gefunden werden.
- Indikationen für die Langzeitmedikation von Antipsychotika sind nach wie vor:
 - Verläufe mit Exazerbation unter Dosisreduktion
 - Rezidivprophylaxe bei hochfrequenten Verläufen
 - Verläufe mit prominenter Negativsymptomatik