

Passwort f. Folien: „student“

Sitzung 0 – Evidenzbasierte Psychopharmakotherapie

Definition

- gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der Versorgung individueller Patienten
- Integration klinischer Expertise mit der besten externen Evidenz wissenschaftlicher systematischer Forschung
- Anwendung
 - 1) Frage formulieren (a. Patient + Problem? b. Ziel c. Handlungsoption d. Alternativoption)
 - 2) beste Evidenz? (z.B. Kollege, RCT, Lehrbuch, Fallberichte...) => Oxford-Kriterien!, Empfehlungen mit A-E angegeben
 - 3) kritische Bewertung: www.cochrane.de: Validität, klinische Relevanz, Anwendbarkeit...
 - 4) Anwendung

Grundsätze

- Nur bei gezielter Indikation/Erkrankung und nach Diagnose
- Medikamentöse Vorgeschichte + Anamnese
- Auswahl d. Medikaments nach Wirkung, Mechanismus, UAW und Kontraindikationen
- Dosierung: einschleichend, individuell (s. Alter!), keine akute Steigerung, möglichst niedrig + Dosisanpassungen
- Tranquilizer + Hypnotika: langsame Reduktion auf Bedarfsmedikation => grundsätzliches Ausschleichen
- Exakte Aufklärung d. Patienten (UAW, Wechselwirkungen)
- Möglichst keine langfristigen Mehrfachmedikationen
- Tragfähige Arzt-Patient-Beziehung (compliance)
- Gesamtbehandlungsplan mit auch anderen Elementen, z.B. Psychotherapie

Ablauf

- meist nicht geradlinig: Patient => Vorgeschichte etc. => Wahl d. Medikaments => Ansprechen => Remission
- sondern: trial-and-error-Verfahren bei klinischen Symptomen/non-response über Medikamentänderungen und Dosisanpassungen
- Vorgehen und Auswahl nach Fragen
 - Was ist erwünscht? Was davon erreichbar?
 - Was ist wirksam und bezahlbar? Was überhaupt verfügbar?
- Bsp. für Medikamente
 - Antidepressiva: Citalopram, Fluoxetin, Amitriptylin, Agomelatin
 - Phasenprophylaktika: Lithium, Carbamazepin, Valproinsäure
 - Anxiolytika: Lorazepam, Diazepam, Opipramol, Buspiron
 - Hypnotika: Chloralhydrat, Doxylamin, Nitrazepam, Promethazin
 - Antidementiva: Rivastigmin, Galantamin, Donepezil
 - Antipsychotika: Haloperidol, Quetiapin, Olanzapin, Promazin

Evidenzbasierte Therapie

- Behandlungsziele: Erreichen des bestmöglichen Funktionsniveaus, am besten Vollremission
- Bei Erprobung neuer Medikamente immer achten auf
 - Wirkmechanismus
 - Verträglichkeit/Sicherheit, UAW => deshalb oft gg. Placebo
- Vor Pharmakotherapie klären
 - Diagnose, Schwere d. Erkrankung, Dauer, Medikamentöse Vorgeschichte
 - Besonderheiten f. Pharmakokinetik oder -dynamik

- Suchtanamnese, Wirkprofil und UAW bzw. Interaktionen d. Medikaments
- Aufklärung d. Patienten

Wirksamkeitsstudien

- Antidepressiva bei Alterspatienten
 - Testung gg. Placebo: TCA, SSRI und MAO-Hemmer sind gut
 - Min 6 Wochen, bei Niedrigdosen v. TCA keine ausreichende Evidenz
 - Operationalisierung = Hamilton Depression Scale
- Absetzen v. Antipsychotika bei Demenz?
 - Ja, geht. Keine verhaltenstechnischen Verschlechterungen
 - Ausnahme = Patienten mit gravierenden neuropsychologischen Störungen
 - Empfehlung: Ja, im klinischen Alltag diese Empfehlung einführen
- entweder Placebo (kommt öfter vor) oder Vergleichspräparat
- Strukturierte Erfassung v. Symptomen
 - Depression: Hamilton Depression Skala
 - Angst: Hamilton-Angst Skala HAMA
 - Schizophrenie: Brief Psychiatric Rating Scale BPRS
 - Demenz: Minimental State Examination MMSE

Sitzung 1 – Arzneimittelsicherheit

Vermeidung v. Nebenwirkungen

- Def.: schädliche unbeabsichtigten Reaktion beim bestimmungsmäßigen Gebrauch eines Arzneimittels = UAW, „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“
 - Neue Definition in allen Fällen, auch bei nicht-bestimmungsmäßigem Gebrauch (alle Fälle meldepflichtig)
 - Auch im Begriff enthalten: Unwirksamkeit, Überempfindlichkeit, Missbrauch, Abhängigkeit, Ökotoxizität
 - Im Internet: www.fachinfo.de: Medikament eingeben + UAW/Kontraindikationen lesen
 - schwere NW
 - führt zum Absetzen d. Medikaments, stationärer Aufnahme, bleibender körperlicher Erkrankung (Behinderung, Erwerbsunfähigkeit...), Lebensbedrohung oder Tod und einer medizinischen Intervention, um das zu verhindern
 - Bedeutung: Neueinweisungen geschätzt zu 6% v. UAW verursacht, in USA 10000 Todesfälle/Jahr
 - Beispiele
 - Leberprobleme (Trovafloracin), Herzklappenschädigungen (Fenfluramin), Suizide (Rimonbant), Hautreaktionen (Chlormzanon)
 - in der Phase d. Entwicklung
 - EU-Richtlinien zwecks a) Gemeinschaftskodex f. Pharmakovigilanz b) Ausschluss v. gefälschten Arzneimitteln
 - Arzneimittelgesetz: Risikomanagement d. Zulassers, UAW-Meldung, Prüfungen auf nach d. Zulassung, Bereitstellung d. Informationen f. die Öffentlichkeit, vernetzte Internetportale, Dokumentations- und Meldepflicht bei Verdacht auf UAW
 - Phasen
 - Überprüfung d. Übertragbarkeit v. Tiermodell auf den Menschen
 - Prüfung d. Ungefährlichkeit + Wirksamkeit an einigen Patienten
 - Dann Unbedenklichkeit an mehreren Patienten testen
 - Nach Markteinführung: Kosteneffizienz, Langzeitfolgen beachten & seltene UAW
 - tatsächlich zugelassene Medikamente (NCE = new chemical entity) pro 1000 screenings = 1
 - Gründe für Einstellung d. Entwicklung: Toxizität (16%), Pharmakinetik (56%), UAW (14%), kommerzielle Gründe (4%)
- ⇒ mehr Transparenz + Überprüfungsmöglichkeiten + bessere Einbindung d. Patienten bei Meldungen

Erkennen v. Nebenwirkungen

- Zusammenhang zw. Gabe + Auftreten d. Symptoms?
- Symptom bekannte UAW? Andere Erkrankung als Ursache möglich?
- Dechallenge (Symptom verschwindet, sobald abgesetzt) oder Rechallenge (kommt bei Wiedereinsetzen zurück)?

Pharmakovigilanz

Melden v. Nebenwirkungen

- Symptome + Vorkommnisse meldepflichtig, die auf Heilmittel selbst, doofe Anleitung oder Kennzeichnung zurückzuführen sind und f. Patienten/Tiere/andere gesundheitsgefährdend sind
- Minimalanforderungen an Meldung: Identifizierbarkeit von...
 - Des Arzneimittels, d. NW, des Patienten und Datenquelle
- Nationales Meldeverfahren
 - Bundesministerium f. Arzneimittel und Medizinprodukte: Hersteller unbedingt, Ärzte + Apotheker meldepflichtig, Pflicht zur Zusammenarbeit mit anderen Organisationen
 - Paul-Ehrlich-Institut, F. Tierarzneimittel BGVV
 - Vorteile: großes Quellenpotential, viele Meldungen
 - Nachteile: wenig Kausalzusammenhänge und Überprüfungen, Qualitätsdefizite, Verdachtsfälle
 - In der Psychiatrie: AMSP (Arzneimittelsicherheit in Psychiatrie) + AGATE (Arbeitsgemeinschaft f. Arzneimitteltherapie bei psychischen Erkrankungen)
- ⇒ Bundesweit weniger als 1% d. relevanten Fälle gemeldet
 - Gründe: UAW zu bekannt, zu unwichtig, Meldepflicht nicht erkannt, unsichere Kausalität, Bürokratieaufwand
- Schema d. Informationsübertragung: Patient -> Arzt -> Drug Monitore -> AMSP-Zentrale -> Fallkonferenz -> EDV-Eingabe (+ Rückmeldungen nach „oben“)
- Bewertungskriterien
 - 0 = kein Zusammenhang, 1 = möglicher ZH, ungewöhnliche NW
 - 2 = wahrscheinlicher ZH, bekannte NW, 3 = sicherer ZH, Rechallenge
 - 4 = ZH nicht beurteilbar, 5 = Wirkstoffkombination
- Informationen für den Patienten
 - Anwendungsgebiet, UAW, Interaktionen, Dosen, Kontraindikationen, Warnhinweise
 - Überdosierung, Intoxikation, Schwangerschaft, Zusammensetzung d. Arzneimittels

Begriffe

- Pharmakokinetik: ADME (Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion v. Medis)
- Pharmakodynamik: Wirkungen d. Medikaments auf Körper und Wirkmechanismen
- Bioverfügbarkeit: Anteil d. Wirkstoffes, der den Einsatzort erreicht
- Clearance: Blut-/Plasmavolumen, aus der der Wirkstoff in einer festen Zeit eliminiert wird
- Steady state: nach 4 HWZ => aufgenommene Menge = Clearance

Sitzung 2 – Antipsychotika/Neuroleptika

Einteilung

- Historisch
 - Chlorpromazin -> Reserpin -> Haloperidol (1958) => senken Anz. hospitalisierter Patienten
 - Früher Einteilung in Trizyklisch/andere bzw. nach „Potenzen“ (niedrig, mittel, hoch)
- Aktuelle Einteilung
 - Nach „Atypizität“, FGA bzw. SGA (first/second generation antipsychotics)
 - Bei hoher „Potenz“ Gefahr v. Extrapyramidalmotorischen Störungen

- Entweder Sedierung ODER Wirkung gg. Positivsymptomatik + EPS-Gefahr
- Atypische: weniger EPS-Gefahr und tardive Dyskinesie (sonst nichts ander)
- Nur Gegen Positivsymptomatik
 - Psychotisches Erleben (z.B. Wahn), psychomotorische Erregung, affektive Spannung, Ich-Störungen, Katatonie Störungen (z.B. Starrheit)
 - Nicht gegen Negativsymptomatik (Rückzug, Störungen beim Planen)

Biologische Wirkung

- Wirkmechanismen
 - Wirkung aller APS am Dopamin-D2 Rezeptor als Antagonisten!
 - Nebenwirkungen überall im Gehirn, z.B. Negativsymptomatik im PFC, Parkinsonsonide Wirkung im mesolimbischen System, Prolaktinanstieg im Hypothalamus
- Atypische Wirkungen
 - Konventionelle APS (z.B. Haloperidol) stark D2-selektiv, atypische (z.B. Clozapin) nicht
 - Atypische weniger bis keine EPS-Gefahr mehr (weniger diffuse Verteilung) evtl. durch „fast-off-D2-Hypothese“ (schnelles Abdocken v. Rezeptor)
 - Aber auch andere UAW durch Aktivierung anderer Rezeptoren
 - Histamin: Sedierung, Gewichtszunahme
 - Acetylcholin: Mundtrockenheit, Verstopfung, Delir, Sinustachykardie, Kognition
 - Adrenalin: Blutunterdruck, Schwindel, mögl. antidepressiv
 - Serotonin: Gewichtszunahme, Angst, Schlaf, umstritten: Negativsymptomatik

Klinische Wirkung

- Indikation
 - Hauptindikation: Schizophrenien, Psychosen, Manien, Bipolare/schizoaffektive Störungen,
 - Aber auch bei: Persönlichkeits-, Angst- und Zwangsstörungen, Demenz (außer Lewy), nichtpsychotischer Depression
- Wirksamkeit
 - Symptomreduktion: 75% bei Behandlung, 25% Spontanremission
 - Rückfallprophylaxe: 70% Rückfall, wenn unbehandelt, 20% mit Behandlung
 - Keine Unterschiede zw. Medikamenten (außer Clozapin als „Reservemedikament“ bei Therapieresistenz)
- Nebenwirkungen
 - Frühe Dyskinesien => Biperiden (Antiparkinsonmittel, anticholinergisch)
 - Sitzunruhe (Akathisie), irreversible Spätdyskinesien (=> Tiaprid, Neuroleptikum)
 - Malignes neuroleptisches Symptom (v.a. mit Lithium)
- ⇒ EPS-Risiko bei allen hochpotenten APS gleich hoch, bei Clozapin am niedrigsten
 - Gewichtszunahme (bei Olanzapin und Clozapin am höchsten, bis 4kg/Jahr), bei typischen weniger, Quetiapin, Risperidon dazwischen => über 50% übergewichtig bei längerfristiger Einnahme
 - Extremfall: Metabolisches Syndrom (abdominelle Fettleibigkeit, Insulinresistenz, Blutfett + Bluthochdruck)
- Interaktionen
 - v.a. mit Benzos, Carbamazepin
 - Achtung bei Tabak und Alkohol (fördern Abbau), Alter und Geschlecht
- wichtige Präparate
 - Clozapin => Leponex
 - Quetiapin => Seroquel
 - Aripiprazol => Abilify
 - Risperidon => Risperdal

Klinische Anwendung

- non-compliance über 1 Jahr: 40-50%
- Behandlungsplan

- Akute Phase (Wochen bis Monate): akute Erstmanifestation oder Gefährdung
 - Postakute Stabilisierungsphase (ca. 3-6 Monate): weniger Positiv- aber gleich viel Negativsymptomatik, kogn. Defizite und Rezidivneigung => gleiche Dosis!
 - Stabile (partielle) Remissionsphase: soz. Reintegration etc. => ggf. Depot für min 2 Jahre
- ⇒ 3 Säulen (auf guter Arzt-Patienten-Beziehung aufbauend): Pharmako-, Psycho-, und Sozialtherapie

Diskussion SGA

- Vorteile: weniger EPS, subj. Bessere Verträglichkeit, weniger kogn. Defizite, weniger Prolaktin
- Fraglich: Herz-UAWs, Compliance, Mortalität?
- Nachteile: Gewichtszunahme, Metabolisches Syndrom, teils höhere Kosten

Sitzung 3 – Antidepressiva

Prinzipien d. Depressionsbehandlung

- Terminologie
 - Response = Ansprechen, Remission = Erreichen d. Ausgangszustands
 - Rückfall = Verschlechterung während d. Behandlung, Wiedererkrankung = nach Ende
 - Akuttherapie = bis 6 Monate, dann bis 1 Jahr Erhaltungstherapie, dann Rezidivprophylaxe
- AD-Therapie
 - Mehr als 100 placebokontrollierte Studien (ca. 30 zugel. Präparate, jede 4-5 Studien)
 - 60-70% Response vs. Placebo 30-50%, 30-40% Remission
 - Generell: 1/3 Response, 1/3 Remission, 1/3 keine Wirkung bei 1. AD
 - Wirkeintritt innerhalb v. ca. 2 Wochen (Latenz!), üblicherweise erst UAW, später Wirkung => Patienten aufklären!

Einteilung + Wirkmechanismen

- Einteilung: chem. Struktur: trizyklische oder AD bzw. Wirkort (SSRI, SNRI, MAO-Hemmer, Melatonin-Agonisten, alpha2-Agonisten)
- Gewünschte und weniger gewünschte Effekte
 - Serotonin-, Dopamin- und Noradrenalin-Transporte, Monoaminoxidase-Hemmung
 - Unerwünschte: Acetylcholin-, Histamin- und Adrenorezeptoren
 - M1 (Acetyl): Verstopfung, Delir, Harnverhalt, Gedächtnisprobleme
 - Alpha1 (Adreno): Schwindel, Schwellung d. Nasenschleimhaut
 - Alpha2 (Adreno): Unruhe, Tremor
 - Histamin-1: Sedierung, Appetitsteigerung, Delir

- ⇒ kein Abhängigkeitsrisiko! Wenn suizidal, zusätzlich Antipsychotikum!
 ⇒ Auswahl nach Zielsymptom, früherem Ansprechen und UAW-Profil!

TZA vs. neue AD

- Struktur und Selektivität
 - TZA wenig selektiv, viele UAW
 - Neue AD viel selektiver, inhibieren unerwünschte Rezeptoren
- Wirksamkeit: 60-70% Responder
 - In Metaanalyse: neue AD > Wirksamkeit als TZA
 - Def.: „improvement“: über 20% Verbesserung in HAMD
 - Personen nehmen länger (z.B. TZA Fluoxetin n. 6 Monaten noch 58%, alte AD weniger)
- Wirklatenz: 4-6 Wochen
 - Delayed-onset-Hypothese: echte Wirkung nach 3-4 Wochen => empfohlene Therapiedauer bis Feststellung v. unzureichendem Ansprechen unterschdl. empfohlen (3-8 Wochen)

- Strassen (Statistiker): Berechnung d. Wirksamkeit über Schwankung: „echter“ Effekt erst ab 20% pos. Ausscherung, weil 15% bereits natürlich, Differenz nimmt ab Tag 14 max. Wert an (kein zeitlicher Unterschied, sondern in Inzidenz)
- Verträglichkeit: gering bei TZA, häufige TDM nötig, häufig unterdosiert
 - Indirekt vermittelt (durch Reuptake-Hemmung)
 - 5-HT: Unruhe, Übelkeit, Schlafstörungen, Durchfall
 - Rezeptorvermittelt (durch Erregung)
 - Appetitzunahme, Delir, Mundtrockenheit, Schwindel, Unruhe, Sedierung
 - Nicht-rezeptorvermittelt: Leberfunktionsstörungen, Rhythmusstörungen, niedrige Krampfschwelle
 - Diagnostische Probleme: bei direkter Erfragung viel häufigere UAW beschrieben als bei freier Erzählung (Art d. Untersuchung), Beschreibung + Bewertung schwierig
 - Metaanalysen (SSRI insg. weniger, aber nur bei ambulanten Patienten, aber qualitative Unterschiede)
 - TZA mehr: Obstipation, Mundtrockenheit, Schwindel, Tremor, Gefahr v. manischen Episoden!!
 - SSRI mehr: Übelkeit, Agitation, Durchfall, Angst, Kopfschmerz, Blutungsrisiko
 - Ca. gleich: motorische Unsicherheit, Fallneigung bei älteren Patienten
- Überdosierungssicherheit: bei TZA gering, häufig sogar letal
 - Bei SSRI viel höhere Sicherheit
 - Risikofaktoren: Multimedikation, Vorschädigungen an Hirn od. Herz, hohe Dosierung
 - Studie: wenn AD eingenommen, weniger Suizide
 - Serotonin-Syndrom (bei Überstimulation)
 - Meist in Kombination mit anderen SSRI-Stimulanzen
 - Symptome: Trias Fieber, neuromuskulär (Tremor etc.) + Psychopathologie (Delir usw.) => potentiell letal!!

Beispielsubstanzen

- SSRI: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin
- SNRI: Duloxetin, Venlafaxin
 - v.a. bei chronischem Schmerz, bisschen mehr UAW als SSRI, schnellerer Wirkeintritt
- Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Hemmer: Bupropion
- MAO-Hemmer
- TZA: Imipramin, Amitriptylin, Clomipramin => hier wg. Toxizität häufig Blutbild kontrollieren!
 - Billiger! Auch oft antinozizeptive Effekte!

(Kontra-) Indikationen

- nosologieübergreifend
- z.B. Depression, PTSD, Bulimie, Angststörungen, Panik und Zwang, Persönlichkeitsstörungen, Schmerz, Schlafstörungen, PMS
- Gegenanzeigen: Kardiale oder cerebrale Vorschädigungen, TZA und MAOH bei Alten nicht mehr, Delir, Prostata...

Nebenwirkungen

- kardial, sexuelle Funktionsstörungen, Gewichtszunahme, vegetativ, Sedierung
- Absetzsymptome: Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Grippe, Schlafstörung, Irritation (verschwinden nach wenigen Tagen)
- Suizidalität: als sedierende Monotherapie sinnvoll, später Ergänzung durch Benzos, bei Personen unter 24 J. besondere Vorsicht!

Interaktionen

- SSRI nicht mit MAOH oder Lithium! => oft Serotonin-Syndrom!
- SSRI + TZA: toxische Konzentrationen d. TZA entstehen
- Nicht mit anticholinergen Substanzen => v.a. bei Gerontopatienten Verwirrung und Delir!
- Alkohol!

Sitzung 4 – Stimmungsstabilisierer

Carbamezepin

- Pharmakologisch
 - Antikonvulsivum, phasenprophylaktische Wirkung nicht sicher bestätigt
 - Langsame Resorption (8h, bei Retard-Tabletten 16h), HWZ 35h
 - Dosierung: Beginn 200-400mg/Tag, Steigerung bis max. 800mg (3-4 bzw. 1-2 Gaben/Tag)
 - Indikationen
 - Rezidivprophylaxe bei bipolaren affektiven Störungen, wenn Lithium nicht gewirkt
 - Antimanische Wirkung nachgewiesen, aber keine Zulassung
 - Gegen cerebralen Krampf im Alkoholentzug
 - Nebenwirkungen und Kontraindikationen
 - UAW: Knochenmark, Leberschädigung, Leukopenie, Dermatitis
 - Kontraindikationen: Leitungsstörungen, Knochenmarkschäden, Stoffwechselschädigungen, Leberinsuffizienz, kardiale Vorschädigung
- ⇒ Keine Kombination mit anderen knochenmarkschädigenden Stoffen (z.B. Clozapin)
- Routinekontrollen v.a. der Leberwerte, CLP + BB

Lamotrigin

- Pharmakologie
 - Antikonvulsivum, Wirkung vermutl. über spannungsgesteuerte Natriumkanäle
 - Max. Wirkeintritt nach 2,5h, HWZ 33h
 - Therapeutische Konzent. f. Epilepsie nicht etabliert, Serumkonz. bipolar bei 3-14 mg/l
 - Indikation und Behandlung
 - Depressionsprävention bei Bipolar I, wenn hauptsächlich depressive Episoden, nicht gut belegte antimanische Wirkung, 25mg f. erste 14 Tage, dann 14 Tage 50, Steigerung auf max. 400 (je nach individueller Wirksamkeit)
 - Nebenwirkungen
 - 10% Hautausschläge (führt zum Absetzen), Leberwerte, Blutbildveränderungen, Bewegungsstörungen, Veränderungen d. Folatstoffwechsels
 - Kontraindikationen: Leber- und Nierenfunktionsstörungen
- ⇒ Routinekontrolle wie bei Carbamazepin

Lithium

- Pharmakologie
 - Wirkung über Signaltransduktion und Transmittersysteme, Tmax bei 4h, keine Metabolisierung (ausschließlich renale Ausscheidung)
 - HWZ im Schnitt 24h, bei Alten länger, bei Jungen kürzer
 - Plasmakonzentrationen: Rezidivprophylaxe 0,7mmol/l, bei Älteren weniger und f. antimanische Wirkung bis 1,1
- Indikation
 - Akute Manie, Bipolar, schwere Depression, schizoaffektive Störungen
 - Euphorische Manie und leichte Depression, eher bei wenigen Vorphasen => Rezidivprophylaxe
 - Dosierung: enge therapeutische Breite, Beginn mit 2x1 bzw. 2x0,5/Tag, CPL nach 1 Woche im steady state messen (meist lineare Beziehung)
- Nebenwirkungen
 - Tremor (Zusatzmedikation mit Beta-Blockern), Gewichtszunahme, gastrointestinale Beschwerden, TSH-Anstieg (Hormonhaushalt), Nierenstörungen
 - Intoxikation (wenn Serumkonzentration über 1,6mmol/l (ggf. weniger)

- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Vigilanzminderung, Ataxie, später zerebrale Krampfanfälle, Schock bis zum Herzstillstand
 - Ursachen: Kochsalzmangel, Überdosierung, Nierendysfunktion, renale Wechselwirkungen mit Schmerzmitteln (z.B. Ibuprofen)
 - Kontraindikationen: Addison-Erkrankung (Nebennierenrindeninsuffizienz), Nierenstörungen, Natrium-Haushalt gestört, andere nierenschädigende Krankheiten
 - Wechselwirkungen: mit NSAR (Schmerzmittel) wie Ibuprofen, ACE-Hemmer senken Clearance, Aspirin aber kein Problem
- ⇒ Routineuntersuchungen: Hormone, CPL, Creatinin, Urinvolumen, Elektrolyte, Herz

Valproinsäure

- Pharmakologie
 - Antikonvulsivum, antimanischer und phasenprophylaktischer Mechanismus unklar
 - Tmax 6-8h, steady state nach 3-4 Tagen, HWZ im Schnitt 18h, ther. Breite = 50-100mg/l
 - Indikation
 - Euphorische + gereizte Manie, bipolare affektive Störungen, v.a. bei häufigen Vorphasen
 - Dosierung 0,5-1g/d zu Beginn, Erhaltungsdosis 1,2-2g/d, „loading“ f. raschen Effekt: 20mg/kg ab Tag 1
 - Bei Lithium-Nonresponse! Gegen rapid cycling!
 - Schwere Nebenwirkungen!
 - ZNS: Schläfrigkeit bis ins Koma, Stoffwechsel (Gewicht, Leber, pot. letal!), Blutbild, Immunsystem (Ödeme, Blutung), Geschlechtsorgane (polyzystische Ovarien), Haarausfall
 - Kontraindikationen: Leberinsuffizienz (auch in Familie!), Blutgerinnungsstörungen, Knochenmark, Nierenprobleme
- ⇒ Sehr regelm. Blutbild-, Creatinin- und Leberenzymkontrolle
- ⇒ Vgl. Suizidraten Valproat/Lithium: ca. gleich (pro 1000 Behandlungsjahre 0,7L., 1,7Valproat)

Phasenprohylaxe

- Komplex, da Bipolar sehr vielschichtig (rapid cycling, Manie, Depression, Hypomanie, gemischte Episode) => immer zukünftige Symptome berücksichtigen
 - Leitlinie Bipolar
 - 1. Aufklärung, Lithium Mittel d. Wahl, Psychotherapie (andere Mittel 2. Wahl)
 - Falls nicht wirksam, Umstellung auf andere Monotherapie oder Kombination
 - Wenn nicht: Aufklärung über Elektrokonvulsivtherapie (Angehörige) + ggf. Durchführung
 - Akute Manie – Leitlinien
 - Schutzmaßnahmen -> Beratung -> Primärmedikation (Aripiprazol, Haloperidol, Lithium, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin) + evtl. Benzos + Psychotherapie
 - Kein Ansprechen => Kombinationstherapie, evtl. zusätzlich EKT
- ⇒ Monotherapie bevorzugt, AD erhöhen ggf. Risiko f. Manie/rapid cycling, lieber nur Stimmungsstabilisierer
- Bipolare Depression
 - Schutzmaßnahmen -> erst Phasenprophylaxe sicherstellen!!!
 - Beste Behandlung = Quetiapin + Psychotherapie + Wachtherapie (+ ggf. Lichttherapie)

Sitzung 5 – Antidementiva

Pathophysiologie

- Rindenstruktur vergrößert + degeneriert => Hirnatrophie + zu wenig Acetylcholin
 - Neurofibrillenbündel (hyperphosphoryliertes Tau-Protein)
 - Amyloid-Plaques (Ablagerung v. Beta-Amyloid im Gehirn)
- ⇒ Keine wirkliche genetische Komponente
- Mild cognitive impairment (Vorstufe d. Demenz, Patient merkt, dass er vergisst)
 - Weniger als 60% Gedächtnisleistung, wenn weniger als 40 => Demenz
 - Alter als größter Risikofaktor
 - Keine Verbesserung möglich (aufgrund Pathophysiologie), Ziel = Niveauplateau
 - Gesamtbehandlungsplan
 - Anamnese (Vorgeschichte, Schweregrad, Diagnose, Symptome)
 - Pharmakotherapie (Verhaltensstörung bessern, kogn. Einbußen verringern)
 - Antidementiva f. kognitive Leistungen
 - Antipsychotika, AD, Anxiolytika f. Verhaltensstörungen
 - KVT (Beschäftigung, Aktivitätsaufbau)
 - Soziotherapie

Zugelassene Antidementiva

- Pentoxifylin, Piracetam (Hirndurchblutung) => bei Durchblutungsstörungen/hirnorganischen Problemen
 - Nimodipin (Calciumkanalblocker)
 - Tacrin, Donezepil, Rivastagmin (Acetylcholinesterase-Hemmung) => leichte bis mittelschwere D.
 - Galantamin (Acetylcholinrezeptor-Aktivierung) => leichte bis mittelschwere Demenz
 - Memantin (NMDA-Rezeptor-Antagonist) => bei moderater bis schwerer Demenz
- ⇒ Wirksam davon nur die letzten 5! (Cochrane)
- Tacrin: zurückgezogen wg. Lebertoxizität
 - Donezepil
 - Reversibler Acetylcholinesterase-Hemmer, T_{max} = 4h, HWZ = 70-80h, Bioverfügbarkeit 100%, steady state nach 3-4 Wochen
 - Achtung vor Operationen, da lange HWZ
 - Für Lewy-Body-Demenz (+Halluzinationen, extrapyramidale Störungen) und Vaskuläre Demenz vermutlich auch wirksam
 - Galantamin
 - Aktiviert präsynaptische Acetylcholinrezeptoren (besonders α2 und α4-Subtypen)
 - T_{max} = 1h, HWZ = 7,5h, 94% renale Ausscheidung, steady state nach 2-3 Tagen
 - Keine signifikanten Änderungen im EKG/Laborwerte
 - Rivastigmin
 - Pseudoirreversible Butylcholin- und AC-Hemmung selektiv in Hippocampus und Cortex
 - T_{max} = 1h, HWZ = 0,6 – 2h, Bioverfügbarkeit nur 36%
 - 95% renale Ausscheidung in 24h, CYP-System kaum beteiligt, oft als 24h-Pflaster
- ⇒ Verträglichkeit: Donezepil > Galantamin > Rivastigmin (hohe Abbruchrate)
- Memantin
 - NMDA-Antagonist (hebt pathologischen Glutamat-Überschuss auf)
 - T_{max} = 3-8h, HWZ = 60-100h, 100% bioverfügbar

Wirkstärke

- Messung mit Minimental Status Test und ADAS (Alzheimer Disease Assessment Scale)
 - Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Erinnerung, Sprache
 - Beeinträchtigung: keine, (über 26), minimal (bis 21), mild (bis 16), schwer (15-2 Punkte)
- DONALD-Studie: Donepezil wirksam!
- Antidementiva bei MCI?
 - Wenn schlechtere Gedächtnisleistung als Altersgenossen, aber noch alltagskompetent
 - Schwache bis keine Evidenzlage (z.B. Gehirnjogging, Acetylsalicylsäure, Hirnanabolika)

Sitzung 6 – Wirkmechanismen

Grundlegendes

- Psychopharmaka: wirken medikamentös auf Verhalten, Emotionen oder Kognitionen (von außen zugeführt) => interagieren direkt oder indirekt mit Neurotransmittersystemen
 - Asd
- Meilensteine
 - 1949: Lithium
 - 1952: Chlorpromazin (Antipsychotikum)
 - 1957: Imipramin (trizyklisches AD)
 - 1958: Benzodiazepine + Haloperidol
- ⇒ Therapie syndromgesteuert, Indikation erfolgt nach Diagnose
- Wichtige NT
 - Histamine
 - (Nor-) Adrenalin, Serotonin, Dopamin
 - GABA, Glutamat + Acetylcholin

Wirkmechanismen

- Transmitter dockt an Rezeptor an => entweder direkte spannungsgesteuerte Öffnung d. Membrankanäle od. über G-Protein/secondmessenger
 - Metabotrope: G-gekoppelt (alpha-Untereinheiten spalten G-Protein ab)
 - Ionotrope: spannungsgesteuert
- Wiederaufnahme = re-uptake
 - Seltener: enzymatischer Abbau, z.B. Acetylcholin + Recycling
- Bsp.: Serotonin- bzw. 5HT-Rezeptoren
 - Alle bis auf HT-3 Subtypen metabotrop
 - Unterschiedliche Pathologien d. Untertypen (z.B. Schwindel, Schmerz, Stimmung, Sexualverhalten, Schlaf, Appetitlosigkeit...)

Zielstrukturen

- Adrenozeptoren: Schwindel, Blutunterdruck, Herzrasen
- Acetylcholinesterase: verbesserte kogn. Leistung, Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Delir
- Acetylcholinrezeptoren (muscarinisch): Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Verstopfung
- Acetylcholinrezeptoren (nicotinisch): ANREGEND, Blutdrucksteigerung, Übelkeit, Durchfall
- Dopaminrez.: Antipsychotisch, extra-pyramidale Störungen, Prolaktinanstieg, Thermoregulation
- Dopamintransporter: Aufmerksamkeitssteigerung, Euphorisierung, Schlaflosigkeit
- GABA: angstlösend, schlafinduzierend, amnestisch, muskelrelaxierend
- Histamin: Müdigkeit, Sedierung, Verwirrung, Gewichtszunahme
- Kaliumkanäle: Herzflimmern, Herzrhythmusstörungen
- MAO: kurzfristig Übelkeit + Erbrechen, langfristig depressionslösend

- Noradrenalin: kurzfristig Schwitzen, Unruhe, Tachykardie, Kopfschmerzen, langfristig: gg. Depression
- NMDA (Glutamat): Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Halluzinationen
- Mü-Opiate: analgetisch (schmerzlösend), atemsedierend, euphorisierend
- Serotoninrezeptoren: Anxiolyse, Sedierung, mehr Tiefschlaf, Gewichtszunahme
- Serotonintransporter: kurzfristig: Serotoninsyndrom (Appetitminderung, Unruhe, Schlafstörungen)

Sitzung 7 – Anxiolytika

Benzodiazepine

- Wirkmechanismen: sedierend, angstlösend (zusätzlich antikonvulsiv, schlafinduzierend, muskrelaxierend)
 - Hauptwirkort: GABA-A-Rezeptor (wichtigster inhibitorischer NT), größte Dichte im Kortex, limbisches System + Kleinhirn
 - Im Gegensatz zu direkt über Ionenkanäle wirkenden Barbituraten am Rezeptor GABA-Affinität erhöhend (kein direkter GABA-Agonist => Überdosierungssicherheit!)
- ⇒ Verminderung d. Zellaktivität durch Verstärkung d. GABA-Rezeptoren
 - Alpha-Untereinheiten bestimmen genaue Wirkungen, z.B. 1 = sedierend, 2 = angstlösend
- Beispielsubstanzen
 - Diazepam: lange Wirkdauer, Kumulationsgefahr!
 - Lorazepam: eher nur angstlösend
 - Clonazepam: am meisten antikonvulsiv, lange Wirkdauer
 - Triazolam: eg. nur sedierend, kurze Wirkdauer
- Allg. Therapieprinzipien
 - Störungsübergreifend einsetzbar, hochwirksam!
 - Schnell und zuverlässig, gut verträglich, große therapeutische Breite
 - Wenig Toleranzentwicklung bzügl. der anxiolytischen Wirkung
 - Nicht depressogen oder suizid-induzierend
- ⇒ aber: Abhängigkeitsrisiko! Keine leichtfertige Verordnung! Lieber erst andere Maßnahmen!
- Indikationen
 - Angst, innere Unruhe, muskuläre Spannung, Hypervigilanz, Schlafstörungen, tardive Dyskinesien, Mutismus
 - In internistischen Notfällen
 - Meist als Komedikation v. Antipsychotika oder AD (selten monotherapeutisch)
 - Hauptindikation: Angststörungen, spezifisch oder sozial (nur vorübergehend, eher KVT)
 - Kupierung akuter Panikattacken bei Panikstörung => aber Abhängigkeitsrisiko!
 - Generalisierte Angststörung
 - initial in der Behandlung v. AD (weil die Wirklatenz v. 2 Wochen haben)
 - zusätzlich zu Stimmungsstabilisierern bei Manie
 - somatoforme Störungen: alternativ Opipramol
 - Bei Psychosen/Schizophrenie als Zusatz zu Antipsychotika (v.a. gg. deren UAW EPS)
 - Neurologische Erkrankungen: Antiepileptikum, Muskelrelaxans, Alprazolam bei Tremor
 - Alkoholentzug: lieber lang wirksame, aber in D nicht zugelassen, USA 1. Wahl
 - Alterspatienten: kurzwirksame wg. Kumulationsgefahr! Paradoxe Wirkungen und Sturzgefahr!

- Nebenwirkungen
 - Fahrtüchtigkeit, Reaktionsgeschwindigkeit vermindert
 - Bei schneller Gabe Atemdepression und Herzstillstand
 - Abhängigkeitsgefahr, deshalb nicht länger als 4-6 Wochen + niedrigstmögliche Dosis!
 - Besonders gefährdet: Alkoholabhängige, chronisch Kranke, Schlafgestörte, Persönlichkeitsgestörte => oft auch „low-dose-Abhängigkeit“
 - Beim Absetzen 3 Typen v. Symptomen: Rebound: GABA-erge Gegenregulation, Rückfall, Entzugssymptome für 5-15 Tage (wie beim Alkohol eigentlich)
- ⇒ stufenweise Dosisreduktion, 50% schnell, 25% langsam, die letzten 25% seehr langsam!
Grunderkrankung behandeln!
- Kontraindikationen
 - Akute Intoxikation, Muskel-Nerv-Schwäche
 - Ambulante Verschreibung bei bekannter Abhängigkeit
 - Schwangerschaft und Stillzeit

Buspiron

- nicht sedierend, antikonvulsiv oder muskelrelaxierend, nicht kontra Alkohol, keine Abhängigkeit
- Dafür Wirklatenz, deshalb nicht in Notsituationen!
- Indikationen: Augmentation v. SSRI bei Depression, Angststörungen, evtl. PTSD

Opipramol

- Indikation: Postmenstruelles Syndrom, Generalisierte Angststörung, Somatoforme Störungen
- Keine Abhängigkeitsentwicklung, keine Absetzphänomene

Pregabalin

- Neuropathische Schmerzen, Generalisierte Angststörung
- Besserung ca. 1 Woche nach Therapiebeginn

Andere

- Beta-Blocker
 - Verminderung vegetativer Symptome wie Schwitzen, Tremor, Kardio- & Gastroprobleme
 - Indikation: psychischer Stress mit überwiegen somatischen Reaktionen
 - Geringe sedierende Eigenschaften
- Antidepressiva: Vorteil: keine Abhängigkeit, Nachteil: Wirklatenz
- Antipsychotika
 - In niedrigen Dosen angstlösend, aber: EPS- und Spätdyskinesie-Gefahr!
 - Nicht als minor-tranquillizer verwenden!
 - Atypische wenig geprüft, aber vielleicht wirksam!

Sitzung 8 – Laboruntersuchungen

Therapieoptimierung: Psychotherapie, begleitend Ergo- und Physiotherapie und Laboruntersuchung
Routinekontrollen

- Morbogene Risiken
 - Ab bestimmter Risikoschwelle medikamentöse Behandlung notwendig, um Schweregrad der Erkrankung einzudämmen
- Pharmakogene Risiken

- Risiko für UAW (z.B. Übelkeit, Mundtrockenheit, Sehstörungen, Tremor, Delir, Herzstillstand, Nierenversagen)
 - Dosisanpassung nötig! Kontrolle durch Laboruntersuchungen
 - Leberwerte bei AD
 - Leberwerterhöhung bei alten AD viel stärker!
 - Wenn Leberwerte chronisch erhöht, absetzen; wenn passager, okay!
 - Bei Depression: Blutbild, Kreatinin (Nierenretentionsparameter), Leberenzyme und Natrium kontrollieren! (Ggf. EKG + EEG)
- ⇒ Leponex hämatotoxisch, deshalb unbedingt Blutbild messen!

Drogenscreening

- Indikationen
 - Differentialdiagnostik v. Schizophrenie
 - Forensische Fragestellung, Substitutionstherapie
 - Zur Kontrolle d. Gebrauchs, substanzinduzierte Abhängigkeitserkrankungen
 - Methoden
 - Material: Urin, Blut, Speichel, Haare
 - In Haaren durch aktiven od. passive Exposition über Blut und Fettgewebe oder Hautausscheidungsprodukte
 - Nachweisbarkeit: Urin (2-3h) < Blut < Haare (mehrere Monate)
 - Aussage: Urin „ja/nein“, Blut „wie beeinträchtigt, qualitativ“, Haare semiquantitativ, Art d. Konsums
 - Immunoassay (Antigen und Antikörper, jeweils unterschd. Sensitivitäten, Detection limits, z.B. Barbiturate 300 ng/ml),
 - Chromatographie (Auftrennung d. Stoffgemischs)
 - klinische Untersuchung
- ⇒ Chromatographie technisch aufwändig, aber sicher, Immunoassay schnell aber unsicherer
- ⇒ Nachweis immer durch 2 unabhängige Verfahren
- z.B. Blutalkohol durch Alkoholdehydrogenase- und Gas-Chromatographie-Methode

Therapeutisches Drug-Monitoring TMD

- Pharmakotherapie nicht simpel, da Compliance und Metabolisierung nicht immer gleich => Routinekontrollen bei AD und Antipsychotika nötig, da...
 - Dosis und Blutspiegel sich nicht immer entsprechen!
 - Hirnspiegel aber sehr proportional
 - Gute Korrelation von Rezeptorbesetzung im Gehirn!
 - Blutspiegel korreliert besser als Dosis!
- Vorgehen
 1. Anforderung für TDM bei entsprechender Indikation
 2. Blutentnahme bei Talspiegel
 3. Validierte Laboranalysen (Richtigkeit, Präzision, Interferenzen, Qualitätskontrollen)
 4. Befundung (Mitteilung d. Ergebnisse, Kommentierung und Empfehlungen f. weitere Therapie)
 5. Therapieentscheidung durch klinischen Zustand und Laborbericht
- Spezifische Indikationen
 - Verdacht auf Interaktion oder Non-Compliance, unzureichendes Therapieansprechen
 - Vermeidung v. Überdosierung, bei Kombinationsbehandlungen
 - Gerontopatienten ü. 65, Kinder, genetische Besonderheiten

- UAW oder Rezidiv trotz richtiger Dosis
- Messungen meist nach 4 HWZ (da steady state), z.B. nach Ein- oder Um dosierung oder Absetzen
- Vorgehen bei Dosisänderungen
 - Blutspiegelmessung anfordern (im steady state, Messung im Labor)
 - Berücksichtigung v. Blutspiegel, Dauer d. Behandlung, UAW und therapeut. Wirkung
 - Je nach Pharmakologie d. Medikaments Dosisbeibehaltung oder -änderung oder Wechsel

Pharmakogenetische Tests

- Untersuchung d. genetischen Ausstattung v. Patienten zur angepassten Dosierung
 - z.B. Auswirkungen auf CYP 450, Leberenzym für hohe Induzierbarkeit
 - Bsp.: je mehr CYP 2D6-Allele aktiv, desto schneller Nortriptylin (TZA) i. Plasma abgebaut
- evtl. Überdosierungen mit krassen UAW oder ausbleibende Effekte je nach Beeinflussung d. Metabolisierung

Generelles Vorgehen bei UAW oder Unwirksamkeit

- TDM -> Plasmaspiegel normal?
- Wenn ja, pharmakologische Erklärung, wenn nein: Interaktion mit anderem Medikament?
- Wenn ja, Dosis oder Wirkstoff ändern, wenn nein: Gentest
- Genexpression normal: Compliance o.Ä. prüfen, bei Über- oder Unterexpression Dosis anpassen oder Medikament wechseln

Sitzung 9 – Stimulanzien und ADHS

Allgemeines

- Indikation: ADHS + Hypersomnie (Narkolepsie, primäre Hypersomnie, Tagesmüdigkeit aufgrund gestörten Nachtschlafs durch restless-legs oder Schlafapnoe)
- ADHS
 - Häufigste psychiatrische Erkrankung bei Kindern, 30-60% bis ins Erwachsenenalter
 - Symptome: Impulsivität, Aufmerksamkeitsdefizite, Hyperaktivität
 - Grundlagen: „vorderes und hinteres Aufmerksamkeitssystem“
 - Hinten: posteriorer Parietalkortex, Transmitter Noradrenalin
 - Vorn: PFC, Dopamin bei Motivation und Antrieb
- ⇒ Gründe f. vermehrte Einnahme
 - Häufigere Diagnose (Mädchen, Erwachsene, Jugendliche)
 - Längere Einnahme + Überdiagnostik (Druck, Modekrankheit)
 - Ätiologie
 - Im Okzipitallappen: vermehrte Durchblutung d. Gehirns
 - Im PFC + Striatum: weniger Durchblutung + Volumenminderung
 - Im Striatum mehr Dopamintransporter
 - Im PFC weniger Glukose-Metabolismus und Dopa-Decarboxylase
- Allgemeine Behandlungsprinzipien
 - In Jugend nicht ausdifferenziertes ZNS, hohe Neuroplastizität
 - Pharmakodynamische Unterschiede zu Erwachsenen
 - Keine randomisierten Untersuchungen in Studien für Kinder (unethisch + unbeliebt)
- ⇒ Multimodale Behandlung (pharmakologisch, psychotherapeutisch, Coaching/sozial/Bewegung etc.)
 - Studie: Multimodal treatment study: Medis, Psycho, beides, KG

- Ergebnisse: alle bessern sich, beides nicht besser als Medis allein, die beide aber besser als nur Psycho oder KG

Psychostimulanzien = Analeptica, Aufputschmittel, Weckamine

- Wirkung: erregende Wirkung für ZNS, mehr Antrieb und Gedächtnisleistung, weniger Müdigkeit
- Gruppen: Amphetaminabkömmlinge, Methylxanthine, z.B. Coffein, andere (z.B. Kokain, Nicotin)

Wirkstoffklassen

- Grundstruktur: Phenyl-Ethyl-Amin
- Eingesetzte Präparate: Methylphenidat, Amphetamin, Pemolin, Fenetyllin, Amfetaminil
 - 1. Wahl: Methylphenidat (als Ritalin, Medikinet&Medikinet Adult f. Erwachsene, Concerta u.a.)

Wirkmechanismen

- Blockade der Dopamintransporter (DAT) = Hemmung d. Dopamin-Wiederaufnahme
- Vermehrte Freisetzung v. Dopamin in den synaptischen Spalt (Amphetamine)
- Hemmung d. Monoaminoxidase und damit Verhinderung d. Noradrenalin- und Dopaminabbaus
- Freisetzung v. Noradrenalin und Verhinderung d. Einspeicherung
- ⇒ Dockt v.a. im Striatum an, bei Erwachsenen f. Hyperaktivität und Aufmerksamkeit signifikant besser gegenüber Placebo

Pharmakokinetik

- Keine Wirkung auf CYP-Enzyme in Leber, Amphetamin und Methylphenidat haben insg. fast keine Medikamenteninteraktionen
- Retardkapseln: übersteht Magenschleimhaut, durch Wasseraufnahme wird Wirkstoff nach und nach herausgepresst
 - Vorteil: gleichmäßigere Freisetzung, weniger auf und ab/Peaks
- Maximalkonzentration: intravenös nach 20min, oral nach ca. 90
 - SEHR KURZ, Effekte auf Verhalten nur 1-4h
 - HWZ 3,3h

Nebenwirkungen

- Appetitminderung
- Sedierung oder große Unruhe
- Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen
- Bauchschmerzen Übelkeit, Erbrechen
- Dysphorie, Irritabilität
- Einfluss auf Persönlichkeit: Tics, Ängste, affektive Symptome

Kontraindikationen

- Abhängigkeitserkrankungen
- Herz-Rhythmusstörungen, Krampfanfälle, Hirnerkrankungen
- Psychotische Symptome
- Schilddrüse, Prostatahyperplasie (Vergrößerung), Glaukom
- MAO-Hemmer werden eingenommen
- Schwangerschaft und Stillzeit

Weitere Medikamente

- Noradrenerge Antidepressiva (v.a. Atomoxetin => signifikante Wirkung nachgewiesen, Reboxetin)
 - Vorteile: keine Suchtsymptomatik, kein Craving oder drug-seeking nach Absetzen

- Fällt nicht unter Betäubungsmittelgesetz
- Andere chemische Struktur, kein Suchtverhalten, da kein Stimulans
- Dopaminerge AD (Bupropion)
- Alpha-Adrenerge Agonisten (Guanfacin)
- Nikotin-Erstzstoffe, z.B. Pflaster
- ⇒ Bei Komorbiditäten oft anderes Vorgehen!

Sitzung 10 – Suchterkrankungen

Alkoholentzugsbehandlung

- Heterogenität
 - Verschiedenste Symptome: Übelkeit, Schwindel, Krampfanfälle, Herzrasen, Schlafstörungen, Schwäche, Kopfschmerzen, Halluzinationen...
- Diagnostik
 - Nach ICD-10: allgemeine Kriterien erfüllt + 3 aus 10 Symptomen (Tremor, Schwitzen, Übelkeit, Kardiovaskuläres, psychomotorische Erregung, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl/Schwäche, passagere Halluzinationen, generalisierte Epilepsie)
 - Zeitl. Verlauf: Symptome werden graduell schwächer (passageres Syndrom)
 - Korrelation v. Entzugssymptomen nur sehr schwach und inkonsistent
- Zwischenzeitliches Desinteresse am Phänomen: nur als tageweises Phänomen angesehen, Ersatz durch andere Substanzen, Rückfälle erst viel später
- Modell der Abhängigkeit nach ICD-10 (mit Zwischenstufe d. Missbrauchs zwischen kontrolliertem Konsum und Abhängigkeit) empirisch nicht haltbar => Abhängigkeitsforschung nötig!
- ⇒ Entzug nur bei schwerer Abhängigkeit
- Probleme mit und ohne Entzug
 - Wenn Patienten Entzugssymptome haben, trinken sie vorher meist morgens mehr, geben dafür Aktivitäten auf, benötigen mehr Zeit dafür und haben berufliche Probleme
 - Außerdem: zusätzlich mehr Leber- und Magenprobleme, Pankreatitis, Neuropathien
- ⇒ Entzug als wichtiger Prädiktor für (Schweregrad der) Abhängigkeit => prognostisch ungünstig!

Neurobiologische Veränderungen

- Rezeptoraffinitäten: Nicotin-, 5-HT₃- (Serotonin), NMDA-/AMPA- und GABA-Rezeptoren
 - z.B. Veränderung in der Zusammensetzung d. GABA-A-Rezeptoren (z.B. weniger alpha-1), aber Erholung nach Entzug

Behandlung

- Pharmakologische Ziele
 - Möglichst kurze, aber vollständige Behandlung
 - keine Überdosierungen und Komplikationen
 - ambulant möglich durch Delegierbarkeit
- Eingesetzte Präparate
 - Clomethiazol
 - Medikament d. 1. Wahl, verhindert meiste Entzugssymptome
 - Delirverhütend und krampflösend, gut steuerbar und fest dosiert
 - Behandlung ca. 10 Tage lang bei weniger schweren Symptomen, mehrere Kapseln täglich, bei schweren alle 1-2h 2 Tabletten => langsames Ausschleichen
 - Oder symptomorientierte Behandlung mit stundenweiser Kontrolle d. Parameter

- ⇒ In der Regel sicheres Medikament, aber sehr stark sedierend (Ohnmacht?) und UAW
bronchiale Hypersekretion (schnupfenartig), starkes Abhängigkeitspotential => nicht über 1%!
- Diazepam (eigentlich für Angst, Schlaf und Epilepsie)
 - Am ersten Tag 4x10mg, danach 4x5mg
- Generell Benzodiazepine
 - In Studien: gegen Krampfanfälle Senkung d. Risikos v. 0.32 auf 0.11 => signifikant!
 - Placebo-Effekt aber fast genauso groß
- Carbamazepin
 - Nur nicht-retardiertes, Untersuchung d. Symptome alle 8h, nicht über 1%
 - Ca. 4x100mg, langsam Dosis reduzieren, für ca. 6 Tage
- Generell Antikonvulsiva (z.B. auch Valproinsäure)
 - In Studien: nicht so gut wie Benzos (gegen Placebo)
- Tiaprid (eigentlich Antipsychotikum)
- Zusammenfassung
 - Behandlung = wirksam, viele nicht-pharmakologische Effekte, z.B. Placebo
 - Benzos am evaluiertesten, Antikonvulsiva wirksam und sicher
 - Carbamazepin und Valproat gut untersucht und auch ambulant einsetzbar
 - Wenig Daten zu neueren Antikonvulsiva und Clomethiazol
- Ambulant vs. Stationär
 - Ambulant: Erwachsene, gute soz. Vernetztheit, ernsthafte Abstinenzmotivation, keine internistischen oder Abhängigkeitsvorerkrankungen, keine Deliranamnese
 - Stationär: bei Gegenteiligem Fall oder Komorbiditäten, Dauermedikation, Unbekanntheit

Pharmakologische Rückfallprophylaxe

- Therapieziele und Interventionen (abhängig v. Motivation und Krankheitsgrad)
 - Bei geringer Motivation, kurzer Abstinenz und hoher Krankheitslast Therapieziel kurzfristig => Trinkmengenreduktion
 - Bei andersrum: Ziel = langfristige Abstinenz und
- ⇒ Pharmakotherapie kann bei beidem angewandt werden
- Eingesetzte Substanzen
- Naltrexon
 - Hemmt Alkoholaufnahme und verstärkt Dopaminausschüttung
 - Verändert subjektive Effekte (Gefühl v. Sedierung)
 - Erhöht Anzahl abstinenten Tage (25 auf 75, JAMA Studie)
 - Effekt mit KVT: wenn glz. KVT, kein Unterschied Naltrexon/Placebo, ohne KVT, Überlegenheit vs. Placebo
 - Wirkt auf versch. Genexpressionen anders
- ⇒ Abstinenzhaltende und trinkmengenreduzierende + evtl. antidepressive Effekte
- ⇒ Zusammenfassung d. Combine-Studie
 - Alle Interventionen wirksam, Naltrexon zusätzlich Trinkmengen-reduzierend
 - Reduziert Anzahl schwerer Trinktage
 - Verhindert Rückfall um 36%
 - Probleme: Compliance? Nur bei gen. Untergruppen wirksam, Effektstärke, Verträglichkeit?
- Acamprosat
 - Genauer Wirkmechanismus unbekannt, aber Trinkzwischenfälle um 84% gesenkt ????
 - Wechselwirkung mit Glutamat-NMDA-Rezeptoren in Diskussion
- ⇒ In Studien keine Minderung d. Rückfallrisikos festgestellt (Meta-Analyse)
- Baclofen: verringert Rückfallrisiko v. 61% auf 29%
- Topiramate: trinkmengenreduzierende Effekte

Sitzung 11 – Schlafmedikation

- Schlafdauer nimmt insg. ab (als Säugling 16h, mit über 70 5,5-6h)
- Einschlafdauer variiert auch nach vorherigem Schlafpensum
- Versuch Randy Gardener: 11 Tage wach, nur passagere Beeinträchtigungen (Reizbarkeit, Gedächtnisstörungen, Wahrnehmungstäuschung), Erholung nach 1 Nacht Schlaf

Symptomatik

- Hypersomnie: pathologisch erhöhtes Schlafbedürfnis
- Dyssomnie: abnormales Schlafverhalten, z.B. Bettnässen, Angstträume
- Insomnie: SUBJEKTIV empfundenen Schlafdefizit oder Schlaflosigkeit
 - Nicht-organische: nicht durch andere psychische oder physische Krankheiten bedingt
 - Leitsymptome: Einschlaf- und Durchschlafstörungen, schlechte Schlafqualität
 - Begleitsymptome: Leidensdruck, Sorge über Konsequenzen, Reizbarkeit, überwiegendes Beschäftigtsein, seelische und physische Müdigkeit
- Auffälligkeiten
 - Tiefschlafreduktion: bei affektiven Störungen, Alkoholabhängigkeit, Schizophrenie und Demenzen
 - REM-Schlaf-Enthemmung: nicht bei Angst, Demenz und Essstörungen, sonst bei allen hier aufgeführten
 - Störung d. Schlafkontinuität: bei den meisten psych. Erkrankungen (z.B. auch Borderline, Angsterkrankungen, Essstörungen und die v. oben)

Ursachen

- Exogene Reizüberflutung
- Körperliche oder psychische Belastung/Krankheiten
 - Herz, Lunge, Niere, Magen-Darm, hormonelle Ursachen, Schmerzkrankheiten, Infektionen, Epilepsien, Polyneuropathien, EPS
- Übermäßiger Koffein-, Tabak- oder Alkoholgenuss, toxische Noxen (z.B. Lösungsmittel)
- Einnahme v. Arzneimitteln mit psychostimulierender Wirkung
 - z.B. Hypnotika (bei z.B. Rebound-Insomnie)
 - Antihypertensiva (β -Blocker) oder Asthmamedikamente
 - Hormonpräparate, Anabolika, antriebssteigernde Antidepressiva
 - Alkohol und stimulierende Substanzen

Therapie

- Objektive Überprüfungsmethoden: Pharmako- und Schlaf-EEG, Einschlafzeit, Verringerung d. Wachzeit, Gesamtschlafzeit
 - Abstellen d. Ursachen
 - Nicht-medikamentöse Therapie
 - KVT: Schlafrestriktion, Psychoedukation, Relaxationstraining, Stimuluskontrolle, Schlafhygiene
 - Ziele: Entkatastrophisierung, realistische Erwartungen, kein Schlaf-Erzwingen, weniger wichtig nehmen, Toleranzentwicklung ggüber den Folgen
 - Medikation
 - Gegen Insomnie
 - Benzodiazepine, andere GABA-Antagonisten (Flourazepam HWZ = 2h, Triazolam, Nitrazepam, Diazepam = Valium (HWZ 2040h!), Lormetazepam)
- ⇒ Aber: Absetz-Effekte, z.B. Rebound-Insomnie, low-dose-Abhängigkeit, Stürze durch Muskelrelaxation, Hang-over bei langer HWZ, Atemregulation <-> Schlafapnoe
- Sedierende Antidepressiva/Antipsychotika,

- Antihistaminika (geringe Abhängigkeitsgefahr, langsame Anflutung, schnelle Toleranzentwicklung)
 - Melatonin (letzteres in D nicht zugelassen)
 - Pflanzliche Beruhigungsmittel: Baldrian, Lavendel, Passionsblumenkraut, Hopfen, Melisse
 - Z-Medikamente: Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon (nur schlafanstoßend, verändern vweniger das Schlafprofil) => ERSTE WAHL
 - Nebenwirkungen
 - Müdigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche
 - Bei rascher Anflutung; Euphorisierung
 - Gewichtszunahme, Libidostörungen
 - Paradoxe Wirkung (v.a. bei Älteren)
 - Herz-Kreislauf, Atemdepression
 - Gegen Tagesmüdigkeit: Amphetamine, Modafinil
- ⇒ Wirkung: verändert Schlafprofil, mehr Schlaf, aber nicht unbedingt erholsamer

Verordnungsgrundsätze

- Nur kurz- bis mittelfristig einsetzen
 - Interaktion mit Grunderkrankung? Häufige Wechselwirkung m. anderen Medikamenten + Alkohol
 - Ursachenprüfung
 - Psychogen? Medikamentös verursacht?
 - Komorbide Erkrankungen? (nur dann Medis)
 - Bei Kindern Schlafmedikation nicht anwenden, höchstens bei Epilepsie
- ⇒ Besondere Bedeutung bei psychiatrischen Patienten
- ⇒ Erst Ursache klären, Abhängigkeit und Toleranz beachten und strenge Diagnosestellung!
- ⇒ Nie länger als 2 Wochen! (In Praxis nicht umgesetzt)

Sitzung 12 – Arzneimittelwechselwirkungen

Kombinationsbehandlungen: Medikament A + Medikament B

1. Häufig: Wirkung v. A unverändert
 2. Selten: Wirkung v. A verstärkt => mehr UAW, Intoxikation, Wirkpotenzierung
 3. Selten: Wirkung v. A abgeschwächt => Wirkverlust (in Psychiatrie oft dramatisch)
- ⇒ Kombinationsbehandlung gefährlich und kompliziert, manchmal aber nötig
- In Praxis häufig (im Schnitt 3 Medikamente/Tag/Patient, Frauen noch etwas mehr)
 - Formel $i = (n^2 - n) / 2$ => mehr Medis => exponentieller Anstieg d. AW

Pharmakodynamik und -kinetik

- Pharmakokinetik: Aufnahme d. Wirkstoffs in Magen-Darm-Trakt, Metabolisierung in Leber, Exkretion d. Metabolite über Niere, Passage v. Organschranken
 - 1 Wirkstoff beeinflusst die Aufnahme, Verteilung oder Ausscheidung d. anderen
 - Folgen: Verlängerung/Verzögerung d. Wirkung oder d. Wirkeintritts
- Pharmakodynamik: Wirkung d. Präparats im Wirkkompartiment (bei Psychopharmaka = Gehirn) (Blockierung od. Aktivierung v. Rezeptoren)
 - 2 Wirkstoffe greifen am selben Zielorgan an
 - z.B. Gabe eines Inhibitors d. Abbauenzyms v. A: Wirkung v. A potenziert => Dosisreduktion nötig

- Gabe eines Abbau-Induktors: mehr wird abgebaut => weniger Wirkung v. A => Dosissteigerung nötig (aber: bei Absetzen d. Induktors zu viel A vorhanden)
 - Gelegentlich auch völlig neue Wirkungen
- ⇒ Interaktionen in Leber oder Gehirn möglich (Wechselwirkung an Enzymen od. Rezeptoren)

Arzneimittelwechselwirkungen

- A + Abbauinhibitor => verstärkte Wirkung v. A! (z.B. Fluoxetin SSRI zu Amitriptylin TZA)
- A + Abbauinduktor => nachlassende Wirkung v. A (z.B. Johanniskraut zu Cyclosporin A: Immunsuppressivum)
- A + Absetzen d. Abbauinduktors => Anstieg d. Konz. v. A (z.B. Aufgabe d. Rauchens bei Olanzapin)
- A + Absetzen d. Abbauinhibitors => Abfall d. Konzentration
- Einflussgrößen
 - Wirkprofil (Rezeptoraktivierung? UAW? Therapeutische Wirkung?)
 - Abbauenzyme (Wodurch werden sie gehemmt/induziert?)
 - Patientenmerkmale (Komorbiditäten? Pharmakogenetik?)
 - Metabolite/Abbauprodukte (Toxisch? Welche? Wirkung?)
- Carbamazepin = Enzyminduktor
- Fluvoxamin, Fluoxetin (SSRI), Bupropion (SNRI), Valproinsäure, Methadon (Opioid) = Inhibitoren