H.-B. Rothenhäusler[1]

Univ.Doz.DDr. H.-B. Rothenhäusler
Leiter der Ambulanz und des Konsiliardienstes
Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin
Univ. Klinik für Psychiatrie der Medizinischen Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 31A
Tel.: 0316 / 385 - 86217

Pharmakotherapie der Begleitdepression

Die biopsychosoziale Perspektive der Behandlung komorbider psychischer Störungen von körperlich Erkrankten*

Depressive Störungen gehören bei Allgemeinkrankenhauspatienten zu den häufigsten psychischen Störungen. Sie haben oft negative Auswirkungen auf die Prognose und die Behandlung körperlicher Erkrankungen. Selbst für den routinierten und erfahrenen Arzt stellt die antidepressive Pharmakotherapie depressiver Patienten mit somatischen Krankheiten oftmals eine besondere Herausforderung dar. In diesem Kontext gilt es in der Regel, unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Komedikation mit anderen Pharmaka – wie zum Beispiel den Wirkverlust eines zuvor in stabilen Erhaltungsdosen verabreichten Medikaments oder ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Arzneimittelnebenwirkungen – zu vermeiden.

Im Rahmen des Symposiums „Diagnostik, Pharmako- und Psychotherapie bei komorbiden psychischen Störungen von körperlich Erkrankten" auf dem Kongress der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2009 fokussierte der Grazer Vortrag eine biopsychosoziale Perspektive zu psychopharmakotherapeutischen Ansätzen bei depressiven Patienten mit körperlichen Erkrankungen.

Interaktionen von Depressionen und körperlichen Erkrankungen

Neuesten epidemiologischen Studien aus Europa zufolge gehören die unipolaren affektiven Störungen neben den Angststörungen und der Substanzabhängigkeit zu den häufigsten psychischen Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Hiernach liegt die durchschnittliche Punktprävalenz unipolarer depressiver Episoden bei Erwachsenen in der Allgemeinbevölkerung immerhin bei etwa sechs Prozent (Jacobi et al., 2004). Bei Patienten in der allgemeinmedizinischen Praxis beträgt sie sogar ca. zehn Prozent (Wittchen & Pittrow, 2002). Tatsächlich treten klinisch relevante Depressionen bei einer ganzen Reihe von definierten somatischen Krankheiten in deutlich höherer Prävalenz auf (Rothenhäusler & Kapfhammer, 2003). So leiden beispielsweise 16 bis 23 Prozent aller Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gleichzeitig an einer Major-Depression, wobei sich die Punktprävalenz für depressive Störungen auf über 40 Prozent erhöht, wenn die Diagnose einer leichten depressiven Störung (Minor-Depression) mit berücksichtigt wird. Handelt es sich um Untersuchungen an Allgemeinkrankenhauspatienten mit Erkrankungen, die endokrine Regulationssysteme oder das Zentralnervensystem direkt betreffen, liegen die Prävalenzzahlen für eine Major-Depression noch höher (z. B. Major-Depression bei 83 Prozent der Patienten mit Cushing-Syndrom, depressive Störungen bei 40 Prozent der Patienten mit Morbus Parkinson, klinisch relevante Begleitdepressionen bei 30 Prozent der Epilepsiepatienten).

> 16 bis 23 Prozent aller Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen leiden gleichzeitig an einer Major-Depression.

Die konsiliarpsychiatrische Perspektive

In der medizinischen Versorgungssituation werden Symptome des vielgestaltigen depressiven Syndroms oftmals nicht erkannt respektive nicht suffizient behandelt (Arolt et al., 1995). Diese unzureichende Beachtung behandlungsbedürftiger Begleitdepressionen bei Patienten auf inneren und chirurgischen Abteilungen spiegelt sich nicht zuletzt in den durchschnittlichen Überweisungsquoten von maximal nur drei Prozent an die konsiliarpsychiatrischen Dienste in Deutschland und Österreich wider (Rothenhäusler et al., 2001; Rothenhäusler, et al., 2008). Andererseits ist die Begleitdepression keines-

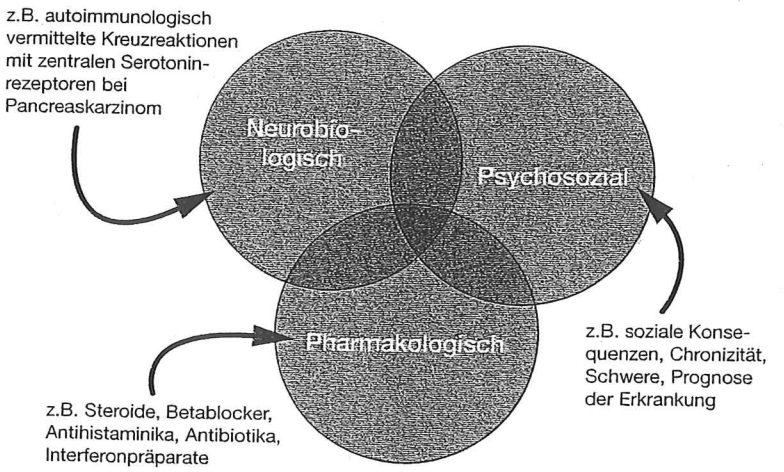
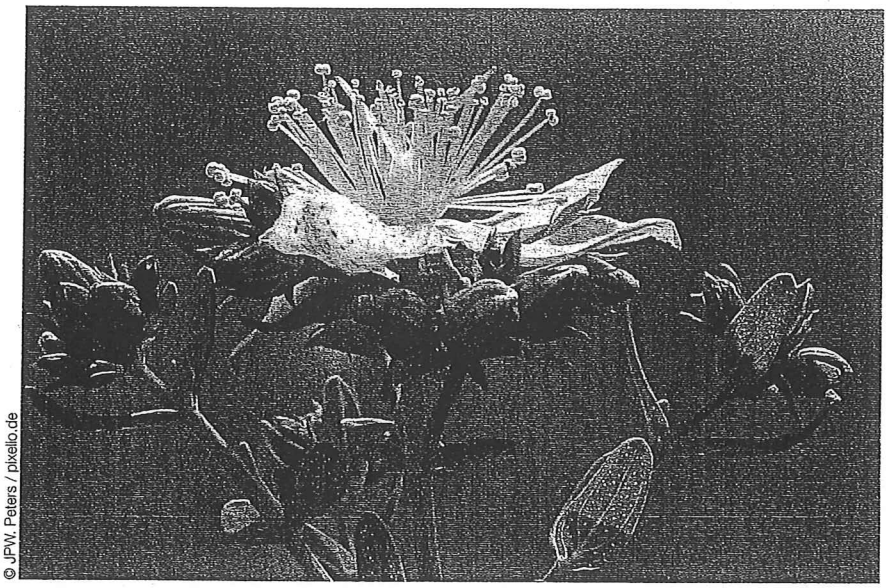


Abb. 1: Depression bei körperlichen Erkrankungen – komplexes Bedingungsgefüge aus neurobiologischen, pharmakologischen und psychosozialen Faktoren (Rothenhäusler, 2005)

[1] Leiter der Ambulanz und des psychiatrischen Konsiliardienstes der Universitätsklinik für Psychiatrie an der Medizinischen Universität Graz

* Überarbeitete Fassung eines Vortrages, der im Rahmen des Symposiums „Diagnostik, Pharmako- und Psychotherapie bei komorbiden psychischen Störungen von körperlich Erkrankten" am 25. 11. 2009 auf dem Kongress der deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN 2009) in Berlin gehalten wurde.

© Springer-Verlag

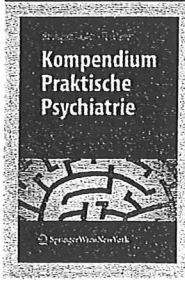


© JPW. Peters / pixelio.de

Johanniskraut gilt als CYP3A4-Induktor und sollte bei depressiven Patienten mit schwerwiegenden somatischen Erkrankungen nicht appliziert werden.

wegs einer trivialen Natur. Beispielsweise konnte in neueren epidemiologischen Studien überzeugend nachgewiesen werden, dass die klinische Diagnose einer Depression bei Patienten mit bereits komorbiden kardiovaskulären Erkrankungen einen unabhängigen, prognostisch negativen Faktor darstellt, der das kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko signifikant erhöht (Frasure-Smith & Lesperance, 2003). In einer konsiliarpsychiatrischen Perspektive besteht folglich die Notwendigkeit einer ausreichenden und sicheren Behandlung der depressiven Symptomatologie bei Patienten mit somatischen Krankheiten. Vor dem Hintergrund biopsychosozialer Verständnisansätze und moderner neurobiologischer Erkenntnisse bei Depressionen dominieren heute multidimensionale Behandlungsstrategien, während früher klassifikatorische Modelle, die auf der Dichotomie „somatogen *versus* psychogen" beruhten, die Wahl der Therapieverfahren (biologisch *versus* psychologisch) in der Depressionsbehandlung im Wesentlichen beeinflussten (Rothenhäusler, 2005).

Buchtipp



Rothenhäusler, H.-B.; Täschner, K.-L.
569 Seiten, 139 Tabellen,
€ 34,95
Springer WienNewYork
2007
ISBN: 9783211486412

Depressionen bei körperlichen Erkrankungen sind nicht nur als Reaktion auf die Situation der Erkrankung und vor dem Hintergrund von Chronizität, Schwere und Prognose der somatischen Krankheit zu verstehen, sondern in ein komplexes Bedingungsgefüge aus neurobiologischen, pharmakologischen und psychosozialen Faktoren eingebettet *(Abb. 1)*. In diesem Kontext sind pathophysiologische Grundbedingungen der einzelnen somatischen Erkrankungen zu berücksichtigen, die von Relevanz für die Entwicklung bedeutsamer depressiver Symptome bei den unterschiedlichen Patientengruppen sein können.

Beispielsweise werden als Entstehungsbedingungen für sekundäre Depressionen bei Epilepsien neben psychosozialen Reaktionsbildungen vor dem Hintergrund berufsspezifischer Limitationen und sozialer Ausgrenzungen neurobiologische Gründe (z. B. Lateralisation und frontale Dysfunktion) und negative psychotrope Effekte diverser Antiepileptika (z. B. Barbiturate) diskutiert; bei Morbus Parkinson sollen für das erhöhte Auftreten von psychischen Störungen mit vorrangig depressiven Merkmalen morphologische Alterationen des serotonergen Raphe-Kerns im Hirnstamm ursächlich sein.

Auch sind in den letzten Jahren eindrucksvolle Studien zur Pathophysiologie der Interaktion zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen vorgelegt worden (z. B. erhöhte proinflammatorische Zytokinfreisetzung, was arteriosklerotische Veränderungen fördert; Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit konsekutiver Insulinresistenz, viszeraler Adipositas und Hyperlipidämie; gesteigerte sympathische und reduzierte kardiovagale Modulation mit der Folge einer erhöhten Herzfrequenz und reduzierten Herzratenvariabilität) (Rothenhäusler & Kapfhammer, 2005).

Grazer Behandlungsprinzipien für die Psychopharmakotherapie

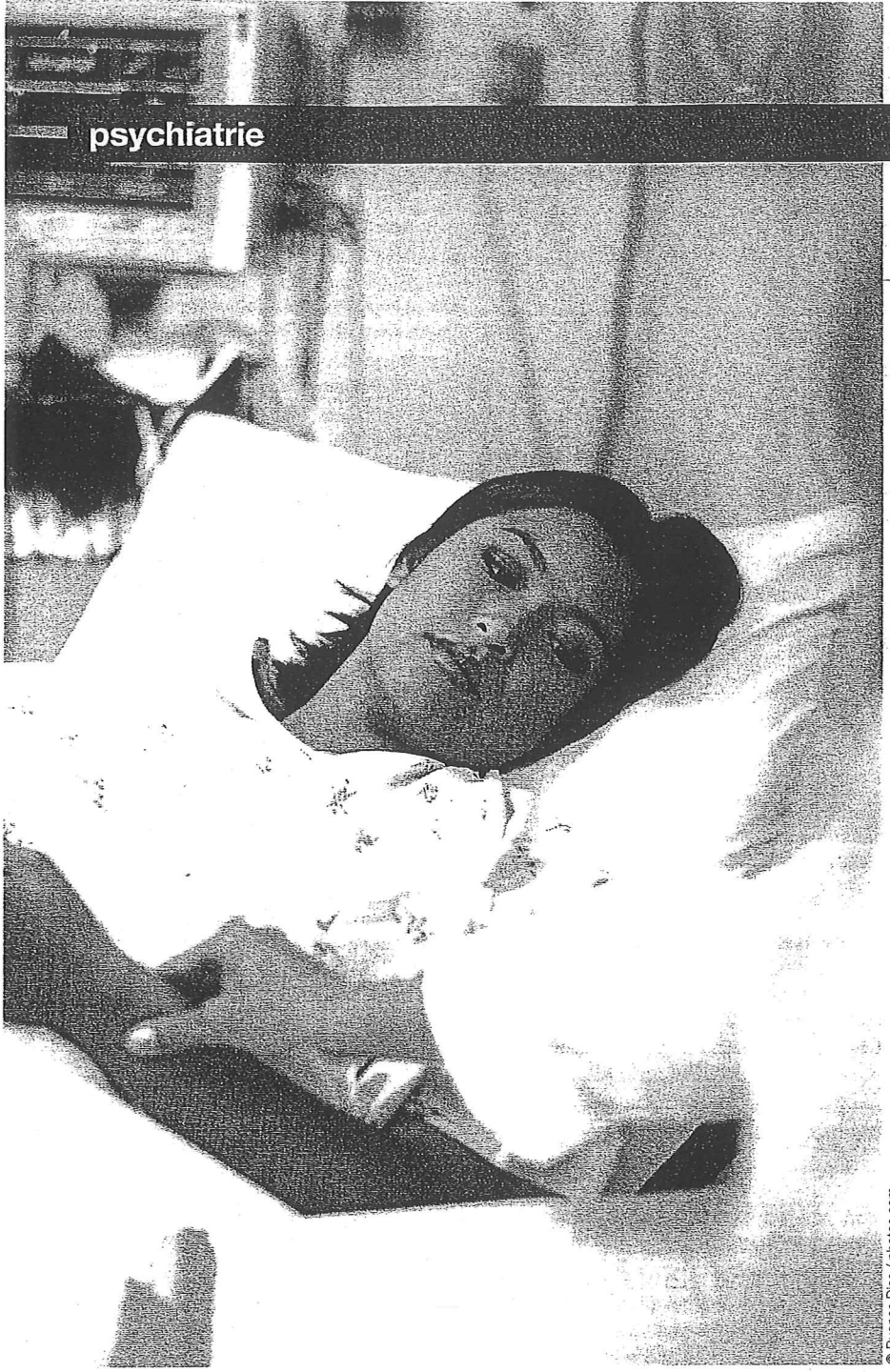
Spezifische konsiliarpsychiatrische Therapieempfehlungen bei Allgemeinkrankenhauspatienten mit depressiver Komorbidität umfassen psychologische und biologische Ansätze. Die Antidepressivatherapie ist hierbei nicht im Widerspruch zu einer psychotherapeutischen Führung des Patienten im konsiliarpsychiatrischen Setting zu sehen, sondern stützt sich vielmehr auf diese.

Um ein geeignetes Antidepressivum auswählen zu können, reicht bei körperlich gesunden, depressiven Patienten in der Regel die sorgfältige Beachtung folgender Kriterien aus (Rothenhäusler & Täschner, 2007):

- Alter (z. B. „start low, go slow"-Prinzip wegen Verminderung der Eliminationsleistung der Nieren, Abnahme der Biotransformation in der Leber, veränderte Rezeptorempfindlichkeit)
- früheres Ansprechen auf ein Antidepressivum
- aktuelles klinisches Bild (etwa agitiert-depressiv *versus* gehemmt-depressiv)
- Nebenwirkungsprofil der verschiedenen Antidepressiva (z. B. Beziehung zwischen dem pharmakodynamischen Wirkungsprofil und den nicht erwünschten Wirkungen).

Bei Allgemeinkrankenhauspatienten mit Begleitdepression hingegen müssen zusätzliche Einflussfaktoren wie Art und Schweregrad der somatischen Erkrankung sowie internistische / neurologische Komedikation in Erwägung gezogen werden. Denn der per se günstige Einfluss einer wirksamen psychopharmakotherapeuti-

Im Vergleich zu den Antidepressiva der ersten und zweiten Generation zeigen die neueren Antidepressiva geringere Toxizität und günstigere Nebenwirkungsprofile.



© Buenos Dias / photos.com

In der medizinischen Versorgungssituation werden Symptome des vielgestaltigen depressiven Syndroms oft nicht erkannt und daher auch nicht ausreichend behandelt.

schen Behandlung der sekundären Depression auf Verlauf und Ausgang der körperlichen Erkrankung kann durch folgende Faktoren zunichte gemacht werden (Rothenhäusler, 2006):

- unerwünschte wechselseitige Interaktionen zwischen definierter körperlicher Krankheit und Antidepressivum (z. B. stark erniedrigte Clearance für eine Reihe von Antidepressiva bei Niereninsuffizienz, unterschiedliches prokonvulsives Risiko von Antidepressiva)
- unerwünschte, klinisch bedeutsame Arzneimittelinteraktionen zwischen Antidepressivum und Internistika/Neurologika

Antidepressiva können unter Berücksichtigung ihrer zeitlichen Entwicklung eingeteilt werden in:

- Klassische Antidepressiva oder Antidepressiva der ersten Generation [nichtselektive, irreversible Hemmstoffe der Monoaminoxidase (MAO – Inhibitoren, MAOI) (z. B. Tranylcypromin); trizyklische Antidepressiva (TZA) (z. B. Imipramin, Amitriptylin, Desipramin)]
- Antidepressiva der zweiten Generation [modifizierte trizyklische (z. B. Amitriptylinoxid) und tetrazyklische Antidepressiva (Mianserin, Maprotilin)]
- Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) (Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Citalopram, Sertralin, Escitalopram)
- Selektive reversible Hemmstoffe der Monoaminooxidase-A (RIMA) (Moclobemid)
- Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus [Noradrenalin- und Serotoninspezifisches Antidepressivum (NaSSA) (Mirtazapin); duales Serotonerges Antidepressivum (DSA) (Trazodon); Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) (Venlafaxin, Milnacipran, Duloxetin); dual wirksamer Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitor (NDRI) (Bupropion)]
- Selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (NARI) (Reboxetin)

Antidepressiva im Vergleich

Verglichen mit den Antidepressiva der ersten und zweiten Generation zeigen die neueren Antidepressiva geringere Toxizität und günstigere Nebenwirkungsprofile. Die Notwendigkeit diätetischer Maßnahmen schränkt die Anwendung von MAOI stark ein. Bei vorliegender Inhibition der MAO-A und MAO-B gelangt nämlich Tyramin in den Kreislauf und führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen mit konsekutivem Anstieg des Blutdrucks. Letale Komplikationen wurden im Zusammenhang mit hypertonen Blutdruckkrisen berichtet. Folglich müssen tyraminhaltige Nahrungsmittel wie zum Beispiel Sauerkraut, Sojaprodukte, gealtertes Fleisch, reifer Käse, Fischhalbkonserven, Saubohnen, Salami, fermentierte Würste, getrocknete Früchte, schwere Rot- und Süßweine und saure Sahne vermieden werden.

Die Gefahr eines zentralen Serotoninsyndroms besteht bei Kombinationsbehandlungen aus MAOI und SSRI, Clomipramin, Venlafaxin und sympathomimetischen Substanzen (z. B. freiverkäufliche Erkältungsmittel, verschiedene Medikamente aus dem anästhesiologischen Bereich, Migränemittel). Im Gegensatz zu den TZA verursachen neuere Antidepressiva keine oder kaum anticholinerge Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Obstipation, delirogene Potenz, Probleme bei Prostatahypertrophie und Glaukom), keine oder deutlich geringgradiger orthostatische Hypotension und keine chinidinähnlichen Effekte (QTc-Zeit-Verlängerung). Gerade die Klasse-Ia-Antiarrhythmika-ähnlichen Wirkungen von TZA begründen aus heutiger Sicht eine relative Kontraindikation für TZA bei kardiovaskulär erkrankten Patienten mit Begleitdepression. Bei den MAOI und neueren Antidepressiva (mit Ausnahme von Bupropion) ist das Risiko für epileptische Anfälle in therapeutischen Dosen relativ gering, verglichen mit TZA und tetrazyklischen Antidepressiva.

TZA und Antidepressiva der zweiten Generation führen zu Appetit- und Gewichtszunahme, während neuere Antide-

© Springer-Verlag

pressiva (mit Ausnahme von Mirtazapin) diesbezüglich als weitestgehend unproblematisch eingeschätzt werden können. Bei Trazodon, Bupropion und Mirtazapin treten keine SSRI-typischen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Kopfschmerz, verminderte Libido und erektile Dysfunktion auf. SNRI zeigen in niedrigen Dosisbereichen SSRI-ähnliche Nebenwirkungen. Reboxetin verursacht häufig Schlaflosigkeit, Schwitzen und Schwindel.

Zahlreichen klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen liegt ein pharmakokinetischer Mechanismus zugrunde (Rothenhäusler et al., 2007). Dabei wird die Konzentration eines Arzneimittels durch Absorption, Verteilung (z. B. Verdrängung eines Antidepressivums aus der Eiweißbindung), Metabolismus (Phase-I- und Phase-II-Enzyme) und Exkretion beeinflusst. Da sich die wichtigsten Enzyme für den Arzneistoffmetabolismus als substratspezifische Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP) identifizieren lassen, sind für die Prävention von unerwünschten und klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen Kenntnisse über wichtige CYP-Substrate, -Inhibitoren und -Induktoren wesentlich. So können starke *CYP3A4-Inhibitoren* wie Nefazodon, Ciprofloxacin, Ketoconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Grapefruit, Indinavir und Ritonavir einen Anstieg der Konzentrationen von Amiodaron, Halofantrin und Terfenadin bedingen, was sich im vermehrten Auftreten von fatalen Erregungsleitungsstörungen am Herzen äußern kann. Bei der Verschreibung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (*außer* von Fluvastatin und Pravastatin) muss beachtet werden, dass bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren potenziell lebensbedrohliche Rhabdomyolysen ausgelöst werden können. *CYP3A4-Induktoren* wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut können die Konzentration von Tacrolimus (FK506) senken, was Wirkungsverlust zur Folge haben kann und das Risiko einer Transplantatabstoßung massiv erhöht.

In *Tabelle 1* sind einige Internistika / Neurologika als Cytochrom-P450-Substrate aufgelistet, die für eine moderne Antidepressivatherapie in der konsiliarpsychiatrischen Routineversorgung bedeutsam sind. In diesem Kontext ist auch darauf hinzuweisen, dass für die beiden CYP-Isoenzyme CYP2D6 und CYP2C19 genetische Polymorphismen vorliegen können, die einen vollständigen Aktivitätsverlust (poor metaboliser), eine verminderte (intermediate metaboliser), eine gesteigerte (extensive metaboliser) oder eine übersteigerte (ultrarapid metaboliser) Aktivität dieser Isoenzyme zur Folge haben.

Die Antidepressivatherapie ist nicht im Widerspruch zu einer psychotherapeutischen Führung des Patienten im konsiliarpsychiatrischen Setting zu sehen, sondern stützt sich vielmehr auf diese.

Etwa acht bis zehn Prozent der kaukasischen Bevölkerung besitzen nur eine geringe bis keine Aktivität von CYP2D6, während von der schwarzen Bevölkerung nur etwa vier Prozent von einem CYP2D6-Defekt betroffen sind. Etwa drei Prozent der Weißen und immerhin ca. 20 Prozent der Orientalen weisen einen CYP2C19-Poor-Metaboliser-Status auf. Die pharmakogenetische Diagnostik von CYP2D6- und CYP2C19-Polymorphismen kann im Einzelfall im Sinne der Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zur Therapieoptimierung beitragen.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über das Inhibitonspotenzial der *neueren Antidepressiva* auf das Cytochrom-P450-Enzymsystem der Leber. TZA sind mit großer Wahrscheinlichkeit nicht in der Lage, CYP-Isoenzyme zu induzieren oder zu hemmen. Andererseits sind die tertiären Amine der TZA (z. B. Imipramin) in erster Linie Substrate von CYP3A4, und die sekundären Amine der TZA (z. B. Nortriptylin, Desipramin) im Wesentlichen von CYP2D6. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren (etwa Ketoconazol, Nefazodon, Ciprofloxazin, Ritonavir), respektive CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Paroxetin, Chinidin, Cimetidin, Ritonavir, Fluoxetin), können angesichts der geringen therapeutischen Breite von TZA ernst zu nehmende vegetative Begleiterscheinungen und kardiotoxische Effekte auftreten.

Die neueren Antidepressiva Milnacipran, Venlafaxin, Escitalopram, Citalopram, Mirtazapin, Reboxetin und Sertralin verfügen über keine oder allenfalls minimale bis schwache Inhibition einzelner CYP-Isoenzyme. Hingegen wirkt Nefazodon stark hemmend auf CYP3A4, Paroxetin auf CYP2D6, Fluvoxamin auf CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 und Fluoxetin beziehungsweise Norfluoxetin auf CYP2D6. Fluoxetin ist überdies zusammen mit sei-

TABELLE 1
Internistika / Neurologika als Cytochrom-P-450 (CYP) Substrate, die für eine moderne Antidepressivatherapie in der konsiliarpsychiatrischen Routineversorgung relevant sind (Adaptiert nach Rothenhäusler, 2006a; Rothenhäusler, 2009)

Betroffene CYP	Substrat
CYP1A2	*R*-Warfarin (Antikoagulanzien); **Theophyllin** (Bronchodilatator); Pentoxifyllin (durchblutungsförderndes Mittel); Flutamid (Antiandrogen); Grepafloxacin (Gyrasehemmer); Ondansetron* (Antiemetikum); Propranolol* (Betarezeptorenblocker); Carbamazepin* (Antikonvulsivum)
CYP2C9	***S*-Warfarin, R-/*S*-Acenocoumarol, R-/*S*-Phenprocoumon** (Antikoagulanzien); Tolbutamid, Glipizid **(orale Antidiabetika)**; Losartan, Valsartan **(Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)**; Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam **(Non-Steroidale Antirheumatika)**; Phenytoin*, Carbamazepin* (Antikonvulsiva); Fluvastatin
CYP2C19 *polymorph*	**Barbiturate**; Lansoprazol*, Omeprazol*, Pantoprazol*, Rabeprazol* **(Protonenpumpenblocker)**; Proguanil (Antimalariamittel); Propranolol* (Betarezeptorenblocker); Phenytoin* (Antikonvulsivum)
CYP2D6 *polymorph*	**Opioidanalgetika**; Flecainid, Mexiletin, Propafenon **(Antiarrhythmika)**; Ondansetron* (Antiemetikum); Propranolol* und andere **Betarezeptorenblocker**
CYP3A4	Ciclosporin A, Tacrolimus **(Immunsuppressiva)**; Steroide; **HMG-CoA-Reduktase-Hemmer** (ausser Pravastatin**, Fluvastatin); **Makrolide; HIV-Protease-Hemmer; Calciumantagonisten; Azol-Antimykotika**; Alprazolam, Midazolam, Triazolam (Benzodiazepine); Astemizol, Loratadin; Terfenadin **(Antihistaminika)**; Carbamazepin* (Antikonvulsivum); Ondansetron* (Antiemetikum); Lansoprazol*, Omeprazol*, Pantoprazol*, Rabeprazol* (Protonenpumpenblocker); **Amiodaron, Lidocain, Chinidin** (Antiarrhythmika); Ciprofloxacin (Gyrasehemmer); Chloroquin, **Halofantrin**, Primaquin (Antimalariamittel)

* Substrate von mehreren CYP-Isoenzymen; ** nicht-CYP450-abhängige Metabolisierung

© Springer-Verlag

TABELLE 2
Inhibitionspotential der neueren Antidepressiva auf die verschiedenen Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP) (adaptiert nach Rothenhäusler, 2006a; Rothenhäusler, 2009)

Antidepressivum	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
[1] Fluoxetin	0	++	++	+++	+
Norfluoxetin	0	++	++	+++	++
[1] Citalopram/Escitalopram	0	0	0	0	0
Monodesmethylcitalopram	0	0	0	+	0
[1] Sertralin	0	+	0	+	+
Desmethylsertralin	0	+	0	+	+
[1] Paroxetin	0	+	+	+++	+
[1] Fluvoxamin	+++	+++	+++	+	++
[2] Nefazodon	0	0	0	0	+++
Triazoledion	0	0	0	0	+
Hydroxynefazodon	0	0	0	0	+++
[3] Venlafaxin	0	0	0	+	+
O-Desmethylvenlafaxin	0	0	0	0	0
[4] Mirtazapin	0	0	0	+	+
[5] Reboxetin	0	0	0	+	+
[3] Milnacipran	0	0	0	0	0
[3] Duloxetin	0	0	0	+	0
[6] Bupropion	0	0	0	++	0

+++ starke, ++ mäßige, + schwache Inhibition; 0 minimale oder keine Inhibition
[1] Selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren („SSRI"), [2] duales serotonerges Antidepressivum („DSA") (Nefazodon wurde 2003 von der Herstellerfirma in allen europäischen Ländern zurückgezogen, in den USA ist es weiterhin auf dem Markt), [3] Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitoren („SNRI"), [4] Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum („NaSSA"), [5] Selektiver Noradrenalinrückaufnahmehemmer („NARI"), [6] dual wirksamer Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitor (NDRI).

nem aktiven Metaboliten Norfluoxetin durch eine sehr lange Halbwertszeit von bis zu 15 Tagen charakterisiert. Ferner verfügt Norfluoxetin per se immerhin über ein unter Umständen klinisch relevantes Inhibitionspotenzial in Bezug auf CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4. CYP3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind beispielsweise Antihistaminika, Antiarrhythmika und Antimalariamittel. Johanniskraut, das als CYP3A4-Induktor gilt, sollte bei depressiven Patienten mit schwerwiegenden somatischen Erkrankungen nicht appliziert werden. Diese Patienten erhalten oftmals Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Calciumantagonisten, Immunsuppressiva, HIV-Protease-Hemmer), deren metabolische Clearance durch Johanniskraut signifikant erhöht werden kann. Wirkungsverlust ist die Folge, falls das lebenswichtige Präparat nicht dosisangepasst wird.

In den letzten Jahren sind eine Reihe von klinisch-empirischen Untersuchungen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antidepressiva bei definierten somatischen Krankheiten durchgeführt worden. Sie haben zu einem wesentlichen Erkenntnisgewinn im Hinblick auf eine moderne Antidepressivatherapie depressiver Störungen bei Allgemeinkrankenhauspatienten beigetragen (z. B. SADHART [Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial]-Studie (Glassman et al., 2002)). Die Ergebnisse dieser Studien sollten in die Entscheidungsfindung des Konsiliarpsychiaters zur Wahl eines geeigneten Antidepressivums bei körperlich Kranken mit Begleitdepression mit einfließen.

Da sich die wichtigsten Enzyme für den Arzneistoffmetabolismus als substratspezifische Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP) identifizieren lassen, sind für die Prävention von unerwünschten und klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen Kenntnisse über wichtige CYP-Substrate, -Inhibitoren und -Induktoren wesentlich.

Unsere Grazer Behandlungsprinzipien für eine moderne Antidepressivatherapie in der konsiliarpsychiatrischen Routineversorgung werden nachfolgend exemplarisch anhand der häufig mit Depressionen assoziierten Epilepsien erörtert.

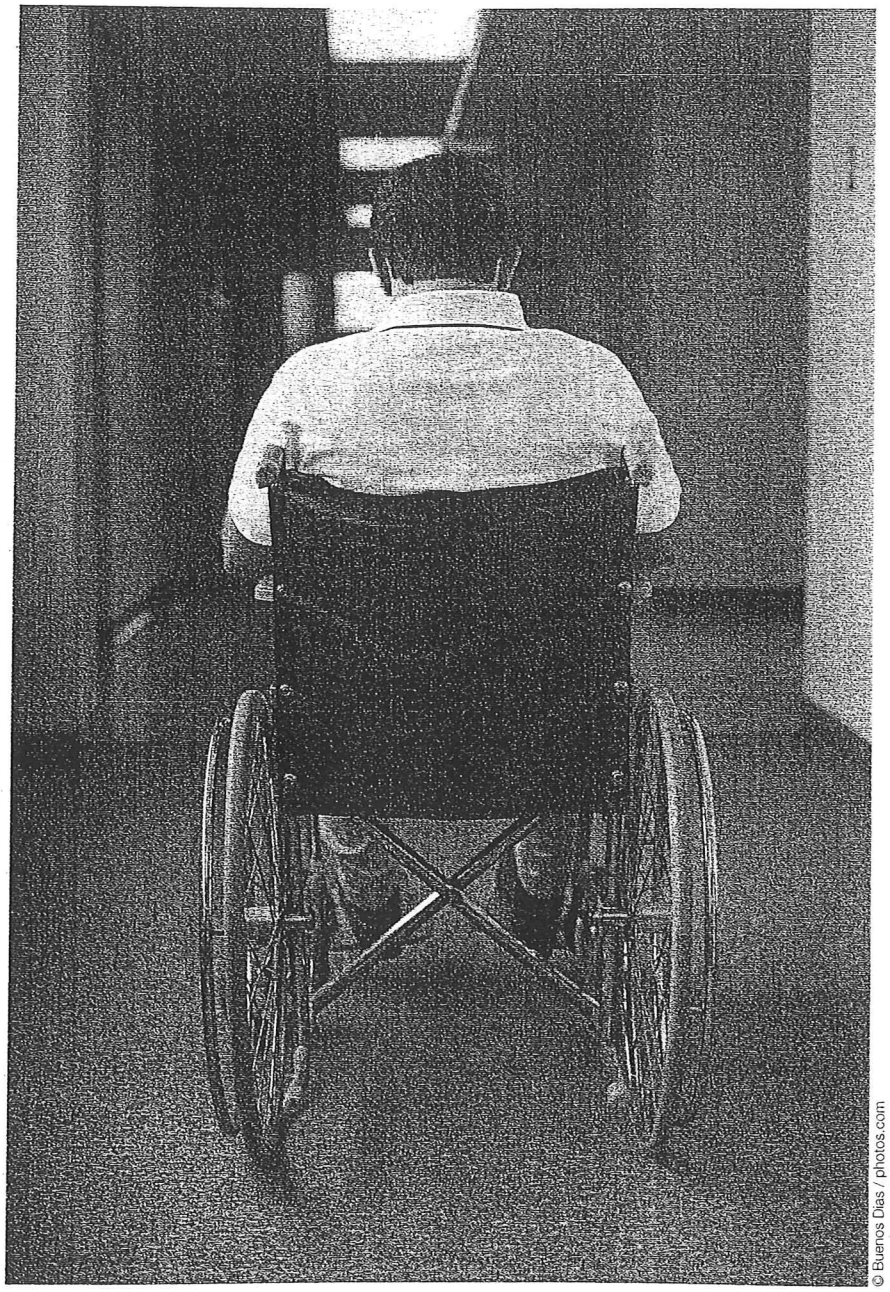
Antidepressive pharmakologische Therapie bei Epilepsie

Bei der Behandlung depressiver Störungen bei Epilepsiepatienten sind zum einen die unterschiedlichen prokonvulsiven Eigenschaften der Antidepressiva, zum anderen deren pharmakokinetische Charakteristika zu bedenken (Rothenhäusler, 2006). Da es an doppelblinden placebokontrollierten Studien zur Effektivität und Verträglichkeit von Antidepressiva in der Behandlung depressiver Störungen bei Epilepsiepatienten mangelt, basiert das gegenwärtige klinisch-empirische Wissen darüber hauptsächlich auf kasuistischen Berichten und Anwendungsbeobachtungen für unterschiedliche Antidepressiva.

Im Vergleich zu zahlreichen herkömmlichen Antidepressiva (MAO-Hemmer ausgenommen), wie etwa Clomipramin und Maprotilin, weisen SSRIs und andere moderne Antidepressiva (mit Ausnahme von Bupropion) eine deutlich geringere epileptogene Potenz auf, weshalb sie grundsätzlich zur Behandlung von Depressionen bei Epilepsiepatienten in Frage kommen. Es gelten Paroxetin, Citalopram beziehungsweise Escitalopram und Sertralin als Mittel der ersten Wahl und Mirtazapin und Venlafaxin als Mittel der zweiten Wahl, während

© Springer-Verlag

Fluoxetin und Fluvoxamin als Mittel der dritten Wahl eingestuft werden. Paroxetin als potenter CYP2D6-Inhibitor, Citalopram beziehungsweise Escitalopram, Sertralin, Venlafaxin, Mirtazapin und Milnacipran als klinisch nicht relevante Inhibitoren von CYP450-Enzymen beeinflussen nicht die Verstoffwechslung von Carbamazepin (CYY3A4-, CYP2C9- und CYP1A2-Substrat), Ethosuximid (CYP3A4-Substrat), Felbamat (CYP3A4-Substrat), Phenytoin (CYP2C9- und CYP2C19-Substrat) und Tiagabin (CYP3A4-Substrat). Fluvoxamin als starker Inhibitor von CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 hemmt den Abbau von Phenytoin und Carbamazepin. Folglich sollte bei der zusätzlichen Applikation von Fluvoxamin beziehungsweise Fluoxetin zur Behandlung depressiver Zustandsbilder bei bereits auf Phenytoin oder Carbamazepin eingestellten Epilepsiepatienten auf im Verlauf möglicherweise auftretende erhöhte Phenytoin- oder Carbamazepinspiegel mit Intoxikationsgefahr (Ataxie, Tremor, Nystagmus, Übelkeit, Krampfanfall) geachtet werden. Es empfiehlt sich daher, zusätzliche Plasmakonzentrationsmessungen von Phenytoin beziehungsweise Carbamazepin durchzuführen, um gegebenenfalls eine Dosisanpassung frühzeitig vornehmen zu können.



© Buenos Dias / photos.com

Depressionen bei körperlichen Erkrankungen sind nicht nur als Reaktion auf die Situation der Erkrankung zu verstehen, sondern sind in ein komplexes Bedingungsgefüge aus neurobiologischen, pharmakologischen und psychosozialen Faktoren eingebettet.

Korrespondenz
Univ.-Doz. Dr. Dr. Hans-Bernd Rothenhäusler
Leiter der Ambulanz und des psychiatrischen Konsiliardienstes der Universitätsklinik für Psychiatrie an der Medizinischen Universität Graz
Auenbruggerplatz 31, 8036 Graz
Tel.: 0043-316-385-86217, Fax.: 0043-316-385-3950
E-Mail: Hans-Bernd.Rothenhaeusler@meduni-graz.at

LITERATUR

Arolt V, Driessen M, Bangert-Verleger A, et al (1995): Psychische Störungen bei internistischen und chirurgischen Krankenhauspatienten. Nervenarzt 66: 670-677.
Frasure-Smith N, Lesperance F (2003): Depression and other psychological risks following myocardial infarction. Arch Gen Psychiatry 60: 627-636.
Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al (2002): Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA 288: 701-709.
Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, et al (2004): Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). Psychol Med 34: 597-611.
Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Kapfhammer HP (2001): Changes in patterns of psychiatric referral in a German general hospital: results of a comparison of two 1-year surveys 8 years apart. Gen Hosp Psychiatry 23: 205-214.
Rothenhäusler HB, Kapfhammer HP (2003): Depression bei körperlichen Erkrankungen – Diagnose und Therapie vor konsiliarpsychiatrischem Hintergrund. Fortschr Neurol Psychiatr 71: 358-365.
Rothenhäusler-HB (2005): Pharmako- und psychotherapeutische Ansätze bei depressiven Patienten mit somatischen Krankheiten. Psychother Psychiatr Psychotherapeut Med Klein Psychol 10: 195-204.
Rothenhäusler HB, Kapfhammer HP (2005): Psychopharmakotherapie bei somatischen Erkrankungen - Behandlungsprinzipien in der medizinischen Routineversorgung. Wien Med Wochenschr 155: 1-12.
Rothenhäusler HB (2006a): Polypharmazie in der Konsiliar- und Liaisonpsychiatrie. In: Messer T, Schmauß M (Hrsg) Polypharmazie in der Behandlung psychischer Erkrankungen. Springer, Wien New York, S. 173-195.
Rothenhäusler HB (2006b): Klinik, Diagnostik und Therapie epilepsieassoziierter depressiver Verstimmungen und Psychosen. Nervenarzt 77; 1381-1392.
Rothenhäusler HB, Täschner KL (2007): Kompendium Praktische Psychiatrie. Springer, Wien New York, S. 344-355.
Rothenhäusler HB, Stanzel R, Baranyi A, et al (2007): Diagnostik und Therapie depressiver Erkrankungen bei Herz-Kreislauf-Patienten vor konsiliarpsychiatrischem Hintergrund – Teil 2: Allgemeine Behandlungsprinzipien in der antidepressiven Pharmakotherapie bei depressiven Herz-Kreislauf-Patienten. Psychosom Konsiliarpsychiatr 1: 139-143.
Rothenhäusler HB, Stepan A, Kreiner B, et al (2008): Patterns of psychiatric consultation in an Austrian tertiary care center – results of a systematic analysis of 3,307 referrals over 2 years. Psychiatr Danub 20: 301-309.
Rothenhäusler HB (2009): Polypharmazie in der Konsiliar- und Liaisonpsychiatrie. In: Messer T, Schmauß M (Hrsg) Polypharmazie in der Behandlung psychischer Erkrankungen. Springer, Wien New York, 2. Auflage, S. 189-214.
Wittchen HU, Pittrow D (2002): Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. Hum Psychopharmacol 17: 1-11.