

- ▶ Bei einer Polymedikation im Alter ist **auf Interaktionen und Wechselwirkungen besonders zu achten.**
- ▶ **Regelmäßige Kontrollen der Elektrolyte und EKG-Kontrollen** erhöhen die Sicherheit in der Behandlung.



Alte und multimorbide internistische Patienten

Häufige und klinisch relevante Pitfalls/Hürden der Psychopharmaka-Therapie

Die veränderte Pharmakodynamik (d. h., was macht das Pharmakon mit dem Körper?, **Tab. 1**) und die veränderte Pharmakokinetik (d. h., was macht der Körper mit dem Pharmakon?, **Tab. 2**) erfordern bei älteren Menschen oft eine Anpassung der Dosierung. Bei einer Polymedikation im Alter ist auf Interaktionen und Wechselwirkungen besonders zu achten. Im Folgenden werden die 5 häufigsten und klinisch relevanten Syndrome und Interaktionen angeführt:

1. Antidepressiva SSRI und SNRI

Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) hemmen den Serotonin-Transporter (SERT) bzw. auch den Noradrenalin-Transporter und wirken somit über die Serotonin- und Noradrenalin-Spiegelhöhung im synaptischen Spalt. In der Alterspsychiatrie verwenden wir als SSRI vor allem Sertralin, Citalopram und Escitalopram, da bei diesen Substanzen weniger Interaktionen zu beobachten sind. Paroxetin und Fluoxetin agieren als CYP2D6-Inhibitoren mit zahlreichen internistischen Medikamenten (siehe unten). Als SNRI kommen Venlafaxin, Duloxetin und Milnacipran zum Einsatz. Bei Neigung zum hohen Blutdruck bzw. einer guten Einstellung eines erhöhten Blutdrucks sollten SNRI zurückhaltend eingesetzt werden.

Syndrome unter SSRI und SNRI

Hyponatriämie (< 130 mmol/l): Die häufig auftretende Hyponatriämie ist durch eine Wasserretention und auch durch das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion bedingt. Es zeigen sich Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Kopfschmerzen, Tremor,

Tab. 1: Beispiele für Veränderungen der Pharmakodynamik im Alter

Neurotransmitter	Veränderungen	Auswirkungen
Serotonin	5HT ₂ -Rezeptoren reduziert, Serotoninaufnahmen reduziert	Wirkverlust von SSRI und SNRI
Dopamin	Dopaminproduktion reduziert, Neurone im nigrostriatalen System vermindert	medikamenteninduziertes Parkinsonoid
Acetylcholin	ACh-Produktion reduziert	empfindlicher auf Anticholinergika, Delir-Risiko
GABA	Veränderung Rezeptoraktivität	empfindlicher auf Sedativa

Tab. 2: Beispiele für Veränderung der Pharmakokinetik im Alter

Veränderung	Auswirkungen
Zunahme von Körperfett/Reduktion von Muskelmasse und Körperwasser	Verteilungsvolumen verändern sich, lipophile Substanzen werden vermehrt gespeichert (z. B. Benzodiazepine wie Diazepam)
Reduktion der Herzaktivität/verminderte Durchblutung	Veränderung der Serumkonzentrationen, verlängerte Verweildauer der Medikation im Körper, stärkere Wirkung bei geringerer Dosierung
Reduktion des Stoffwechsels in der Leber	hepatische Elimination vermindert (z. B. SSRI, SNRI)
Reduktion der Ausscheidung in der Niere	Ausscheidung verlangsamt/reduziert, Akkumulierung nierenpflichtiger Medikamente (z. B. Lithium, Amisulprid, Memantin)
CYP-450-Reduktion der Aktivität (Phase-I-Reaktion)	Inhibition oder Induktion an den Isoenzymen

Wesensveränderung bis hin zu Verwirrtheit und epileptischen Anfällen. Es handelt sich um einen Gruppeneffekt der SSRI und SNRI, dies ist aber auch im Rahmen der Polymedikation mit Analgetika (NSAR, Fentanyl), Antikonvulsiva (Carbamazepin), Antipsychotika, Antiarrhythmika (Amiodaron) und Diuretika zu beobachten. Als alternative antidepressive und axiolytische Therapie kann Mirtazapin und Trazodon eingesetzt werden, die dieses Syndrom deutlich seltener aufweisen.

Serotonerges Syndrom und Serotoninsyndrom: Unter einem serotonergen Syndrom versteht man einen zu hohen Serotoninspiegel bzw. beim Serotoninsyndrom eine Überflutung des Körpers mit Serotonin. Klinisch zeigen sich vegetative Symptome (wie Schwitzen, Übelkeit, Tachykardie, Hypertonie, Kopfschmerzen und erweiterte Pupillen), neuromuskuläre Symptome (wie Tremor, Myoklonien und Krämpfe) sowie zentralnervöse Symptome (wie Unruhe, Akathisie und Bewusstseinsstö-



rungen). Beim Serotoninsyndrom kommt es zum Delir und zu massiv ausgeprägten somatischen Symptomen, die eine Intensivbehandlung erfordern. Ursächlich kann eine Überdosierung von SSRI oder SNRI zugrunde liegen, häufig besteht jedoch eine Kombination an Medikamenten, die das Serotonin erhöhen, wie Psychopharmaka (TCA, Johanniskraut, MAO-Hemmer), Opiate (Tramadol), Migränemittel (Sumatriptan) und Antibiotika (Linezolid) sowie Carbamazepin. Die Dosis der Antidepressiva sollte halbiert und der Einsatz der anderen Medikamente überdacht bzw. diese ausgetauscht werden (z. B. Opiate statt Tramadol).

2. Antipsychotika

In der Verwendung von typischen und atypischen Antipsychotika ist bei älteren Patienten zu unterscheiden, ob ich jemanden behandle, der diese Medikation schon sehr lange bei einer psychiatrischen Erkrankung einnimmt, oder jemanden, der diese erstmals im Alter bekommt – zum Beispiel bei Verhaltensstörungen bei Demenz. Die Dosis ist bei erstmaliger Medikation im Alter deutlich niedriger, und die Behandlung sollte zeitlich auf 6 bis 12 Wochen begrenzt sein.

Syndrome unter Antipsychotika

Extrapyramidal-motorische Störungen: Unter der Behandlung mit Antipsychotika, stärker bei den typischen (z. B. Haloperidol, Risperidon, Flupentixol, Olanzapin) als bei den atypischen (z. B. Aripiprazol, Amisulprid, Quetiapin, Clozapin), kann es zu extrapyramidal-motorischen Störungen kommen, wie Früh dyskinesien, Parkinsonoid, Akathisie oder nach längerer Behandlung auch zu Spätdyskinesien. Als Reaktion darauf kann man die Dosis reduzieren oder auf ein anderes Antipsychotikum umstellen (z. B. Aripiprazol, Clozapin) oder Biperiden als Begleitmedikation dazu verordnen.

Kardiovaskuläre Störungen: Störungen im kardiovaskulären System durch die Gabe von Antipsychotika äußern sich in QT-Verlängerung (> 440 ms), aber auch durch erhöhte Raten an plötzlichen kardiovaskulären Ereignissen. Die

TAKE-HOME

- Monotherapie mit Psychopharmaka bevorzugen
- Start der Medikation mit der halben sonst üblichen Dosis
- regelmäßige und ausreichende Flüssigkeitszufuhr
- regelmäßig EKG und Laborkontrollen (Elektrolyte)
- mögliche Interaktionen beachten

se Nebenwirkungen sind häufiger bei höheren Dosen und bei längerer Anwendung. Besondere Vorsicht ist bei der Gabe von Haloperidol i. v. gegeben (potenter hERG-Inhibitor, Ionenkanal im Erregungsleitungssystem des Herzens). Eine QT-Verlängerung kann sich unter den Symptomen des Unwohlseins und der Herzbeklemmung zeigen, als Folgen können Tachykardie oder auch Kammerflimmern auftreten. Als Ursache unter den Medikamenten können eben Antipsychotika (Haloperidol, Ziprasidon, Quetiapin, Sulpirid), auch Kombination mit Antidepressiva (Doxepin, Amitriptylin), Antiarrhythmika (Amiodaron, Sotalol), Antibiotika (Makrolide, Chinolone) oder auch Antimykotika verantwortlich sein.

3. Sedativa und Anxiolytika (Benzodiazepine)

Durch die Veränderung der Rezeptoraktivität und die Zunahme des Körperfettanteils reagieren ältere Menschen besonders empfindlich auf die Gabe von Benzodiazepinen. Es kann zu Sedierung mit Sturzgefahr sowie zur kognitiven Verschlechterung kommen. Bei längerfristiger Einnahme mit Dosissteigerung kann sich ein Suchtverhalten entwickeln. In der Verschreibung sollten kurzwirksame Benzodiazepine (z. B. Oxazepam, Lorazepam, Alprazolam) – und diese nur kurzfristig – verwendet werden. Außerdem sind Oxazepam und Lorazepam nicht lipophil. Langwirksame Benzodiazepine mit entstehenden Metaboliten sollen aus den angeführten Gründen vermieden werden (z. B. Diazepam mit einer HWZ von 20–40 h und mit Metaboliten bis 200 h).

4. Antidementiva

Bei der Verschreibung von Antidementiva ist bei der Gruppe der Acetylcholinesterasehemmer (AChE-I) in der Kombination mit Antiar-

rhythmika (z. B. Digitalis, Amiodaron, Beta-Blocker) vor allem an eine Bradykardie zu denken. Bei der Gabe von Memantin ist zu beachten, dass die zusätzliche Verabreichung von Dopaminagonisten oder L-Dopa zu Schwindel und Dyskinesien führen kann, es gibt auch keine Zulassung in der Behandlung der Parkinson-Demenz. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis zu halbieren.

5. Polypharmazie, CYP-System

Nachfolgend finden Sie häufige und relevante klinische Beispiele:

Inhibition

Isoenzym 2D6: Dieses Isoenzym ist am Abbau zahlreicher internistischer, aber auch psychiatrischer Medikamente beteiligt. Potente Inhibitoren sind die Antidepressiva Paroxetin und Fluoxetin. Bei Blutdrucksenkern mit Spiegelerhöhung, wie Nebivolol oder Metoprolol, kann es zum Auftreten schweren Bradyarrhythmien kommen. Tramadol und Tamoxifen, als inaktive Vorstufen (Prodrug), werden über das Isoenzym 2D6 in die wirksame Form umgewandelt, bei Hemmung am Isoenzym kommt es zu einer deutlich reduzierten Umwandlung und daher Wirksamkeit.

Isoenzym 3A4: Quetiapin und Aripiprazol (Abbau über 3A4) steigen im Plasmaspiegel durch die Gabe potenter Inhibitoren, wie Clarithromycin oder Erythromycin. Grapefruitsaft, als Inhibitor, kann die Bioverfügbarkeit von Psychopharmaka wie Quetiapin, Clomipramin, Carbamazepin und Buspiron um das 3- bis 5-Fache steigern.

Induktion

Isoenzym 3A4: Carbamazepin und Johanniskraut wirken induzierend, Phenprocoumon wird in seiner Wirksamkeit reduziert, Folge könnten Thrombosen und kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse sein. Die Induktion betrifft auch Theophyllin, Cyclosporin und Antinfektiva (wie HIV-Medikamente). ■

Literatur beim Verfasser