

Psychopharmaka

Peter Willadt¹

2015-01-19

¹willadt@t-online.de

Psychopharmaka und Verwandte

Psychopharmaka

- Bei Depressionen und Zwangserkrankungen: Antidepressiva
- Bei Schizophrenie: Neuroleptika
- Bei Angsterkrankungen: Antidepressiva, Tranquilizer

Verwandte Mittel

- Schlaf- und Beruhigungsmittel
- Mittel gegen Demenz
- Stimulantien

Psychopharmaka im Altenpflegeheim

Von 100 Bewohnern erhalten...

Neuroleptika	50
Schlaf-/ Beruhigungsmittel	39
Antidepressiva	36
zum Vergleich:	
Mittel gegen Demenz	11

Von 100 Bewohnern erhalten...

mindestens ein Psychopharmakon	82
Neuroleptika <i>und</i> Schlafmittel	19
Neuroleptika <i>und</i> Antidepressiva	17
Antidepressiva <i>und</i> Schlafmittel	18
Mittel aus allen drei Gruppen	10

Stürze und Psychopharmaka

<i>Arzneimittelgruppe</i>	<i>Risikoveränderung</i>
Antidepressiva	1,7-fach
Neuroleptika	1,6-fach
Benzodiazepine	1,5-fach
andere Schlafmittel	1,4-fach

Tranquilizer, Schlaf- und Beruhigungsmittel

Probleme

- Sturzgefahr
- erhöhtes Risiko für Lungenentzündungen
- Amnesie
- Wirkungsverlust bei längerer Behandlung
- Abhängigkeit mit Entzugssymptomen

Abhilfen

- nur kurzfristig einsetzen
- jahrelang Abhängige *nicht* entwöhnen!
- oft gebrauchte Alternative: Verordnung von müde machenden Antidepressiva

Beispiel Diazepam (Valium®)

- Anwendungsgebiete: Erregung, Angstzustände, Verspannungen, Krämpfe
- Behandlungsdauer: maximal vier Wochen
- Wirkungsdauer: Halbwertszeit beim jungen Menschen ca. 20 Stunden, beim 80-jährigen etwa 3 Tage, es kommt zur Kumulation

Wechselwirkungen

Die Wirkung von Schlaf- und Beruhigungsmitteln wird durch andere Stoffe, die müde machen können, verstärkt. Besonders riskant: Alkohol.

- Sturzrisiko erhöht
- Gedächtnislücken
- unkontrollierte Handlungen

Schlafmittel: Beispiele

Es hat sich schon länger herumgesprochen, dass Benzodiazepine abhängig machen. Leider sind die alternativ verschriebenen Z-Substanzen nicht besser. Im Ausland wurde 2014 die Halbierung der Regeldosen von Zopiclon und Zolpidem bei älteren Menschen angeordnet, um Tagesmüdigkeit zu verringern.

Benzodiazepine: Bromazepam, Diazepam, Lendormin, Lorazepam (Tavor), Lormetazepam, Oxazepam (Adumbran)

Z-Substanzen: Zopiclon, Zolpidem, Zaleplon

Schlafmittel als »Todesboten«

März 2012: Eine Studie zeigt, dass Personen, die ein Schlafmittel verschrieben bekommen, ein um ein Vielfaches höheres Risiko haben, in den nächsten Jahren zu sterben oder Krebs zu bekommen.

Schlafmittel als »Todesboten«

- Das Risiko steigt bereits bei einer einzigen Packung Schlafmittel pro Jahr um das dreifache an.
- Das Risiko ist unabhängig von der Art des Schlafmittels.
- Vorerkrankungen wurden in der Untersuchung berücksichtigt.
- Vermutlich sind Schlafstörungen frühe Anzeichen oder Vorboten ernster Erkrankungen und die Schlafmittel-Verordnung ist nur eine Folge.

Behandlung von Angsterkrankungen

- Benzodiazepine, vor allem Lorazepam (Tavor®)
hohes Abhängigkeitspotential
- Seit 2010: Kapseln mit Lavendelöl (Lasea®)
Die Wirksamkeit ist begrenzt. Lavendel eignet sich
allenfalls bei leichten Beschwerden.
- Einige Antidepressiva werden auch bei
Angsterkrankungen eingesetzt.
- Das Neuroleptikum Fluspirilen wurde bei
Angsterkrankungen beworben.
- Buspiron ähnelt Neuroleptika, soll aber speziell bei
Angsterkrankungen wirken.

Mittel gegen Demenz

Antidementiva

- Nebenwirkungen
- begrenzt wirksam
- Therapiekosten: ab 100 Euro/Monat
- Beispiele: Aricept, Axura, Ebixa, Exelon, Reminyl

Ginkgo

- gut verträglich
- begrenzt wirksam
- Therapiekosten: etwa 30 Euro/Monat
- Beispiele: Gingium, Ginkobil, Tebonin

Wirksamkeit von Antidementiva

- Wirkung nur auf Symptome; der Krankheitsverlauf kann nicht aufgehalten werden
- Herstellergesponserte Studien: Pflegeheim-Einweisung wird um bis zu zwölf Monate verzögert
- Bewertung durch IQWiG²: 3 Punkte Besserung auf einer 70-Punkte-Skala

²Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – <http://www.iqwig.de> – nimmt Nutzenbewertungen im Auftrag des GBA vor.

Antidepressiva: Einteilung

- »Klassische« Antidepressiva
Amitryptilin: Saroten®), Doxepin: Aponal®), Opipramol:
Insidon®), Trimipramin: Stangyl®)
- »moderne« Antidepressiva
Citalopram: Cipramil®), Fluoxetin: Fluctin®), Mitrazapin:
Remergil®), Paroxetin: Seroxat®), Sertralin: Gladem®),
Zoloft®)
- MAO-Hemmer
Moclobemid: Aurorix®)
- Johanniskraut: Felis®), Laif®), Neuroplant®)

Antidepressiva: Wirkungen

- Nebenwirkungen kommen sofort
- antidepressive Wirkung frühestens nach vier Wochen
- Ansprechquote bei Depressionen bis zu 70%, abhängig vom Schweregrad
Placebo wirkt bei etwa 50%
- Antidepressiva sind keine »Glückspillen«, bei Gesunden haben sie keine Effekte auf die Stimmung

»Klassische« Antidepressiva: Nebenwirkungen

- Mundtrockenheit, Sehstörungen, Verstopfung, Harnverhalt
- Herzrhythmusstörungen, vor allem bei Überdosierung
- Überdosen können zum Tod führen, bereits eine Wochenration ist tödlich

Moderne Antidepressiva

- besser verträglich als klassische Mittel
- nicht besser wirksam als klassische Mittel
- deutlich teurer
- Nebenwirkung: sexuelle Störungen
- Nebenwirkung: Aggressivität
- Missbrauchsrisiko bei einzelnen Stoffen
- »Absetzsymptome« beim schnellen Absetzen

Antidepressiva: Wechselwirkungen

- herzscheidigende Wirkung verstärkt durch andere Stoffe, die den Herzrhythmus verändern können
- beruhigende Wirkung verstärkt durch Alkohol (Ausnahme: Citalopram)
- vegetative Nebenwirkungen verstärkt durch krampflosende Mittel und Blasen-Mittel

MAO-Hemmer

- vielfältige Wechselwirkungen, erfordert strenge Diät
- stark aktivierend, deswegen:
- hohes Selbstmordrisiko bei Behandlungsanfang

Agomelatin

- Agomelatin (Valdoxan®) neu seit 2009
- Zusätzlich zur Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung wirkt es Melatonin-artig
- Bessert vor allem den Schlaf
- Nur schwache antidepressive Wirkung
- Leberschädlich

Johanniskraut

Wirkungen

- bei leichten Depressionen ähnlich wirksam wie Antidepressiva
- macht nicht müde
- führt zu erhöhter Licht-Empfindlichkeit
- Wechselwirkungen unter anderem mit der »Pille« und Mitteln gegen Aids

Manie: Lithium

- Lithium ist erste Wahl
- Dauer-Anwendung bei bipolaren Erkrankungen (»manisch-depressives Irresein«)
- Geringe therapeutische Breite
- Nierenschädigend, Tremor
- regelmäßige Blutspiegel-Kontrollen erforderlich
- Produktbeispiel: Quilonum®

Manie: Alternativen zu Lithium

- Valproat – Ergenyl® , Orfiril®
(Haupteinsatzgebiet als Mittel gegen Epilepsie)
- Olanzapin – Zyprexa®
(ein Neuroleptikum)

Antidepressiva: Probleme

- lange Zeitdauer bis zum Wirkungseintritt
- Wirksamkeit ist nur mäßig
- Nebenwirkungen
- besonders bei jungen Patienten erhöhen Antidepressiva das Selbstmordrisiko

Antidepressiva: Zweitvermarktung

- Imipramin: gegen Bettnässen
- Doxepin: Linderung von Entzugssymptomen
- Amitryptilin: Co-Analgetikum bei Nervenschmerzen, Dauer-Kopfschmerz
- Mirtazapin, Maprotilin: Schlafmittel
- Fluoxetin: bei Bulimie, bei Zwangserkrankungen (Fluctin®)

Antidepressiva: Zweitvermarktung

- Bupropion: Raucherentwöhnung: Zyban®
Bei Depression: Elontril®
- Duloxetine: Bei Depression: Cymbalta®
gegen Inkontinenz: Yentreve®
gegen Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie:
Ariclaim®

Vermarktung missglückter Antidepressiva

- Sibutramin: Appetithemmer (Reductil®)
inzwischen verboten wegen kardialer Nebenwirkungen
- Atomoxetin: bei ADHS (Strattera®)
- Dapoxetin: vorzeitiger Samenerguss (Priligy®)
- Flibanserin: sexuelle Unlust bei Frauen

Antidepressiva: Wann nicht behandeln?

- Trauer (zum Beispiel wegen der Umstände, die zum Einzug in's Pflegeheim führen) ist ein normaler Vorgang und nicht behandlungsbedürftig
- »Emotionale Inkontinenz« nach Schlaganfall ist normalerweise nicht behandlungsbedürftig

Umgang mit depressiven Patienten

- zum Durchhalten der Therapie ermutigen
- nur so viel Arzneimittel zur Verfügung stellen, wie benötigt wird
- darauf achten, dass keine Tabletten gesammelt werden
- auch sonst keine Suizid-Gelegenheiten geben

Antidepressiva bei alten Patienten

- trizyklische Antidepressiva werden nicht empfohlen
- Mittel der Wahl ist Citalopram
- falls müde machende Wirkung erwünscht: Mirtazapin
- Antidepressiva erhöhen das Sturz-Risiko

Neuroleptika: Einsatzgebiete

- Schizophrenie, andere Erkrankungen mit Wahn-Komponente
- Ruhigstellung, Abstellen unerwünschten Verhaltens
- Aggressivität
- schweres Erbrechen

Neuroleptika: Wirkungen und Nebenwirkungen

Wirkungen

- Halluzinationen werden abgestellt
- Antrieb lässt nach (bis zur Einstellung von Spontanhandlungen)
- Wirkung gegen Übelkeit und Erbrechen

wichtigste Nebenwirkungen

- Frühdyskinesie (Parkinson-artige Bewegungsstörungen)
- Spätdyskinesie, Akathisie (bleibende Schäden)
- Demenz verschlechtert sich schneller

Neuroleptika: Nebenwirkungen

- Früh dyskinesie: Parkinson-artige Bewegungsstörungen (Rigor, Tremor, Akinesie), dosisabhängig
- Spät dyskinesie: unbemerkte Bewegungen (z.B. Zunge), bleiben auch nach Absetzen erhalten
- Risiko epileptischer Anfälle erhöht
- Körpertemperatur-Regelung wird gestört
- Kreislaufstörungen
- selten: Malignes neuroleptisches Syndrom
- Geriatrie: Sturzrisiko, Schlaganfallrisiko, Risiko von Lungenentzündungen und Sterblichkeit deutlich erhöht

Neuroleptika: Einteilung

- Typische Neuroleptika
 - niedrig potent
Beispiel: Pipamperon (Dipiperon®)
 - Zwischenstufen
Beispiel: Melperon (Eunerpan®),
 - hochpotent
Beispiel: Haloperidol (Haldol®)
- Atypische Neuroleptika
Beispiel: Clozapin (Leponex®)

Typische Neuroleptika

- Neuroleptische Potenz=Verhältnis zwischen neuroleptischer Wirkung und Beruhigungs-Wirkung
 - niedrig potente Mittel wirken vorrangig beruhigend
 - hoch potente Mittel verursachen eher Bewegungsstörungen
- Wirkung nur auf Plus-Symptome der Schizophrenie

Haloperidol (Haldol®)

Vorzüge

- Haloperidol ist das Standard-Neuroleptikum
- macht kaum müde
- auch als Depotspritze mit vier Wochen Wirkungsdauer verfügbar
- preisgünstig

Nachteile

- häufig Bewegungsstörungen
- zu Behandlungsanfang ist oft eine stärkere Beruhigung nötig

Atypische Neuroleptika

- erstes atypisches Neuroleptikum war Clozapin (Leponex®)
- atypische Neuroleptika sollen besser verträglich und zudem gegen Minussymptomatik wirksam sein
- bei vielen nach Herstellerangaben »atypischen« Neuroleptika ist es fraglich, ob sie tatsächlich atypisch wirken

Clozapin (Leponex®)

Vorzüge

- wirkt auch gegen Minus-Symptomatik
- wirkt auch, wenn andere Neuroleptika versagen
- verursacht keine Bewegungsstörungen
- auch bei Parkinson geeignet

Nachteile

- massive Gewichtszunahme
- relativ häufig (bis zu 1 %, vor allem bei Behandlungsbeginn) lebensbedrohliche Agranulozytose
- gelegentlich Herz-Erkrankungen

Weitere atypische Neuroleptika

- Olanzapin** (Zyprexa®) ähnlich Clozapin, Blutbildschäden sind seltener
- Risperidon** (Risperdal®) wird vor allem gegen Aggressivität beworben, ähnelt eher einem typischen Neuroleptikum
- Amisulprid** (Solian®) nur mäßig wirksam
- Aripiprazol** (Abilify®) nur mäßig wirksam
- Ziprasidon** (Zeldox®) Stellenwert noch unklar

Neuroleptika: Wechselwirkungen

- gegenseitige Verstärkung der müde machenden Wirkung mit Alkohol
- verstärkte Blutdrucksenkung zusammen mit blutdrucksenkenden Mitteln
- Verstärkung der parkinson-artigen Nebenwirkungen mit MCP

Neuroleptika: Zweitvermarktung

- Sulpirid gegen Schwindel (Dogmatil®), Vertigo-Meresa®)
- Fluspirilen (Imap®, Fluspi) als Wochentransquilizer bei Angsterkrankungen
- Pipamperon (Dipiperon®) bei Schlafstörungen

Vermarktung von Neuroleptika-Abkömmlingen

- Metoclopramid (MCP®), Paspertin®) bei Verdauungsbeschwerden
- Promethazin (Atosil®) gegen Juckreiz, zur Beruhigung
- Tisaprid (Tiapridex®) und Tetrabenazin (Nitoman®) gegen Dyskinesien
- Asenapin (Sycrest®) gegen Manie

Neuroleptika: Wann nicht behandeln?

- Neuroleptika sind nicht als Schmerzmittel geeignet
Ausnahme: Levomepromazin (Neurocil®)
- Neuroleptika sind nicht bei Angsterkrankungen geeignet
- Bei Parkinson-Patienten eignet sich nur Clozapin

Umgang mit Neuroleptika-Patienten

- Voraussagbare Lebensumstände und Rituale bieten
- Sicherstellen, dass der Patient seine Arznei einnimmt
- Beobachten, ob die Arznei angemessen wirkt
- Falls keine Schizophrenie zugrunde liegt: immer wieder Dosisminderung versuchen

Neuroleptika bei alten Menschen

- die meisten Neuroleptika sind für alte Menschen nicht geeignet.
- Eingeschränkt empfohlen sind Melperon, Pipamperon und Risperidon, bei Parkinson-Patienten auch Clozapin
- *alle* Neuroleptika erhöhen bei alten Menschen die Sterberate

Ruhigstellung von gerontopsychiatrischen Patienten

- verschlechterte Lebensqualität
- schnellere Verschlechterung von Demenzen
- erhöhtes Sturzrisiko
- erhöhtes Schlaganfallrisiko
- erhöhtes Risiko von Lungenentzündungen
- Notwendigkeit der Behandlung und Höhe der Dosis regelmäßig überprüfen
- Verordnung ohne medizinische Indikation erfordert richterliche Einwilligung

Britische Studien – 2005

- fast die Hälfte der Alzheimer-Patienten bekommt Neuroleptika verschrieben
- Neuroleptika verkürzen das Leben von Alzheimer-Patienten im Schnitt um ein halbes Jahr
- bereits nach zwei Jahren Behandlung versterben mehr als doppelt so viele Patienten wie Vergleichspersonen

Amerikanische Studien – 2008

An über 20 000 älteren Demenzpatienten wurde die Auswirkung von Neuroleptika-Behandlung geprüft:

- Bereits nach 30 Tagen Einnahme von Neuroleptika steigt das Todesrisiko auf das 1,7 fache
- das Todes-Risiko bleibt dauerhaft erhöht
- typische Todesursachen: Herz-/Kreislaufversagen, Lungenentzündung
- »klassische« Neuroleptika sind nicht sicherer als »moderne«

Maßnahmen in den USA

»Antipsychotics are not indicated for the treatment of dementia-related psychosis«

- jedes Neuroleptikum trägt einen auffälligen Warnhinweis
- Demenzpatienten sollen *nicht* mit Neuroleptika behandelt werden
- falls Sie doch behandelt werden, ist das Todesrisiko vorher mit den Patienten, Familien, Betreuern und Pflegekräften zu besprechen

England September 08

- über 6000 Schlaganfallpatienten werden untersucht
- bei Demenzkranken steigt das Schlaganfallrisiko unter Neuroleptika-Behandlung auf das 3,3-fache
- Folgerung der Autoren: Neuroleptika sind für Demenz-Patienten nicht geeignet

Niederländische Studie – 2010 (I)

An 2560 älteren Patienten wurde die Auswirkung von Neuroleptika-Behandlung geprüft:

- im Untersuchungszeitraum erlitten 264 Patienten eine Lungenentzündung. Davon mussten 56 in's Krankenhaus und 65 starben.
- Inzidenzrate von Pneumonien 1,12 Fälle pro 100 Patientenmonate unter Behandlung mit einem atypischen und 0,78 Fälle unter einem klassischen Neuroleptikum.
- Weitere Risikoerhöhung bei immobilen Patienten und Patienten mit Begleiterkrankungen wie Diabetes, COPD und Parkinson.

Niederländische Studie – 2010 (II)

- Klassische Neuroleptika erhöhen das Pneumonie-Risiko um das 1,7-fache.
- Atypische Neuroleptika erhöhen das Pneumonie-Risiko um das 2,6-fache, das Todesrisiko steigt auf das sechsfache.
- Risperidon hat das höchste Risiko.

Depression aus Patientensicht

- Antriebslosigkeit
- schlechte Stimmung
- Schlaflosigkeit
- körperliche Begleiterscheinungen
- Unfähigkeit zur Bewältigung alltäglicher Aufgaben

Plus- und Minussymptome

Schizophrene Symptome im Vergleich zur normalen Persönlichkeit

Plus-Symptome

- Halluzinationen
- Denkstörungen
- Unruhe

Minus-Symptome

- Gefühlsverflachung
- sozialer Rückzug
- Sprachverarmung

Plus-Symptome verlieren sich oft im Lauf der Jahre, bis ein vor allem von Minus-Symptomen geprägtes schizophreses Residual-Syndrom zurück bleibt.

Bipolare Erkrankungen

Krankheitsbild

- »Manisch-depressives Irresein« ist vergleichsweise selten (Lebensrisiko etwa 1 %)
- Manische Phasen, depressive Phasen und »normale« Zeiten wechseln ab.

Behandlung

- Phasenprophylaxe mit Lithium
- Prophylaxe mit den Epilepsiemitteln Lamotrigin (Lamictal®) oder Valproat (Ergenyl®)
- Behandlung manischer Phasen mit Neuroleptika
- Behandlung depressiver Phasen mit Antidepressiva

Psychopharmaka generell

- Viele ältere Psychopharmaka sind *dirty drugs*, das heißt, sie greifen an vielen Stellen an und zeigen deswegen ein breites Wirk- und Nebenwirkungs-Spektrum
- Neuere Psychopharmaka haben weniger Angriffspunkte und sind dadurch oft besser verträglich
- Die Angriffspunkte der Psychopharmaka sind nicht unbedingt die Orte im Gehirn, die der Erkrankung zugrunde liegen

Antidepressiva

Antidepressiva

Die meisten Antidepressiva hemmen die Wiederaufnahme eines oder mehrerer der folgenden Neurotransmitter aus dem synaptischen Spalt: Noradrenalin, Serotonin. Dadurch steigt deren Konzentration und es kommt mittelfristig zu Umbauvorgängen im Gehirn.

MAO-Hemmer

MAO-Hemmer hemmen die Monoaminoxidase und damit den Abbau von Neurotransmittern wie Noradrenalin. MAO-Hemmer werden bei Depressionen wie auch bei Parkinson-Krankheit eingesetzt. MAO-Hemmung kann unter anderem zu Blutdruckkrisen führen.

Dopamin

Dopamin ist ein Botenstoff (Neurotransmitter), der an vielen Schlüsselfunktionen beteiligt ist:

- Durchblutung lebenswichtiger Organe
- Blutdruck
- Darmbewegungen
- Feinmotorik (Extrapyramidal-Motorik)
- Belohnungssystem (Sucht)
- Aktivität
- Bewertung von Erlebnissen
- Überschuss kann zu Halluzinationen führen

Neuroleptika

Alle Neuroleptika antagonisieren die Wirkung von Dopamin. Je nach Wirkprofil werden einzelne Funktionen in unterschiedlichem Maß antagonisiert.

Schizophrenie entsteht jedoch vermutlich nicht einfach aus einem Dopamin-Überschuss. Das stark wirksame Neuroleptikum Clozapin ist ein relativ schwacher Dopamin-Antagonist.

Neuroleptika-Ranglisten

Top Ten nach Wirkung

1	Clozapin	5	Paliperidon	9	Aripiprazol
2	Amisulprid	6	Zotepin	10	Sertindol
3	Olanzapin	7	Haloperidol		
4	Risperidon	8	Quetiapin		

Therapieabbrüche

Problem	schlechtestes	bestes
Extrapyramidale Effekte	Haloperidol	Clozapin
Sedierung	Clozapin	Amisulprid
Gewichtszunahme	Olanzapin	Haloperidol

Tranquilizer

Wirkung auf den GABA-Rezeptor im limbischen System.
Klassiker sind die Benzodiazepine (Adumbran, Halcion, Tavor, Valium). Stoffe wie Zolpidem und Zopiclon wirken gleichartig, obwohl sie chemisch anders aufgebaut sind.

Antidementiva

Eine kausale Behandlung der Alzheimer Demenz ist bisher nicht möglich.

Aricept, Exelon, Reminyl wirken Acetylcholin-artig, um einen Acetylcholin-Mangel im Gehirn auszugleichen. Die Nebenwirkungen entsprechen denen von Acetylcholin.

Memantin (Axura/Ebixa) blockiert den NMDA-Rezeptor. Es ist auch bei schwerer Demenz zugelassen. Relativ gut verträglich.

Literatur-Auswahl

-  Janssen-Cilag: Fachinformationen zu Dipiperon, Haldol und Risperdal. 2010/2011
-  Lilly Deutschland: Fachinformation zu Zyprexa. 2010
-  Sacks, Oliver: Eine Anthropologin auf dem Mars. Reinbek 1997