



# Psyche und Psychopharmaka unserer geriatrischen Patienten

Mittwoch 21.10.20:  
11:00-12:30 Uhr



Dr.med.Reto Schwenke  
©2020



Institut für hausärztliche Fortbildung  
im Deutschen Hausärzterverband (IHF) e.V.



# Beispiele für mögliche Interessenkonflikte:



- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einer Organisation oder einem Unternehmen im Gesundheitswesen, wie z. B. bezahlte Mitarbeit in einem Beirat
- Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten
- direkte finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) oder Finanzierung von Mitarbeitern für eigene Forschungsvorhaben
- Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten
- bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln im Auftrag pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden fünf Jahren
- sonstige geldwerte Vorteile

Angaben in Anlehnung an die Regeln der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Fachverbände (AWMF) 6/2010

# 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.
- Psychopharmakotherapie Älterer ist wichtig und notwendig für deren Lebensqualität. Wissen über spezifische Pharmakodynamik und Pharmakokinetik Älterer kann zur Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen und Polypharmazie beitragen



- **Altersbedingte Veränderungen sind Reduktion von Flüssigkeitsvolumen, Organdurchblutung, Muskelmasse, Serumalbumin und Zunahme des Körperfettgewebes.**
- **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 Fettdepots 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.**



# Besondere Bedeutung kommt der Biotransformation im Alter zu.



- **Inhibition des Isoenzym 2D6:** Potente Inhibitoren sind die Antidepressiva Paroxetin und Fluoxetin (Interaktion mit Nebivolol, Metoprolol, Tramadol, Tamoxifen).
- **Quetiapin und Aripiprazol (Abbau über 3A4) steigen im Plasmaspiegel durch die Gabe potenter 3A4-Inhibitoren,** wie Clarithromycin oder Erythromycin an
- **Bestimmte Neuroleptika (wie Olanzapin) können durch Gabe von Ciprofloxacin (1A2-Inhibitor am Isoenzym 1A2) im Plasmaspiegel ansteigen**



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. Benkert O, Hippus H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 12. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 2018. Benkert O: Pocket Guide Psychopharmaka von A bis Z. 4th edition. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 2017. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brøsen K, Brøsen K, Sindrup SH: The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 636–44.



- Eine frühe Identifikation psychiatrischer Erkrankungen ermöglicht auch eine frühe Behandlung mit einem günstigeren Krankheitsverlauf und geringeren Kosten.
- Aktuell machen psychische Erkrankungen 14 % der Arbeitsunfähigkeitstage aus und sind mit über 40 % der häufigste Grund für Frühverrentung
- Hausärzte leisten also meist die Grund-, wenn nicht sogar die Hauptversorgung psychiatrischer Patienten.
- Die Patienten wehren Gespräche über ihr psychisches Befinden ab, da psychische Erkrankungen schambesetzt und stigmatisiert sind, beharren stattdessen auf somatischen Symptomen.

# Depression

## 2-Fragen-Test



Haben Sie sich im letzten Monat oft niedergeschlagen, schwermütig oder hoffnungslos gefühlt?

Haben Sie im letzten Monat oft wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten gehabt?

**Beide Fragen verneint:** Major Depression unwahrscheinlich

**1 Frage mit Ja beantwortet:** weitere Kriterien für Depression prüfen:

- Schlafstörung
- Veränderungen von Appetit oder Gewicht, negative Meinung von sich selbst, Versagensängste, enttäuscht von sich selbst, Familie vom Patienten enttäuscht
- Konzentrationsschwierigkeiten
- vermehrter oder verringerter Bewegungsdrang
- Gedanken an Tod oder Selbsttötung
- Müdigkeit, Mangel an Energie (wenn nicht Müdigkeit die Ursache der Exploration war)

≥ 5 Kriterien erfüllt: Spricht für Major Depression



**Mit welcher Therapie beginnen Sie? Wann überweisen Sie?**



**TABELLE 1****Screening-Fragen und Präsentiersymptome der häufigsten psychiatrischen Krankheitsbilder in der Allgemeinarztpraxis**


Krankheit	Frage	Präsentiersymptome
Angst (15 %)	Kennen Sie Panikattacken? Machen Sie sich häufig Sorgen?	Unruhe, Hyperhidrosis, Verspannungen, gastrointestinale Beschwerden, Vermeidungsverhalten
Depression (10 %)	Haben Sie sich während des letzten Monats oft niedergeschlagen oder hoffnungslos gefühlt, unter vermindertem Spaß und Interesse an Dingen gelitten?  Anm.: So werden zwei Drittel der Hauptsymptome, die für die Diagnose bereits einer leichten Depression vorliegen müssen, im relevanten Zeitintervall erfasst.	Gewichtsabnahme, gastrointestinale Beschwerden, Schmerzen, Verspannungen, sexuelle Funktionsstörungen
Alkohol (10 %)	Ich möchte eine Vorstellung davon kriegen, wie viel Alkohol Sie im vergangenen halben Jahr durchschnittlich getrunken haben.	Alkoholfahne, Entzugssymptome, juristische/soziale Probleme, richtungsweisende körperliche Symptome, Stürze, Angst- und depressive Störungen
Zwang	Haben Sie quälende Gedanken, die Sie loswerden möchten, aber nicht können? Müssen Sie wiederholt Dinge tun, die Ihnen unsinnig erscheinen?  Anm.: Die Zwangsstörung gilt als die „heimliche Erkrankung“, von Zwängen wird i. A. nicht unaufgefordert berichtet.	Handekzem, Kratzspuren, sozialer Rückzug, Probleme am Arbeitsplatz
Somatoforme Störungen	Wann hatten Sie zuletzt keine körperlichen Beschwerden? Sind Erkrankungen bei Ihnen häufig hartnäckig und kompliziert?	Diffuse, bunte Beschwerdeschilderung, Drängen auf umfassende Diagnostik, häufiger Arztwechsel, Selbstmedikation





# Allgemeine Behandlungsziele bei depressiven Patienten:



- Symptomreduktion und möglichst Remission
- Senkung der Mortalität insbes. durch Suizid
- Wiederherstellung der psychosozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit
- Wiederherstellung des seelischen Gleichgewichts
- Rückfallprävention/ Remissionserhalt 

Die Wahl der geeigneten Behandlungsstrategie richtet sich nach *Symptomschwere, Erkrankungsverlauf und Patientenpräferenz*



- **aktiv-abwartende Begleitung** (bei leichten Depressionen)
- **psychotherapeutische Behandlung** (bei mittelschweren bis schweren Depressionen)
- **medikamentöse Behandlung** (bei schweren und bei mittelschweren Depressionen nach Patientenpräferenz)
- **Kombinationstherapie (wirksamer als beide Therapieformen alleine)** (bei akuten schweren Depressionen)

# Elemente der hausärztlichen/psychotherapeutischen Basisbehandlung



Empathische Kontaktaufnahme, Beziehungsgestaltung  
aktives, stützendes Zugehen  
Exploration  
Erarbeiten eines Krankheitsverständnisses  
Klärung psychosozialer Belastungen  
Formulieren erreichbarer Ziele  
Entscheidung zur Therapiegestaltung  
Einbezug von Angehörigen, Ressourcenstärkung



# Folgende Antidepressiva werden gemäß der NVL zur Pharmakotherapie in Deutschland eingesetzt:



- **trizyklische Antidepressiva plus Maprotilin (TZA)**
- **Nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (NSMRI) (insbesondere Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Nortriptylin, Trimipramin)**
- **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI, insbesondere Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin)**
- **Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer (insbesondere Moclobemid, Tranylcypromin)**
- **selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) (Venlafaxin, Duloxetin)**
- **selektive Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (Reboxetin)**
- **Alpha2-Rezeptor -Antagonisten (Mirtazapin) selektiver Noradrenalin - und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (Bupropion)**
- **Melatonin-Rezeptor-Agonist und Serotonin-5- HT2C-Rezeptor-Antagonist (Agomelatin)**
- **nicht klassifizierte Antidepressiva (Trazodon), Lithiumsalze und Phytopharmaka (Johanniskraut) eingesetzt**



# Wie wählen wir aus



Die wichtigsten Substanzgruppen sind :

**Tri- (und tetrazyklische) Antidepressiva (TZA) bzw. nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI);**



**Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI);**

**Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren (MAOI);**

**Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI);**


**Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI);**

**Alpha2-Rezeptor-Antagonisten;**

**Selektiver Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (Bupropion);**

**Melatonin-Rezeptor-Agonist (MT1/MT) und Serotonin 5-HT2C-Rezeptor-Antagonist (Agomelatin).**



- die antidepressive Wirksamkeit ist in randomisiert kontrollierten Studien gegenüber **Placebos nur bei schweren Depressionen nachgewiesen.**
- Gesicherte Hinweise auf eine Wirksamkeit zum Langzeitverlauf liegen nicht vor.
- ältere (TZA) und neuere Antidepressiva **unterscheiden sich in der Wirksamkeit nicht**, nur die Nebenwirkungshäufigkeit ist bei SSRI geringer als bei TZA. 



**TABELLE 2**

**Empfehlungen zur Einleitung einer Behandlung mit Antidepressiva**

<b>Bedarf</b>	<b>Wählen Sie nach Ausschluss von Kontraindikationen ...</b>
<b>Der Patient hat gute Erfahrungen mit Antidepressivum</b>	<b>dieses Antidepressivum</b>
<b>Sedierung</b>	<b>Mirtazapin, Trazodon, Trimipramin, Amitriptylin oder Doxepin</b>
<b>Antriebssteigerung</b>	<b>SSRI oder SSNRI</b>
<b>Verträglich bei Herzerkrankungen, Glaukom, Prostatahypertrophie</b>	<b>Sertralin</b>
<b>Keine anticholinergen Nebenwirkungen</b>	<b>SSRI oder SSNRI</b>
<b>Keine sexuellen Funktionsstörungen oder Gewichtszunahme</b>	<b>Bupropion</b>
<b>Gegebene Überdosierungsgefahr</b>	<b>SSRI oder SSNRI, v. a. Sertralin oder Duloxetin</b>
<b>Einmalgabe</b>	<b>SSRI oder SSNRI</b>

**Genannt sind die gängigsten Antidepressiva bzw. bevorzugten Wirkstoffgruppen. Vor und mindestens halbjährlich während jeder antidepressiven Behandlung muss eine EKG- und Labordiagnostik (TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, Leberwerte, Kreatinin, Diff-BB) erfolgen.**

# Medikamentöse Differentialtherapie unter Beachtung der Komorbidität:



Komorbidität	empfohlen	Nicht empfohlen	Empfehlungsgrad
KHK	SSRI	TZA	A
Diabetes mell.	SSRI	TZA, Mirtazapin	B
Geriatrische Pat.	Wie jüngere Patienten	Substanzen mit erhöhtem NW-Profil	Statement
Tumorerkrankung	SSRI	-	0
Nach Schlaganfall	SSRI	-	B
Demenz/ M. Parkinson	Studienlage nicht ausreichend für generelle Empfehl.: Antidepressiva nicht wirksamer als Placebo	Antidepressiva mit anticholinergem, sedierender Wirkung	Statement





**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)

**Bei Älteren sind Citalopram, Venlafaxin und Mirtazapin zu bevorzugen. Paroxetin und Fluoxetin sollten gemieden werden**

**Sollte tatsächlich ein TZA notwendig sein, ist Nortriptylin aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils (QTc-Zeit, Orthostase, Sedierung und anticholinerge Wirkung) zu bevorzugen.**

# Nebenwirkungen der antidepressiven Therapie




## Nebenwirkungen bei SSRI:

- Hinweise auf ein Serotoninsyndrom (Verwirrtheit, Delir, Zittern/Frösteln, Schwitzen, Veränderungen des Blutdrucks, Myoklonus und Mydriasis);
- Blutungsneigung in Verbindung mit der Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika;
- Hyponatriämie v. a. bei älteren Patienten (SIADH = vermehrte Produktion oder Wirkung des antidiuretischen Hormons ADH);
- Diarrhöe;
- Suizidgedanken;
- eine erhebliche Zunahme von motorischer Unruhe und von Angst und Agitiertheit

## Risiken bei TZA:

Anticholinerge und chinidinartige Nebenwirkungen:

Erhöhtes Risiko bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose und anderen ausgeprägten intestinalen Stenosen, schwerer Obstipation, kognitiven Störungen, Krampfleiden oder Verwirrheitszuständen/Delir. 

- **SSRI und Trizyklika verdoppeln etwa das Risiko von Stürzen und Schenkelhalsbrüchen, ohne dass sich zwischen den beiden Stoffgruppen relevante Unterschiede ausmachen lassen.**
- **Entzugserscheinungen beim Absetzen von SSRI und SSNRI**

# Leitlinienempfehlung (Statement):



Mit einer als Anfangsdosis bezeichneten niedrigen Dosierung beginnen

Wirkstoff (Wirkstoffgruppe)	Dosierung		Plasmaspiegel	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)
	Anfangsdosis [mg/Tag]	Standard- Tagesdosis [mg/Tag]	Serumkonzentration [ng/ml]	Zusammenhang zwischen Serumspiegel und klinischer Wirkung
<b>Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) – nichts elektive Monoamin- Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)</b>				
Amitriptylin	25-50	100-300	80-200	sehr hoch
Amitriptylinoxid	30-60	100-300	–	–
Clomipramin	25-50	100-250	175-450	sehr hoch
Desipramin	25-50	100-250	100-300	hoch
Doxepin	25-50	100-300	50-150	nachgewiesen
Imipramin	25-50	100-300	175-300	sehr hoch
Maprotilin	25-50	100-225	125-200	nachgewiesen
Nortriptylin	25-50	50-200	70-170	sehr hoch
Trimipramin	25-50	100-300	150-350	nachgewiesen
<b>Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)</b>				
Citalopram	20	20-40	30-130	nachgewiesen
Escitalopram	10	10-20	15-89	geringfügig
Fluoxetin	20	20-40	120-300	nachgewiesen
Fluvoxamin	50	100-250	150-300	geringfügig
Paroxetin	20	20-40	70-120	nachgewiesen
Sertralin	50	50-100	10-50	nachgewiesen

# Zweitlinientherapie der Depression



## Cochrane- Analyse 2020

- **Eine Ergänzung der aktuellen Antidepressivumtherapie mit einem zweiten Antidepressivum: Mirtazapin**, bringt laut den Studien keinen klinisch wichtigen Nutzen in der Reduktion der depressiven Symptome. Die Evidenz dazu sei hochwertig.
- **Eine Ergänzung der aktuellen Antidepressivumtherapie mit Mianserin oder mit einem Antipsychotikum (Cariprazin, Olanzapin, Quetiapin oder Ziprasidon)**: kann danach die depressiven Symptome kurzfristig, das heißt innerhalb von acht bis zwölf Wochen, verbessern. Evidenz dazu von geringer oder mittlerer Qualität.
- **Die Wissenschaftler weisen weiter daraufhin, dass sie keine Studien zur Erhöhung der Dosis der aktuellen Antidepressiva gefunden haben.**

# Unipolaren Depression



Psychotherapie: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT/CBT)

Setzt an bei depressiven Gedanken- und Verhaltensmustern:

Patienten lernen:

- zu erkennen, **warum** sie in ihrer Art fühlen
- **bessere** Problemlösungsstrategien
- Beziehungen durch verbessertes Selbstbewusstsein und Kommunikation zu verbessern
- aktiver zu werden und Lebensfreude zu **entdecken**
- **verbesserten** Umgang mit Stress
- wie sie besser schlafen
- wie **negative Gedankenspiralen** geändert werden können
- Verhaltensweisen zu **ändern**, die „runterziehen“
- einen gesunden Lebensstil zu **wählen**
- ihr Leben unter der **Leitvorstellung zu entwickeln**, „dass es mir gut geht“.

# Absetz- und Rebound-Phänomene bei Antidepressiva



- Nach Absetzen ursächliche Klärung: Entzugssyndrom, Rebound-Phänomenen und einer Rückkehr der Grunderkrankung? 

TABELLE 1

## Differenzialdiagnostik nach Absetzen oder Dosisreduktion von Antidepressiva

Syndrom	Charakteristik
Entzugssyndrom, „ADS“ – antidepressant discontinuation syndrome, akutes Absetzsyndrom	<ul style="list-style-type: none"><li>● rasches Auftreten nach Absetzen</li><li>● transient, selbstlimitierend</li><li>● rasche Besserung nach Wiederaufnahme der Medikation</li><li>● Symptomatik kann der Grundkrankheit (Depression) ähneln oder sich hiervon unterscheiden</li><li>● typischerweise unspezifische Symptomatik („FINISH“, siehe Text), gegebenenfalls spezifisch serotonerge/cholinerge Syndrome</li></ul>
Rebound	<ul style="list-style-type: none"><li>● Wiederkehr der Symptomatik der Grunderkrankung in stärkerem Ausmaße als vor Medikation und/oder</li><li>● höheres Risiko für einen Rückfall im Vergleich zu Patienten, die kein Antidepressivum erhalten haben</li><li>● Gegenregulationsmechanismen, die durch die Behandlung aktiviert wurden mit überschießender Gegenregulation nach Absetzen der Medikation</li></ul>
Rückfall/Relapse	Wiederkehr derselben Krankheitsepisode durch Wegfall der pharmakologischen Wirkung
Rezidiv/Recurrence	neue Episode einer wiederkehrenden Grunderkrankung nach vorheriger Genesung (Remission über 6–9 Monate) durch Wegfall der pharmakologischen Wirkung







**TABELLE 2****Klinische Präsentationen von Antidepressiva-Entzugssymptomen\*<sup>1</sup>**

systemisch, kardial	grippeähnliche Symptome* <sup>2</sup> , <b>Schwindel/Benommenheit*<sup>2</sup></b> , Tachykardie* <sup>2</sup> , <b>Gleichgewichtsstörungen, Abgeschlagenheit, Schwäche, Kopfschmerz, Dyspnoe</b>
Sensibilität	Parästhesien* <sup>2</sup> , Gefühl von Stromschlägen („brain-zapps/body-zapps“)* <sup>2</sup> , Sensibilitätsstörungen, Dysästhesien, Juckreiz, Tinnitus, Geschmacksveränderungen, Verschwommensehen, visuelle Veränderungen
neuromuskulär	Muskelyerspannungen* <sup>2</sup> Myalgie* <sup>2</sup> , Neuralgie* <sup>2</sup> , Unruhe* <sup>2</sup> , Ataxie* <sup>2</sup> , Tremor
vasomotorisch	Schwitzen* <sup>2</sup> , Erröten* <sup>2</sup> , Frösteln* <sup>2</sup> , Temperaturregulationsstörung
gastrointestinal	Diarrhö* <sup>2</sup> , Bauchschmerz* <sup>2</sup> , Anorexie, <b>Übelkeit, Erbrechen</b>
sexuell	vorzeitige Ejakulation* <sup>2</sup> , genitale Hypersensibilität* <sup>2</sup>
Schlaf	<b>Insomnie</b> , Alpträume, intensives Träumen, Hypersomnie
kognitiv	Verwirrtheit* <sup>2</sup> , Desorientierung* <sup>2</sup> , Amnesie* <sup>2</sup> , Konzentrationsminderung
affektiv	<b>Reizbarkeit</b> , Ängstlichkeit, Agitation, Anspannung, Panik, gedrückte Stimmung, Impulsivität, plötzliches Weinen, Wutausbrüche, Manie, Antriebssteigerung, Stimmungsschwankungen, Verstärkung suizidaler Gedanken, Derealisation, Depersonalisation
psychotisch	visuelle und auditorische Halluzinationen
Delir	(typisch nur für Tranylcypromin)

\*<sup>1</sup> adaptiert nach: Fava 2015 (5) und Chouinard 2015 (6)\*<sup>2</sup> spezifisch serotoninassoziiert**fett gedruckt** sind häufig auftretende Symptome

## TABELLE 3

### Risiko für ein ADS der einzelnen Präparate

Risiko für ein ADS	Antidepressiva
 sehr hohes Risiko	Tranylcypromin, Phenezin
 hohes Risiko	Paroxetin, trizyklische Antidepressiva, Venlafaxin (Desvenlafaxin)
 mittleres Risiko	Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Duloxetin, Vortioxetin
 niedriges Risiko	Fluoxetin, Milnacipran
 kein Risiko	Agomelatin
 unklares Risiko (unzureichende Datenlage)	Mirtazapin, Bupropion

ADS, „antidepressant discontinuation syndrome“

Henssler, Jonathan; Heinz, Andreas; Brandt, Lasse; Bschor, Tom

Absetz- und Rebound-Phänomene bei Antidepressiva

Dtsch Arztebl Int 2019; 116(20): 355-61; DOI: 10.3238/arztebl.2019.0355



Institut für hausärztliche Fortbildung  
im Deutschen Hausärzteverband (IHF) e.V.



# Fallbeispiel:



**Eine 68-jährige Patientin ist aufgrund einer langjährigen schizophrenen Erkrankung stabil eingestellt auf Olanzapin und Bupropion.**

**Weiterhin nimmt sie Pantoprazol (Dauertherapie nach mehrfachen Ulcera), Tramadol (fest angesetzt bei Arthroseschmerz und NSAR-Unverträglichkeit) und Diazepam (zur Nacht).**

**Vom Urologen erhält sie neu verordnet Ciprofloxacin (Harnwegsinfekt) und Tolterodin (beginnende Dranginkontinenz).**

**Drei Tage danach kommt die Patientin erneut in die Praxis. Sie fühlt sich schlecht, klagt über Unruhe, verschwommenes Sehen, Mundtrockenheit und Obstipation. Sie hatte früher schon Stuhlgangprobleme, jetzt »geht gar nichts mehr«.**

# Anticholinerger Last: leicht

# mittel

# schwer



Mund-Rachen-Raum	Mundtrockenheit	störende Mundtrockenheit, Probleme beim Sprechen, reduzierter Appetit	Schwierigkeiten beim Kauen, Schlucken, Sprechen, Mukosaschädigung, Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, Unterernährung
Auge	leichte Sehstörungen durch Pupillendilatation, Lichtempfindlichkeit, trockenes Auge	Akkomodationsstörungen, deutliche Sehstörungen	erhöhtes Sturzrisiko, Glaukomanfall
Magen-Darm-Trakt		verminderte Peristaltik und Sekretion im Magen-Darm-Trakt; Magenentleerung verlangsamt, Obstipation	schwere Obstipation, Ileus, veränderte Absorption von Arzneistoffen
Harnwege	Miktionstörungen		Harnverhalt, Harnwegsinfektionen (als Folge)
Herz		erhöhte Herzfrequenz	Überleitungsstörungen, Tachyarrhythmien, Herzinsuffizienz, Angina-Pectoris-Anfall
Haut	vermindertes Schwitzen	Hauttrockenheit	gestörte Thermoregulation bis hin zur Hyperthermie
Zentralnerven-system	Benommenheit, Schwäche, leichte Amnesie, Konzentrations-schwierigkeiten	Erregung, Unruhe, Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen	schwere Unruhe, Desorientiertheit, Agitation, Halluzinationen, Delirium, Muskelzuckungen, Hyperreflexie, Krampfanfälle, starke kognitive Einschränkungen; zentrales anticholinerges Syndrom

## 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



**Der Einsatz mehrerer Medikamente mit anticholinergen Eigenschaften, wie niederpotente Neuroleptika und atropinhaltige Augentropfen, sollte vermieden werden.**





- **Anticholinerge Therapie kann mit Verwirrtheit, kognitiven Störungen assoziiert sein, langfristig erhöhtes Demenzrisiko**
- **Nehmen Pat etwa 3 Jahre tgl. eine starke anticholinerge Arznei steigt ihr Demenzrisiko um 50%**
- **Die stärksten Effekte bei Antipsychotika, Antimuskarinergika für die Blase, Parkinsonmittel, Antikonvulsiva, Antidepressiva**
- **<http://www.acbcalc.com/> **

Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia A Nested Case-Control Study  
Carol A. C. Coupland, PhD1; Trevor Hill, MSc1; Tom Dening, MD2; et al Richard Morriss, MD2; Michael Moore, MSc3; Julia Hippisley-Cox, MD1,4. JAMA Intern Med. 2019;179(8):1084-1093.  
doi:10.1001/jamainternmed.2019.0677



### Online Tools

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



## Gängige Neuroleptika bei älteren Patienten: Dosierungen und Bemerkungen

Substanz	Start-dosis (mg/d)	Maximal-dosis (mg/d)	Bemerkung
Haloperidol (Haldol®)	0,25 – 0,5	2,0	HWZ 24 h (oral) 1 x tgl. Dosierung möglich 10 Tropfen entsprechen 1,0 mg
Risperidon (Risperdal®)	0,5 – 1,0	2,0	HWZ 3 h (aktiver Metabolit 24 h) 2 x tägliche Dosierung, KI mit Furosemid (erhöhte Mortalität)
Pipamperon (Dipiperon®)	10 – 20	120	HWZ 17 – 22 h 5 mg Sirup entsprechen 20 mg Max. 360 mg/d bei 65- Metabolisierung unabhängig von CYP KI bei Parkinson
Melperon (Eunerpan®)	12,5 – 25	200 (400)	HWZ 6 – 8 h Bei Parkinson mit Vorsicht einsetzbar Senkt die Krampfschwelle nicht bzw. unterstützt eine antikonvulsive Therapie Abbau über CYP2D6, daher Interaktionen mit versch. Betablockern und Antipsychotika
Clozapin (Leponex®)	12,5	75 – 100	HWZ 12 h Nur Reservemedikament bei Parkinson Langsame Dosissteigerung, kein abruptes Absetzen, Kontrolle von Blutbild (wöchentlich für die ersten 18 Wochen, dann monatlich) und EKG muss sichergestellt sein Keine Kombination mit anderen Antipsychotika. Abbau über CYP1A2, daher keine Kombination mit Koffein und Fluvoxamin
Quetiapin (Seroquel®)	12,5	100 – 150	HWZ 7 – 12 h (+30 – 50 % bei 65+) Dosierung bei 65+ nicht untersucht, bei 65- max. 800 mg/d Abbau über CYP3A4, daher KI u. a. mit Inhibitoren wie Makrolid-Antibiotika

Dosierung gängiger Antipsychotika bei älteren Menschen. HWZ = Halbwertszeit, KI = Kontraindiziert, 65+ = 65-Jährige und Ältere, 65- = Erwachsene unter 65 Jahren, CYP = Cytochrom-P450-System des Leberstoffwechsels. Eigene Darstellung nach Fachinformationen Stand April 2012 und nach [10, 12, 13, 14]. Gängige Handelsnamen als Beispiel, einige Substanzen sind generisch verfügbar.

Tabelle 2

<p><b>Risikoklasse 1:</b> TdP-Risiko dokumentiert</p>	<p><b>AD:</b> Citalopram, Escitalopram  <b>AP:</b> Haloperidol, Pimozid, Thioridazin, Chlorpromazin, Droperidol, Sulpirid  <b>Andere (Auswahl):</b> Propofol, Sevofluran, Amiodaron, Disopyramid, Dronedaron, Flecainid, Ibutilid, Chinidin, Sotalol, Ondansetron, Fluconazol, Chloroquin, Halofantrin, Domperidon, Azithromycin, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Pentamidin, Terfenadin, Donepezil, Cisaprid, Methadon, Anagrelid, Cilostazol</p>
<p><b>Risikoklasse 2:</b> TdP-Risiko möglich, wenn der Wirkstoff gemäß der Fachinformation angewendet wird</p>	<p><b>AD:</b> Venlafaxin, Mirtazapin  <b>AP:</b> Promethazin, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon, Lithium  <b>Andere (Auswahl):</b> Alfuzosin, Eribulin, Lapatinib, Nilotinib, Tamoxifen, Vorinostat, Felbamat, Nicardipin, Granisetron, Atazanavir, Foscarnet, Rilpivirin, Saquinavir, Bedaquilin, Norfloxacin, Ofloxacin, Roxithromycin, Telithromycin, Pipamperon, Apomorphin, Toremfifen, Famotidin, Tacrolimus, Crizotinib, Dabrafenib, Sunitinib, Vemurafenib, Tetrabenazin, Tizanidin, Tolterodin, Atomoxetin, Oxytocin, Vardenafil, Mifepriston, Fingolimod, Bosutinib, Dasatinib, Pazopanib, Sorafenib</p>
<p><b>Risikoklasse 3:</b> TdP Risiko unter bestimmten Umständen (hohe Dosis, Elektrolytstörungen, in Kombination mit bestimmten Interaktionspartnern)</p>	<p><b>AD:</b> Trazodon, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin, Protriptyline, Trimipramin  <b>AP:</b> Amisulprid  <b>Andere:</b> Ivabradin, Metoclopramid, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Chininsulfat, Hydroxychloroquin, Amantadin, Nelfinavir, Ritonavir, Telaprevir, Metronidazol, Diphenhydramin, Hydroxyzin, Galantamin, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Indapamid, Torasemid, Pantoprazol, Chloralhydrat</p>
<p><b>Risikoklasse 4:</b> TdP-Risiko in den Fachinformationen nicht beschrieben</p>	

# Die Behandlung alter Menschen mit Antipsychotika und Antidepressiva ist mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert



- Die Einnahme von Psychopharmaka ist nach dieser Registerstudie bei alten Menschen mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert.
- Dabei erwiesen sich Antipsychotika als risikoreicher als Antidepressiva. Besonders Haloperidol war gefährlich, aber auch die neueren, atypischen Antipsychotika verdoppelten statistisch das Sterberisiko.
- Antidepressiva scheinen ebenfalls das Sterberisiko zu erhöhen, besonders Mirtazapin und Citalopram.
- Auch wenn diese Ergebnisse keine Kausalität beweisen und eine Kohortenstudie zu SSRI mit deutlich jüngeren Patienten kein erhöhtes Arrhythmie- oder kardiovaskuläres Risiko ergab, so mahnen sie doch zu einem zurückhaltenden Einsatz von Psychopharmaka. Die Wirkstoffe sollten entsprechend ihrem Risikoprofil kritisch ausgewählt und – besonders wichtig – die Patienten ärztlich sorgfältig überwacht werden.





# Die Behandlung alter Menschen mit Antipsychotika und Antidepressiva ist mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert




- 1) Demnach sind AP prinzipiell als riskanter einzuschätzen als AD (adjustiertes Risikoverhältnis = adjustierte Odds ratio = adOR: 2,98 vs. 1,62).
- 2) Besonders AP der Risikoklasse 1 sind mit einem mehr als vierfach erhöhten Sterberisiko assoziiert (adOR: 4,57). Aber auch bei den AP der Klasse 4 (keine TdP bekannt) scheint das Sterberisiko noch doppelt so hoch zu sein (adOR: 2,14). Möglicherweise haben diese AP ein noch unbekanntes TdP-Potenzial oder sind aus anderen Gründen mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert (z.B. Atemdepression, Kardiomyopathie).
- 3) Dabei scheint Haloperidol besonders problematisch zu sein (adOR: 4,63), gefolgt von Risperidon (adOR: 2,93), Olanzapin (adOR: 2,02) und Quetiapin (adOR: 1,61). Bemerkenswert ist, dass das Risiko von Lithium als sehr niedrig berechnet wurde (adOR: 0,75).
- 4) Unter den AD wurde das höchste Sterberisiko für Mirtazapin (adOR: 1,67) und Citalopram (adOR: 1,56) ermittelt, gefolgt von Sertralin (adOR: 1,37), Escitalopram (adOR: 1,15), Venlafaxin (adOR: 1,15), Amitryptilin (adOR: 1,1) und Paroxetin (adOR: 1,08). Für weitere 20 AD wurde kein erhöhtes Risiko gefunden. Bei Mianserin, für das bisher keine TdP ausgewiesen ist (Klasse 4), wurde eine adOR von 1,12 errechnet. Hinweise darauf, dass unter den AD besonders Mirtazapin mit einer erhöhten kardiovaskulären Letalität assoziiert ist, gibt es bereits aus einer früheren Studie, und bei Citalopram haben Berichte über TdP-Tachykardien 2011 zu einer Beschränkung der Dosis auf maximal 40 mg/d bzw. 20 mg/d bei älteren Patienten geführt.



# Wahnsymptome im Alter



- **Wahn im Alter als Zeichen einer beginnenden oder vorliegenden Demenz Alzheimer oder frontotemporale lobäre Degenerationen**
- **auch bei primären Erkrankungsprozessen des Gehirns (z. B. Epilepsien, traumatische ZNS-Verletzungen, Folgen zerebrovaskulärer Ereignisse, entzündliche ZNS-Erkrankungen usw.)**
- **systemische Erkrankungen (endokrine oder metabolische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen)**
- **Was ist ein Wahn? "Objektiv falsche, aus krankhafter Ursache entstehende Überzeugung, die ohne entsprechende Anregung von außen entsteht und trotz vernünftiger Gegengründe aufrechterhalten wird."** 



**TABELLE 1**

**Beispiele unterschiedlicher Wahnformen im höheren Alter**

<b>Größenwahn</b>	Die Betroffenen sind der Ansicht, über außergewöhnliche Fähigkeiten zu verfügen oder einen hohen sozialen Rang zu bekleiden („Kaiser“ oder „Weltherrscher“).
<b>Liebeswahn</b>	Die Betroffenen wähnen sich in einer Liebesbeziehung, die nicht real existiert. Manchmal wird eine Beziehung zu berühmten oder hochgestellten Persönlichkeiten behauptet.
<b>Eifersuchtswahn</b>	Die Betroffenen bezichtigen völlig zu Unrecht ihre (manchmal hochbetagten) Lebenspartner der Untreue.
<b>Schuldwahn</b>	Die Betroffenen sind der Meinung, schwere Schuld auf sich geladen zu haben, bezichtigen sich eines schweren Verbrechens, das sie aber nicht wirklich begangen haben.
<b>Verarmungswahn</b>	Dieser Wahn wird häufiger auch bei schweren Depressionen beobachtet und bezeichnet eine völlig falsche Beurteilung der eigenen Vermögenssituation.
<b>Hypochondrischer Wahn</b>	Die Betroffenen vermuten bei sich schwere und meist unheilbare Erkrankungen (z. B. AIDS, Krebs, seltene Infektionskrankungen), ohne dass es hierfür medizinische Befunde gäbe.
<b>Dermatozoenwahn</b>	Die Betroffenen sind der Überzeugung, von kleinen, unter der Haut lebenden Parasiten befallen zu sein, und finden hierfür „Beweise“, die sich nicht objektivieren lassen.

# Wahnsymptome im Alter



- **LABOR:** Blutbild, Nierenfunktionsparameter, Elektrolyte, Leberwerte, TSH, LDH, CK, CRP, Blutzucker, BSG, Gerinnungsstatus, Urinstatus. Ggf.: TPHA, Cortisol, Vitamin B1 und B12, eventuell HIV.
- **TH:** Vertrauen erhalten, Wahnhalte nicht unbedingt in Frage stellen (Konzept der "doppelten Buchführung des Wahns,,)
- **Risperidon 0,5 – 1 mg, Quetiapin 25 – 100 mg, Olanzapin 5 – 10 mg, Aripiprazol 5 – 15 mg**
- **NW-Kontrolle:** extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen, Parkinsonoid, Sturzgefahr
- **Betreuung nach dem Betreuungsgesetz wenn Einsichtsfähigkeit fehlt**



# Mögliche Ursachen der AZ-Verschlechterung im Alter: DELIR



**Ein Delirium kann einen lebensbedrohlichen, akuten medizinischen Notfall zur Folge haben.**

**Mögliche Ursachen sollten erkannt und behandelt werden.**

**Vielfach sind ältere, demente Patienten betroffen.**

**Bei einem „Altersdelir“ kommt es zu einer akuten, häufig fluktuierenden Funktionsstörung des Gehirns.**

**Kognitive Störungen, Störungen der Vigilanz, Halluzinationen und Wahnvorstellungen, aber auch psychomotorische Symptome wie erhebliche Unruhe oder ebenso Zustände mit deutlich reduzierter Motorik treten auf.**

# Multifaktorielles Modell



## hohe Vulnerabilität

- Hohes Lebensalter
- Demenz
- Somatische Komorbidität
- Hör- und Sehbehinderung
- Dehydratation
- Anämie
- Malnutrition
- Niedriges Serumalbumin
- Depression, Ängstlichkeit
- Alkoholismus
- Benzodiazepingebrauch
- Schmerz
- Leichte kognitive Störung
- Einsamkeit
- Niedrige Intelligenz



## schwache Noxe

- Fremde Umgebung
- Körperliche Beschränkung
- Immobilisation
- Störung des Biorhythmus
- Psychoaktive Medikamente
- Entzugssyndrom
- Elektrolytungleichung
- Akute Infektion
- Arterielle Hypotonie
- Hypo- und Hyperglykämie
- Organversagen
- Re-Operation, Blutverlust
- Intensivpflichtigkeit
- Anticholinergika
- Chirurgischer Eingriff



## niedrige Vulnerabilität

## starke Noxe

Fischer P, Assem-Hilger (2003) Delir/Verwirrheitszustand. In: Förstl H (Hrsg.) Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie. Thieme Verlag, Stuttgart, pp 394-408

# Mögliche Ursachen der AZ-Verschlechterung im Alter: DELIR und Ursachen



**TABELLE**

**Abgrenzung Delir/Demenz**

	Altersdelir	Demenz
Symptombeginn	subakut	schleichend
Kurzfristiger Symptomverlauf, folgende Symptome:	fluktuierend	stabil
– Bewusstsein	verändert	klar
– Aufmerksamkeitsstörung	häufig	anfänglich nicht
– Orientierungs-/Gedächtnisstörung	häufig	je nach Schweregrad
– Wahrnehmungsstörung/Halluzinationen	häufig	möglich
– Schlafstörung	häufig	möglich
– Störung der Psychomotorik	agiert oder hypoaktiv	möglich

# Delir Diagnosestellung



Im deutschsprachigen Raum hat sich die „Confusion Assessment Method“ (CAM) eingebürgert.

Die CAM besitzt eine hohe Sensitivität von 94–100 %  
und eine Spezifität von 90–95 %.





### 1) Akuter Beginn und fluktuierender

a) Gibt es Hinweise auf eine akute psychische Veränderung gegenüber dem Ausgangsbefund?

Nein \_\_\_ Ja \_\_\_

b) Fluktuierte das auffällige Verhalten im Tagesverlauf? Trat es wiederkehrend auf oder veränderte es sich im

Schweregrad? Nein \_\_\_ Ja \_\_\_

### 2) Aufmerksamkeitsstörungen

Hat der Patient Mühe, sich zu konzentrieren? Ist er z. B. leicht ablenkbar oder hat er Schwierigkeiten, dem

Gespräch zu folgen? Nein \_\_\_ Ja \_\_\_

# Confusion Assessment Method (CAM) Kurzform

## BOX 2



### 3) Denkstörungen

Ist das Denken des Patienten desorganisiert oder inkohärent? Redet er z. B. weitschweifig und belanglos daher, ist sein Gedankengang unklar und unlogisch, springt er unvorhersehbar von einem Gegenstand zum anderen? Nein \_\_\_ Ja \_\_\_

### 4) Veränderter Bewusstseinszustand

Wie ist der Bewusstseinszustand des Patienten insgesamt einzuschätzen?

\_\_\_ Normal, wach

\_\_\_ Hyperalert, schreckhaft

\_\_\_ Lethargisch, schläfrig, aber leicht erweckbar

\_\_\_ Stuporös, schwer erweckbar

\_\_\_ Komatös, nicht erweckbar

Trifft wenigstens eine der Beschreibungen im Kästchen auf den Bewusstseinszustand des Patienten zu?

Nein \_\_\_ Ja \_\_\_

***Diagnosekriterien für ein Delir sind erfüllt, wenn in Box 1 alle drei Ja-Antworten angekreuzt sind und wenn in Box 2 wenigstens ein Ja angekreuzt ist.***

# Delir Diagnosestellung



**Kardinalsymptome: kognitive Störung mit Orientierungsstörung und zeitlicher Fluktuation**

**Entwicklung über mehrere Stunden oder Tage.**

**Unterscheide zwischen dem hyperaktiven und dem hypoaktiven Delir sowie Mischformen**

**Hyperaktives Delir: Unruhezustände, vegetativen Entgleisungen, ungeduldige und teilweise aggressiven Reaktionen, gesteigerte psychomotorische Aktivität.**

**Hypoaktives Delir: generelle Verlangsamung mit ruhigem, apathischen Erscheinungsbild. 🗨️**

**Die Symptomatologie zeigt eine starke intra- und interindividuelle Variation.**

**Psychomotorische Störungen mit ausgeprägter Unruhe (Hyperaktivität) am einen Ende und reduzierter Antriebslage (Hypoaktivität) am anderen Ende des Spektrums**

**Generell ist ein Fluktuieren der Symptomatik in qualitativer und quantitativer Hinsicht mit luziden Intervallen charakteristisch.**

# Delir: Diagnostik



## Anamneseerhebung

**Ausführliche körperliche und neurologische Untersuchung**

**Labor: Urinstatus/Sediment, Blutbild (Anämie, Exsikkose, Entzündung), Elektrolyte/Osmolarität (Exsikkose, hypermolares Koma, Elektrolytstörung, Hypoparathyroidismus), Blutglukose (Hypo-/Hyperglykämie), Leberwerte (Leberversagen), Retentionswerte (Nierenversagen), Blutgasanalyse (respiratorische Insuffizienz), Schilddrüsenwerte (Hypo-/Hyperthyreose), C-reaktives Protein (akute Infektion, Sepsis) und Vitamin B12 (Hypovitaminose)**

**EKG, Röntgen-Thorax, ggf.EEG, NMR Schädel**

# Delir: Therapie



**Behandlung des auslösenden Faktors. Solange die dem Delir zugrunde liegende Ursache nicht abgeklärt und behandelt wird, werden die Symptome anhalten.**

**Therapie im stationären Rahmen: ausreichende Überwachung und Abklärung, engmaschige Betreuung, Reizabschirmung des Patienten, Sicherstellung ausreichender Flüssigkeitseinnahme, Vermeidung delirogener Medikamente und eventuelle Sedierung**

**Wichtige unterstützende Massnahmen: Orientierungstraining, Schlafhygiene, frühe Mobilisation, Schmerzbehandlung, Umfeldgestaltung mit Einbezug der Angehörigen**

# Delir: Medikamentöse Therapie



Eine medikamentöse Behandlung der Begleitsymptome des Delirs sollte prinzipiell bei Selbst- oder Fremdgefährdung oder zur Gewährleistung einer dringend notwendigen Therapie erfolgen.

Das klassische Neuroleptikum Haloperidol ist nach wie vor das am meisten erprobte und eingesetzte Medikament.

Haloperidol reduziert den Schweregrad und die Dauer des Delirs, aber nicht die Inzidenz.

In den letzten Jahren kommen immer mehr auch atypische Neuroleptika wie Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin in der Delirbehandlung zum Einsatz. Die klinische Evidenz für diese Medikamente ist aber momentan nicht ausreichend.

Benzodiazepine sollten in der Behandlung des Delirs vor allem bei älteren Menschen grundsätzlich vermieden werden, weil sie selber delirogen wirken können.

Wenn der Einsatz bei Sedierung aber wegen fehlender Wirkung anderer Medikamente unerlässlich wird, sollten Benzodiazepine wie Lorazepam mit kurzer Wirkungsdauer in niedriger Dosierung bevorzugt werden.

# Delir antipsychotische Differentialtherapie



**Bei Vorherrschen von Halluzinationen, Wahn und Denkstörungen: Kurzfristiger Einsatz von Haloperidol oder von Risperidon.**

**Bei Vorherrschen von psychomotorischer Unruhe oder Schlafstörung: Pipamperon oder Melperon, wobei der Melperon-Metabolismus über CYP2D6 Interaktionen mit verschiedenen Betablockern und Psychopharmaka aufweist. Pipamperon weist keine klinisch relevanten Interaktionen auf.**

**Bei Parkinson-Symptomatik oder Lewy-Body-Demenz: Clozapin , es müssen jedoch sehr engmaschige Kontrollen von Blutbild (Agranulozytose) und EKG (Myokarditis, Kardiomyopathie) durchgeführt werden. Die Substanz verfügt über ausgeprägte anticholinerge Nebenwirkungen und ist daher per se bei Älteren eher ungünstig. Alternativ: Quetiapin: nur geringe extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen**

**Bei bekannter Epilepsie bzw. zerebraler Krampfneigung: Melperon erniedrigt die Krampfschwelle im Gegensatz zu den meisten Antipsychotika nicht und verstärkt die Wirkung von Antiepileptika.**



**TABELLE 1**

**Klinische Symptomatik von Angststörungen nach ICD-10 (4)**

Angststörung	Klinik
<b>Generalisierte Angststörung (F41.1)</b>	ängstliche Besorgnis, Anspannung und Befürchtungen in Bezug auf alltägliche Ereignisse und Probleme
<b>Panikstörung (F41.0)</b>	wiederholte und unerwartete Panikattacken (Angstanfälle) mit physischen (Herzrasen, Atemnot, Schwitzen, Missempfindungen, Übelkeit) und psychischen Symptomen (Angst bis hin zu Todesangst, Angst vor Kontrollverlust, Fremdheitsgefühl)
<b>Panikstörung mit Agoraphobie (F40.01)</b>	wiederholte und unerwartete Panikattacken plus Agoraphobie
<b>Agoraphobie (F40.0)</b>	Phobien, mit Befürchtungen, das Haus zu verlassen, Geschäfte zu betreten, in Menschenmengen und auf öffentlichen Plätzen zu sein, alleine mit Bahn, Bus oder Flugzeug zu reisen.
<b>Soziale Phobie (F40.1)</b>	Furcht vor prüfender Betrachtung durch andere Menschen, die zu Vermeidung sozialer Situationen führt. Umfassendere soziale Phobien sind in der Regel mit niedrigem Selbstwertgefühl und Furcht vor Kritik verbunden. Sie können sich in Beschwerden wie Erröten, Hände zittern, Übelkeit oder Drang zum Wasserlassen äußern.
<b>Spezifische Phobie (F40.2)</b>	Furcht vor und/oder Vermeidung von bestimmten Objekten oder Situationen Typen: Tier-, Naturgewalten, Blut-Injektions-Verletzungs-, situativer Typ
<b>Selektiver Mutismus (F94.0)</b>	Unfähigkeit, in bestimmten sozialen Situationen zu sprechen, in anderen Situationen ist das Sprechen aber möglich
<b>Trennungsangst (F93.0)</b>	unrealistische und anhaltende Besorgnis über mögliches Unheil, das den Hauptbezugspersonen zustoßen könnte oder möglicher Verlust derselben





- **Psychotherapie (Kognitive Verhaltenstherapie, Psychodynamische Psychotherapie)**
- **Nach einer aktuellen Netzwerk-Metaanalyse der publizierten Studien haben Duloxetin, Pregabalin, Venlafaxin und Escitalopram das beste Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die größten Effekte mit akzeptablen Vertrauensintervallen wurden mit Quetiapin (-3,6 Punkte), Duloxetin (-3,13 Punkte) und Pregabalin (-2,79 Punkte) erzielt. Agomelatin, Ocinaplon und Bupropion hatten zwar noch größere Effekte, wurden aber jeweils bei zu wenigen Patienten getestet. 🗨️**
- **Die Ansprechrate liegt bei 60-75%. Die Besserung auf der HAM-A-Skala im Vergleich zu Plazebo liegt jedoch im Mittel nur bei < 3 Punkten, was auf einer Skala mit bis zu 56 Punkten keiner großen Wirksamkeit entspricht.**

# Angststörungen pharmakologische Behandlung



TABELLE 2

## Pharmakologische Therapie von Angsterkrankungen gemäß S3-Leitlinien (21)

Evidenz-/Empfehlungsgrad*1	Wirkstoffgruppe	Medikament	Dosierung
<b>soziale Phobie</b>			
Ia; A	SSRI	Escitalopram	10–20 mg
		Paroxetin	20–50 mg
		Sertralin	50–150 mg
Ia; A	SNRI	Venlafaxin	75–225 mg
KKP	MAO-Hemmer	Moclobemid	300–600 mg
<b>Panikstörung</b>			
Ia; A	SSRI	Citalopram	20–40 mg
		Escitalopram	10–20 mg
		Paroxetin	20–50 mg
		Sertralin	50–150 mg
Ia; A	SNRI	Venlafaxin	75–225 mg
Ia; B	TZA	Clomipramin	75–250 mg
<b>generalisierte Angststörung</b>			
Ia; A	SSRI	Escitalopram	10–20 mg
		Paroxetin	20–50 mg
Ia; A	SNRI	Venlafaxin	75–225 mg
		Duloxetin	60–120 mg
Ia; B*2	Antikonvulsiva	Pregabalin	150–600 mg
Ib; 0	Anxiolytika (trizyklisch)	Opipramol	50–300 mg
Ib; 0	Azapirone	Buspiron	15–60 mg

\*1 nach S3-Leitlinien

\*2 Bei Pregabalin ist das aus Fallberichten abgeleitete Missbrauchspotenzial der Substanz zu beachten, wobei dieses hauptsächlich bei Patienten mit Suchterkrankungen, v. a. bei Opiatabhängigen zu beobachten ist (26). Entsprechend sollen nach Empfehlung der S3-Leitlinien Patienten mit Suchterkrankungen, v.a. einer Polytoxikomanie nicht mit Pregabalin behandelt werden. Bei Nicht-Ansprechen oder Unverträglichkeit einer pharmakologischen Behandlung kann zunächst von einem Standardmedikament auf ein anderes (z. B. SSRI auf SSNRI; bei Generalisierter Angststörung: SSRI auf Pregabalin) oder ein Wechsel auf ein Nicht-Standardmedikament wie Medikamente niedrigerer Evidenz-/Empfehlungsstufen (z. B. Soziale Phobie: Moclobemid) bzw. auf nicht für Angsterkrankungen zugelassene, aber klinisch wirksame Medikamente (z. B. Quetiapin, Agomelatin, Silexan; ggf. auch Mirtazapin) erfolgen.

KKP = Klinischer Konsenspunkt; SSRI = Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren; SNRI = Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren; MAO = Monoaminoxidase; TZA = Trizyklische Antidepressiva.



## **Einsatz von nicht zugelassenen Medikamenten zur Behandlung von Angsterkrankungen**

Das atypische Antipsychotikum Quetiapin ist zwar nicht für die Behandlung von Angsterkrankungen zugelassen, ist aber – wie in einer Metaanalyse von drei 10-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei der generalisierten Angststörung (GAS) gezeigt – in einem Dosisbereich von 50 bis 300 mg Placebo signifikant überlegen, allerdings mit einem ungünstigen metabolischen Nebenwirkungsprofil behaftet (e10).

Für Agomelatin, Agonist an Melatonin MT1- und MT2-Rezeptoren sowie Antagonist am Serotonin-2C-Rezeptor, wurde in mehreren seit dem Jahr 2008 vorliegenden Studien eine gute Wirksamkeit sowie hohe Verträglichkeit im Dosisbereich 25–50 mg/die bei GAS gezeigt (e11). Agomelatin ist allerdings ebenfalls nicht für die Behandlung von Angsterkrankungen zugelassen.

Die aus Lavendelöl gewonnene patentierte aktive Substanz Silexan ist mit einer Tagesdosis von 80 mg seit 2009 in Deutschland für die Behandlung von subsyndromaler Angst und Spannungszuständen, nicht aber von Angsterkrankungen zugelassen. Randomisierte, placebokontrollierte Studien (RCT) zeigen jedoch einen Effekt von Silexan auch bei GAS sowie bei der Diagnose „Angst und Depression – gemischt“ (e12).

# Behandlung von Schlaflosigkeit im Alter



**Definition:** verkürzte Dauerschlafzeit:  $\leq 6$  Stunden pro Nacht  $\geq 3$  mal/Woche über zumindest einen Monat

**Probleme:** Veränderung der Schlafarchitektur, Hang-Over-Effekt, Sturzrisiko  
Aufklärung, kognitive Verhaltenstherapie, Schlafhygiene

**Benzodiazepine** (darunter mit langer HWZ: Nitrazepam, Diazepam, Estazolam, Flunitrazepam, Flurazepam, Midazolam, Temazepam, Kurz- bis mittellange HWZ: Brotizolam, Triazolam, Lorazepam)

**Benzodiazepin-Analoga:** Zopiclon (Halbwertzeit ca. 6 Std.), Zolpidem (Halbwertzeit um 2 Std.) und Zaleplon (Halbwertzeit ca. 4 Std.)

**Antihistaminika:** Diphenhydramin 

# Behandlung von Schlaflosigkeit im Alter



**Melatonin**

**Phytopharmaka** (z.B. Baldrian, Hopfenextrakt, Melisse, Passionsblume)

**Sedierende Antidepressiva** (Mirtazapin, Trazodon, Opipramol und Doxepin)

**Antipsychotika** (u.a. Prothipendyl, Melperon, Pipamperon, Quetiapin)



# Vielen Dank fürs Mitmachen und Ihre Aufmerksamkeit !!!



Dr.med.Reto Schwenke

Durlacher Allee 13

75045 Walzbachtal

Tel.:07203/381 praxis, 07203/5784 privat

FAX:07203/8488

Handy 0175/5229450

Email privat: reto.schwenke@t-online.de

Email praxis: info@praxis-schwenke.de

Home:www:praxis-schwenke.de

## Noch Fragen, Kommentare?