

Vorsicht nicht nur bei Polymedikation

Management von Neben- und Wechselwirkungen einer Psychopharmakotherapie

Kaum eine Gruppe von Arzneimitteln wird hinsichtlich ihrer Anwendung so kontrovers diskutiert wie Psychopharmaka. Unstrittig ist jedoch auch, dass Psychopharmaka wirken und hinsichtlich ihrer Effektstärken vergleichbar sind mit internistischen oder allgemeinmedizinischen Pharmaka (1). Trotzdem rücken Psychopharmaka oftmals in den Fokus, weil sie allein oder in Wechselwirkung mit anderen Pharmaka mitunter erhebliche Nebenwirkungen erzeugen können. Das frühzeitige Erkennen und das Management von Arzneimittelnebenwirkungen spielen daher eine wichtige Rolle.

Ingrid Kling, Michael Paulzen

Die Verordnung von Psychopharmaka hat sich in den letzten Jahren verändert. So stiegen die «defined daily doses» (DDD), also definierte Tagesdosierungen, von Antidepressiva in den letzten 10 Jahren um mehr als 40 Prozent. Getragen wurde dieser Anstieg vor allem von einer weiteren Zunahme der Verordnung von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). Gleichzeitig stieg auch die Verordnung der atypischen Antipsychotika, die zunehmend auch ausserhalb der ursprünglichen Indikationen verordnet werden (2). Inwieweit steigende Verordnungszahlen durch die Indikationsausweitungen einzelner Stoffgruppen oder durch einen Trend zur Dauertherapie bedingt sind, ist Gegenstand der aktuellen Diskussion. Insbesondere rückte das Thema Absetzen von Psychopharmaka in den Fokus. So führt der Langzeitgebrauch von Psychopharmaka oft zu Polymedikation, womit sich das Risiko für pharmakodynamische und pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen erhöht. Unweigerlich steigt damit die Gefahr von Nebenwirkungen

(3). Als pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen bezeichnet man dabei solche Wechselwirkungen, die sich durch ähnliche Wirkeigenschaften ergeben. Pharmakokinetische Wechselwirkungen betreffen die wechselseitige Beeinflussung der Prozessierung eines Medikaments im Körper, die Phasen Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion eines Arzneistoffs.

Wirkung und Nebenwirkung einer Psychopharmakotherapie

Die physikochemischen Eigenschaften eines Pharmakons begründen Wirkung und Nebenwirkungen. SSRI binden mit hoher Affinität an den Serotoninwiederaufnahmetransporter, wodurch die antidepressive Wirkung entfaltet wird. Affinitäten zu anderen Rezeptoren, im Falle von Paroxetin beispielsweise zum muskarinergen Acetylcholinrezeptor, führen durch dessen Blockade zu anticholinergen Effekten wie Müdigkeit, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Verwirrtheit oder Verstopfung. Trizyklische Antidepressiva, die aufgrund ihrer Molekülstruktur ein hohes Bindungspotenzial zu sehr unterschiedlichen Rezeptoren und Transportern aufweisen, verfügen dadurch über ein sehr hohes Nebenwirkungspotenzial. Die Bindung an den α 1-Adrenozeptor kann zu Schwindel und orthostatischer Hypotonie führen, die Bindung an den Histamin-H1-Rezeptor wird für Gewichtszunahme und Müdigkeit verantwortlich gemacht.

Antipsychotika, also Psychopharmaka, die ihren primären Einsatz bei der Behandlung von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis haben, entfalten Wirkung und Nebenwirkung einerseits ebenfalls durch ihre individuellen physikochemischen Eigenschaften, andererseits durch ihre in den meisten Fällen blockierenden Wirkungen an dopaminergen D2/D3-Rezeptoren. Durch eine Blockade von Dopaminrezeptoren im mesolimbischen System unterdrücken Antipsychotika Positivsymptome wie Wahn, Halluzinationen oder Ich-Störungen. Die Blockade von Dopaminrezeptoren im nigrostriatalen System erzeugt extrapyramidalmotorische

MERKSÄTZE

- ▶ Der Langzeitgebrauch von Psychopharmaka führt oft zu Polymedikation mit einem höheren Risiko für Arzneimittelinteraktionen. Vermeidung von Nebenwirkungen bedeutet allem voran das Vermeiden von Polypharmazie.
- ▶ Kenntnis der Struktur von Medikamenten kann bei der Abschätzung von Nebenwirkungen sehr hilfreich sein.
- ▶ Eine Gewichtszunahme unter Psychopharmaka erfordert ein aktives Nebenwirkungsmanagement.
- ▶ Ein wichtiges Instrument zur Steuerung von Wirkung und Vermeidung von Nebenwirkung ist das Therapeutische Drug-Monitoring (TDM).

Kasuistik 1: nächtliche Verwirrtheit

Ein 65-jähriger Patient mit rezidivierender depressiver Störung ist stabil auf Amitriptylin (75 mg) eingestellt. Wegen nächtlichen Harn-drangs wird Oxybutynin (5 mg pro Tag) verordnet. Nach 1 Woche kommt es zu nächtlichen Verwirrheitszuständen. Was ist geschehen? Amitriptylin verfügt ebenso wie Oxybutynin über eine hohe anticholinerge Aktivität, sodass ein anticholinerges Delir durch die Addition von pharmakodynamisch ähnlichen Effekten entstand. Die Therapie besteht in der Dosisreduktion bzw. im Absetzen derjenigen Substanz, auf die am ehesten verzichtet werden kann.

Kasuistik 2: Fettgewebe speichert Psychopharmaka

Eine 57-jährige, adipöse Patientin (Body-Mass-Index [BMI]: 38,75 kg/m²) mit bilateraler Gigantomastie (ICD-10: N62.0) und langjährig bekannter Psychose (ICD-10: F20.0) unterzog sich einer Brustverkleinerungsoperation. Die Medikation bestand aus 325 mg Clozapin, 15 mg Aripiprazol, 40 mg Paroxetin und 100 mg Pirenzepin (unerwünschte Arzneimittelwirkung [UAW]: vermehrter Speichelfluss). Nach Mammareduktionseingriff (Entfernung von 6,45 kg Brustgewebe) verringerte sich der BMI auf 36,33 kg/m² (UAW: ausgeprägte Müdigkeit [neu], Konzentrationsstörungen [neu]). Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) von Clozapin: Anstieg der Wirkstoffkonzentration von 652 ng/ml auf 926 ng/ml (Referenzbereich: 350–600 ng/ml). Nach Dosisreduktion auf 250 mg pro Tag lag der Spiegel noch bei mehr als 1000 ng/ml. Die Erklärung scheint einfach: Durch die Entfernung von Fettgewebe reduzierte sich das Verteilungsvolumen erheblich und insbesondere um ein Gewebe, das eine hohe Speicherfunktion für lipophile, ZNS-gängige (ZNS: Zentralnervensystem) Pharmaka aufweist. Nach weitergehender Dosisreduktion verschwanden die unerwünschten Nebenwirkungen zusehends (7).

Nebenwirkungen wie Akathisie oder Parkinsonismus; im tuberoinfundibulären System kommt es zu einem Prolaktinpiegellanstieg mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen Galaktorrhoe, Amenorrhoe oder Libidostörungen. Schliesslich führt die Blockade dopaminerger Neurone im mesokortikalen System zu einer Verstärkung von Negativsymptomen wie Apathie, Affektverflachung oder zu einem zunehmenden sozialen Rückzug. Neben diesen durch die direkte Blockade dopaminerger Neurotransmission entstehenden Nebenwirkungen ist es die Bindung an andere Rezeptoren, die das Nebenwirkungsspektrum begründet. Während Antipsychotika aus der Gruppe der Butyrophenone wie Haloperidol relativ selektiv und beinahe ausschliesslich den Dopamin-D2-Rezeptor blockieren, blockiert beispielsweise Risperidon in hohem Ausmass den α 1-Adrenozeptor, was zu einer orthostatischen Hypotonie mit der Gefahr einer Sturzneigung insbesondere bei älteren Patienten führen kann. Zu den extrapyramidalmotorischen Störungen gehören auch Schluckstörungen, die wiederum die Gefahr von Aspirationspneumonien mit sich bringen können und daher insbesondere bei älteren Patienten gefürchtet sind.

Wertvolle Informationen zu Indikation, Dosierung, Neben- und Wechselwirkungen oder Gegenanzeigen bietet die jewei-

lige Fachinformation eines gewählten Präparats. Jedoch sind auch hierbei Aktualisierungen zu beachten. Vor dem europäischen Harmonisierungsprozess zu Haloperidol im Dezember 2017 wurde Haloperidol in der Indikation eines akuten und chronischen schizophrener Syndroms mit einer Startdosis von 5 bis 10 mg pro Tag, einer Gesamttagesdosis bis 30 mg und in extremen Ausnahmefällen mit einer Steigerung bis zu 100 mg empfohlen. Mittlerweile ist klar, dass deutlich geringere Dosierungen ausreichen (4). Nun werden Anfangsdosen ab 1 mg bis zu 2-mal täglich bis zu einer Tagesdosis von 10 mg (Tageshöchstdosis: 20 mg) empfohlen. Tagesdosen über 10 mg zeigten bei den meisten Patienten im Vergleich zu niedrigeren Dosen keine bessere Wirksamkeit, können jedoch zu einer erhöhten Inzidenz von extrapyramidalmotorischen Symptomen führen.

Trizyklische Substanzen, zu denen auch die beiden atypischen Antipsychotika Quetiapin und Olanzapin gehören, sind pharmakologisch «dreckige» Substanzen, die aufgrund ihrer mannigfaltigen Rezeptoraffinitäten ein sehr breites Spektrum an Nebenwirkungen erzeugen.

Bei der Kombination verschiedener Pharmaka, egal ob diese zum Beispiel im Rahmen einer Augmentationsstrategie zur Behandlung depressiver Störungen oder im Rahmen der Behandlung von Erkrankungen unterschiedlicher Fachbereiche (somatisch – psychiatrisch) erfolgt, kann es aufgrund unterschiedlicher pharmakodynamischer Eigenschaften sowohl hinsichtlich der intendierten Wirkung als auch hinsichtlich eventueller Nebenwirkungen zu einer Verstärkung, einer Abschwächung, einer Erweiterung oder einer Veränderung kommen. Die Kasuistik 1 zeigt die Effekte pharmakodynamischer Wechselwirkungen.

Spätestens seit Veröffentlichung des Rote-Hand-Briefs zu Escitalopram im Jahr 2011 ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Escitalopram mit anderen Arzneimitteln, die bekannterweise das QT-Intervall verlängern; gemäss den Vorgaben des Rote-Hand-Briefs ist die Kombination sogar kontraindiziert.

Therapeutisches Drug-Monitoring: Risikokontrolle und Therapieoptimierung

Ein Instrument zur Steuerung von Wirkung und Vermeidung von Nebenwirkung ist das therapeutische Drug-Monitoring (TDM). TDM bedeutet Dosisoptimierung durch Quantifizierung von Medikamentenkonzentrationen im Blut als Werkzeug einer individualisierten Psychopharmakotherapie (5). Die Aufgabe von TDM ist es, herauszufinden, ob für die Therapie eines Patienten eine individuell wahrscheinlich wirksame Dosis ausgewählt wurde, bei der mit therapeutischem Ansprechen gerechnet werden kann und das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen minimal ist.

Die angestrebten Wirkstoffkonzentrationen des Psychopharmakons im Blut basieren auf dem Konzept des therapeutischen Referenzbereichs. Man geht davon aus, dass es für therapeutische und toxische Wirkungen jeweils eine minimal effektive Konzentration gibt. Der Bereich zwischen beiden Konzentrationen wird als therapeutischer Referenzbereich einer Substanz definiert.

Dosis, Konzentration und Effekt spielen eine entscheidende Rolle auf dem Weg von empirischen hin zu massgeschneiderten Dosierungsstrategien. Hierbei kann das Management von

Nebenwirkungen manchmal ganz einfach sein, wie Kasuistik 2 zeigt.

Schliesslich erfordert die oftmals zu beobachtende Gewichtszunahme ein aktives Nebenwirkungsmanagement. Hier gilt es, frühzeitig durch intensives Monitoring metabolischer Veränderungen gegenzusteuern. Als Anhaltspunkt für eine signifikante Gewichtszunahme gilt beispielsweise eine Erhöhung von mehr als 7 Prozent des Körpergewichts unter Antipsychotikatherapie, also etwa 5 kg bei einem Ausgangsgewicht von 75 kg beziehungsweise bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 30 kg/m² als diagnostischer Hinweis auf das Vorliegen einer Adipositas.

Wichtig sind hier vor allem diätetische Massnahmen und allgemeine Massnahmen zur Gewichtsreduktion wie körperliche Aktivität, Sportprogramme oder Verhaltensmodifikationen (6). Der Prävention durch Auswahl des geeigneten Antidepressivums oder Antipsychotikums und regelmässigen Gewichtskontrollen kommt eine besondere Bedeutung zu. Verhaltenstherapeutisch orientierte Massnahmen sind sowohl zur Prävention als auch zur Therapie von Gewichtszunahmen unter Psychopharmaka geeignet. Bei nicht akzeptablen Gewichtszunahmen, die sich unter Dosisoptimierung, diätetischen sowie verhaltensorientierten Massnahmen nicht zurückbilden, muss eine Umstellung auf ein Psychopharmakon mit geringerem Risiko für Gewichtszunahmen oder eine medikamentöse Begleittherapie erwogen werden. Die verfügbaren medikamentösen Begleittherapien sind jedoch wahrscheinlich nicht in der Lage, grössere Gewichtszunahmen komplett umzukehren. Die von der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration) zugelassenen Substanzen zur Gewichtsreduktion wie die Kombinationspräparate aus Phentermin/Topiramaten, Naltrexon/Bupropion sowie die beiden Einzelsubstanzen Liraglutid und Orlistat erreichen im Vergleich mit Placebo zwar Gewichtsreduktionen, diese liegen aber allesamt unter 10 Prozent des Ausgangsniveaus (8, 9).

Sexuelle Funktionsstörungen können sowohl im Rahmen bestehender psychischer Erkrankungen auftreten als auch die direkte Folge des Einsatzes von Psychopharmaka sein. Durch Antidepressiva induzierte sexuelle Funktionsstörungen sind sehr häufig (50% der Fälle) und gehen mit Einschränkungen von Lebensqualität, Selbstwertgefühl, Stimmung und Beziehungsqualität einher (10). Es hat sich ein abgestuftes Vorgehen etabliert, das sich im Spektrum zwischen Beratung und Abwarten, Dosisreduktion beziehungsweise Umstellung bis hin zur Gabe eines Pharmakons zur Neutralisierung oder Behandlung der pharmakogenen sexuellen Funktionsstörung bewegt.

Sexuelle Funktionsstörungen unter Antipsychotika sind ebenfalls sehr häufig. Verantwortlich hierfür ist vor allem deren direkte Dopamin-D2-antagonistisch vermittelte Prolaktinerhöhung. Auch hier hat sich ein gestuftes Vorgehen mit eingehender Beratung und Abwarten und einem Versuch der Dosisreduktion bis hin zu einer Umstellung auf ein Antipsychotikum mit einer geringeren Gefahr einer Prolaktinspiegel-erhöhung als sinnvoll erwiesen (10).

Zusammenfassung

Ein aktives Nebenwirkungsmanagement richtet sich nach den zu erwartenden Nebenwirkungen wie QTc-Prolongation, Gewichtszunahme, extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, anticholinergen Wirkungen oder sexuellen Funktionsstörungen. Daneben gibt es eine Reihe kardiometabolischer Nebenwirkungen einer Psychopharmakotherapie zu beachten wie Gewichtszunahme, Dyslipidämie (Hypertriglyzeridämie oder Hypercholesterinämie), Diabetes mellitus, Insulinresistenz oder Blutdruckveränderungen. Gefordert sind hier ein wachsames Auge und der intensive Austausch zwischen Psychiatern, Hausärzten und anderen Fachdisziplinen. ▲

Dr. Ingrid Kling

PD Dr. Michael Paulzen

Alexianer Krankenhaus Aachen

D-52062 Aachen

Interessenlage: Dr. Paulzen erhielt im Jahr 2021/2022 Honorare für Vorträge und Beratungsleistungen von Lundbeck, Neuraxpharm, Janssen Cilag und Otsuka. Ein Interessenkonflikt bezüglich des Beitrags besteht nicht. Frau Dr. Kling deklariert keinen Interessenkonflikt.

Dieser Artikel erschien erstmals in «doctors today» 8/22. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren.

Literatur:

1. Leucht S et al.: Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry*. 2012;200(2):97-106.
2. Lohse MJ: Psychopharmaka. In: Schwabe U, Ludwig WD (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer, Berlin Heidelberg, 2020; S. 781-814.
3. Schurig AM et al.: Adverse drug reactions (ADR) and emergencies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(15):251-258.
4. Ulrich S et al.: Therapeutic window of serum haloperidol concentration in acute schizophrenia and schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(5):163-169.
5. Hiemke C et al.: Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62.
6. Müller MJ, Benkert O: Medikamente zur Behandlung von sexuellen Funktionsstörungen. In: Benkert O, Hippus H (Hrsg) *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer, Berlin Heidelberg, 2021; S. 707-737.
7. Schoretsanitis GA et al.: Clinically relevant changes in clozapine serum concentrations after breast reduction surgery. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51(10):1059-1060.
8. Martene WK et al.: Strategies to counter antipsychotic-associated weight gain in patients with schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(12):1149-1160.
9. Cernea S et al.: Pharmacological Management of Glucose Dysregulation in Patients Treated with Second-Generation Antipsychotics. *Drugs* 2020;80(17):1763-1781.
10. Müller MJ, Benkert O: Antipsychotika. In: Benkert O, Hippus H (Hrsg) *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer, Berlin Heidelberg, 2021; S. 255-449.
11. Aboraya A et al.: Hyperprolactinemia associated with risperidone: a case report and review of literature. *Psychiatry (Edmont)*. 2004;1(3):29-31.
12. Carey B, Gebeloff R: Many People Taking Antidepressants Discover They Cannot Quit. 2021, <https://www.nytimes.com/2018/04/07/health/antidepressants-withdrawal-prozac-cymbalta.html>.