



*Stellenwert von Trazodon bei
multimorbiden älteren Patienten*

Positionspapier

VORSITZ:

PRIM. ASSOC.PROF. PRIV.DOZ. DR. MARTIN AIGNER

TEILNEHMER:

**DR. CHRISTINA HOFER-DÜCKELMANN, MSC, AHPH, PRIM. DR. CHRISTIAN JAGSCH, PRIM.
DR. CHRISTA RADOS, DR. JAKOB RADOS, OA DR. MICHAEL RAINER, PRIM. DR. ANDREAS WALTER,
DR. ALBERT WUSCHITZ**

Chronische Erkrankungen und Multimorbidität sowie die dadurch bedingte Polypharmazie sind ein zunehmendes Problem in der alternden Gesellschaft und stellen die Medizin vor enorme Herausforderungen. Der Begriff Multimorbidität, der unterschiedlichen Definitionen unterliegt, wurde bereits 1996 als „die Koexistenz oder das gleichzeitige Auftreten von zwei oder mehr chronischen und/oder akuten Krankheiten oder Gesundheitszuständen in einer Person“ formuliert [van den Akker, 1996]. Die WHO hingegen spricht vom gleichzeitigen Vorliegen von mehr als 5 Erkrankungen, wobei in der klinischen Praxis multimorbide Patienten¹ deutlich mehr konkomittierende Erkrankungen aufweisen.

Demgegenüber bedeutet Polypharmazie die gleichzeitige Verabreichung von einer Vielzahl von Medikamenten, wobei gemäß der Österreichischen Ärztezeitung [2010] Patienten ab dem 75. Lebensjahr durchschnittlich 7,5 Medikamente einnehmen. Darüber hinaus sind die eingenommenen „Over the Counter“ (OTC)-Präparate bzw. andere nicht verordnete pharmakologische Substanzen insbesondere in geriatrischen Kollektiven von nicht zu unterschätzender Relevanz.

Trazodon ist eine multifunktionale Substanz mit einer klar definierten Dosis-Wirkungs-Beziehung, die zur Behandlung von Depressionen sowie zahlreicher Depressions-assoziiierter Komorbiditäten eingesetzt wird. Trazodon stellt ein gutes Beispiel für eine Substanz dar, die im Einklang mit Studiendaten einen klinischen Stellenwert hat.

Neben der antidepressiven, anxiolytischen und sedierenden Wirkung besteht der Vorteil von Trazodon in seinem günstigen Nebenwirkungsprofil, das insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten mit Polypharmazie eine entscheidende Rolle spielt.

Vor diesem Hintergrund diskutierten österreichische Experten bei einem Experten-Meeting, das im April 2016 stattfand, die aktuelle Versorgungssituation von älteren, multimorbiden psychiatrisch-neurologischen Patienten bzw. die Studienlage zu Trazodon und dessen Einsatz bei Depression mit begleitenden Komorbiditäten.

Im folgenden Positions-Statement wird der Stellenwert von Trazodon in der Geriatrie anhand von Studiendaten und klinischen Erfahrungen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie Wechselwirkungen/Interaktionen zusammengefasst.

1. TRAZODON: DAS SARI-KONZEPT

Das Antidepressivum Trazodon wird aufgrund seiner Positionierung auf die Schlafproblematik und Kombinationstherapie in den vergangenen Jahren oftmals nicht als ausreichend potente antidepressive Substanz wahrgenommen. Das SARI-Konzept von Trazodon, das unter Beachtung der individuell erforderlichen Wirkstoffkonzentrationen zu einer Verbesserung einer Vielzahl von Symptomen einer depressiven Störung führt, bedarf daher einer akzentuierten Betonung.

Trazodon ist ein Serotonin 5-HT₂-Antagonist und Reuptake-Inhibitor (SARI), der gleichzeitig eine antagonistische Wirkung auf 5-HT₂-Rezeptoren und eine Serotonin-Wiederaufnahmehemmung bewirkt. Trazodon inhibiert zum einen postsynaptische 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren, zum anderen spezifische Serotonin-Transporter-Mechanismen, die den Rücktransport

von Serotonin aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptischen Zellen verhindern. Darüber hinaus wirkt die Substanz moderat antagonistisch an H₁-Rezeptoren sowie potent antagonistisch an α ₁-adrenergen Rezeptoren. Dabei gibt es dosisabhängige Effekte.

Niedrige Trazodon-Dosierungen (25–50–150 mg/Tag) interagieren antagonistisch mit 5HT_{2A}-, 5HT_{2C}-, H₁- und α ₁-Rezeptoren. Die dadurch vermittelte Blockade des Arousal-Systems im Hirnstamm resultiert in einer Schlafinduktion mit Schlafnormalisierung, einer Reduktion ängstlicher Erregung und einer Sedierung.

Der eigentliche antidepressive Effekt tritt bei höheren Dosierungen (ambulant 150–400 mg/Tag; stationär max. 600 mg/Tag) durch die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung und die Aktivierung des postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptors infolge eines nun vermehrten Serotonin-Angebots im synaptischen Spalt ein. Durch diese Aktivierung der 5-HT_{1A}-Rezeptoren zusammen mit der antagonistischen Wirkung auf 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren werden die entscheidenden antidepressiven, anxiolytischen und schlafstabilisierenden Wirkungen induziert. Die Serotonin-Stimulation der 5-HT_{1A}-Rezeptoren potenziert ferner die Noradrenalin- und Dopaminenthemmung durch den 5-HT_{2A}- und den 5-HT_{2C}-Antagonismus, wobei die dadurch gesteigerte Noradrenalin- und Dopaminfreisetzung im präfrontalen Kortex zu einer Verbesserung der kognitiven und der exekutiven Funktionen führt. Daneben zeigt Trazodon praktisch keinerlei anticholinerge (muskarinerge) Wirkkomponente.

Basierend auf seinen pharmakologischen Eigenschaften ergibt sich für Trazodon eine Reihe von Einsatzgebieten (Abbildung 1), wobei im Zuge der Behandlung geriatrischer Patienten folgende Aspekte im Vordergrund stehen:



¹ Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind jedoch gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

- a) Dosierung: „Start low, go slow“
- b) Bei Nierenerkrankung keine Dosisanpassung erforderlich
- c) Unter Trazodon sind Gewichtszunahme oder Restless Legs Syndrom (RLS) nicht zu erwarten
- d) Beachten von Wechselwirkungen/Interaktionspotential beim geriatrischen Patienten; cave: Herz, Leber²

Ein grundsätzlich bestehendes Problem ist die in einer Vielzahl von Studien fehlende erforderliche Differenzierung zwischen Trazodon und Trazodon retard, auch hinsichtlich der Festlegung von Referenzwerten zu Plasmaspiegelbestimmungen, zumal Trazodon breit verordnet wird. Eine Differenzierung zwischen Trazodon und Trazodon retard insbesondere in Hinblick auf Nebenwirkungen und CYP-Interaktionen wäre wünschenswert.

2. TRAZODON BEI DEPRESSION UND ANGSTZUSTÄNDEN

2.1. Wirksamkeit von Trazodon bei Depression/Angstzuständen

In Hinblick auf die 12-Monatsprävalenz zählen Depression und Angst weltweit zu den häufigsten psychiatrischen Störungen, wobei die Depression gemäß WHO-Daten in den Industrieländern in den nächsten Jahren auch die führende Ursache von DALYs (disability-adjusted life years) darstellen wird [Mathers & Loncar, 2006].

Depressive Erkrankungen bleiben bei älteren Personen häufig unerkannt, da sie meist nicht spontan über ihre depressive Verstimmung sprechen oder diese eher herunterspielen.

Auch bei älteren Patienten ist das Behandlungsziel die Remission der Depression, da diese hinsichtlich Rückfallrisiko und funktionellem Zustand der Patienten einen entscheidenden Stellenwert einnimmt [Hirschfeld et al., 1997; Miller et al., 1998; Riso et al., 1997; Bauer et al., 2002; Paykel et al., 1999]:

- Remittierte Patienten erreichen höheres Funktionsniveau
- Das Rückfallrisiko bei vollständig remittierten Patienten ist geringer
- Die Persistenz residueller Symptome führt bei 50% der Patienten zu einer Chronifizierung der Erkrankung

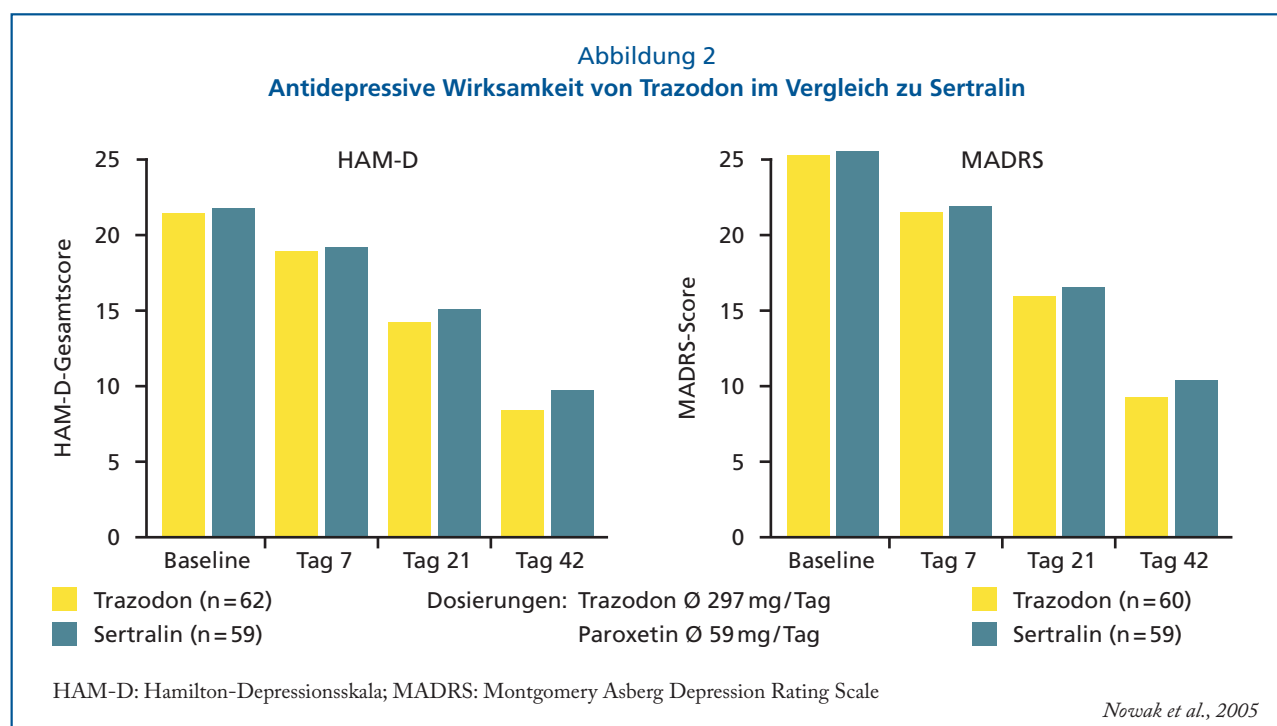
Zur Behandlung der unipolaren Depression liegt eine Reihe von Argumenten vor, die für den Einsatz von Trazodon bei älteren, multimorbiden Patienten sprechen:

Die Substanz

- verfügt über ein nachweislich gutes Verträglichkeitsprofil
- gewährleistet Sicherheit vor Überdosierung
- erzielt ein therapeutisches Ansprechen bereits in einer frühen Krankheitsperiode
- kann durch die vielfältigen Dosierungsmöglichkeiten an die individuellen Bedürfnisse des jeweiligen Patienten angepasst werden
- zeigt seine gute Wirkung auch bei unterschiedlichen Komorbiditäten
- ist auch in der Behandlung begleitender Angstzustände wirksam

Die Verfügbarkeit der Retard-Formulierung seit 2000 erbrachte eine markante Verbesserung, da Plasmaspiegelschwankungen tagsüber abgefedert werden können.

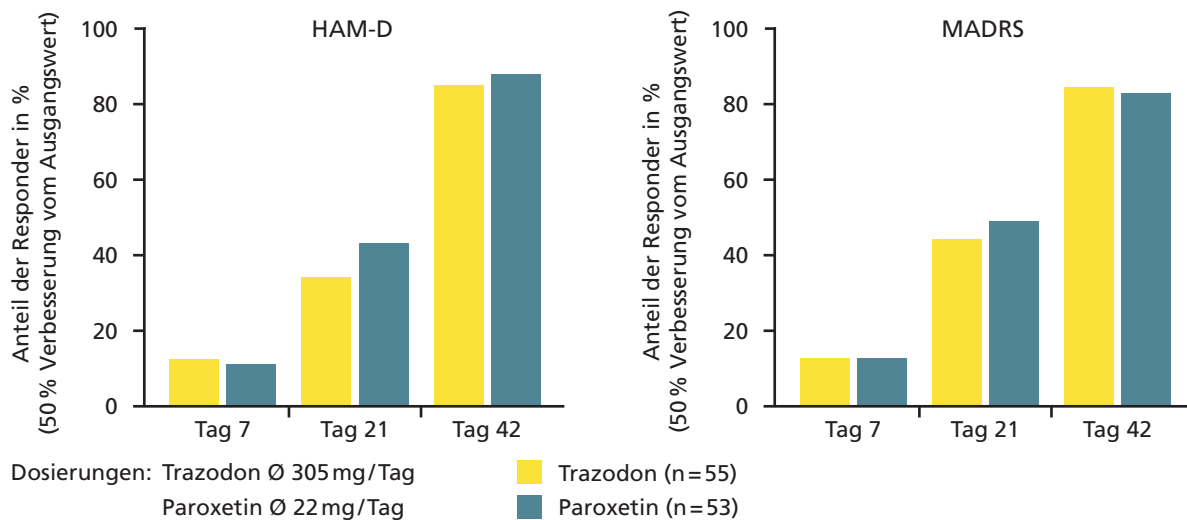
In einer doppelblinden Vergleichsstudie gegenüber Sertralin unter Einschluss von 122 Patienten [Munizza et al., 2006] zeigte sich nach sechs Wochen Behandlung zwischen Trazodon und Sertralin eine vergleichbare Verringerung der depressiven Symptomatik



² Mit Antihypertensiva: Bradykardie, Synkopengefahr; erhöhtes Risiko von Torsades de pointes mit Antiarrhythmika/Trizyklika; Patienten mit Herzrhythmusstörungen überwachen. Bei Patienten mit Leberschäden/schwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten; die regelmäßige Überprüfung der Leberfunktion ist in Betracht zu ziehen

Abbildung 3

Antidepressive Wirksamkeit von Trazodon im Vergleich zu Sertralin



HAM-D: Hamilton-Depressionsskala; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale

Kasper et al., 2005

bzw. Krankheitsremission (Abbildung 2). Dabei wurde Trazodon in deutlich höherer Dosierung als in der klinischen Praxis üblich verabreicht.

Das generell gute Verträglichkeitsprofil reflektierte die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften der beiden Antidepressiva: Über unerwünschte v. a. gastrointestinale Wirkungen von meist milder Ausprägung berichteten 43% in der Sertralin-Gruppe, während unter Trazodon 42% unerwünschte Wirkungen vorwiegend das ZNS betreffend angaben. Insgesamt zeigt diese Studie Trazodon als wirksame therapeutische Option für Patienten mit Major Depression und begleitenden Schlafstörungen.

Die gegenüber SSRIs ebenbürtige antidepressive Effektivität von Trazodon bestätigt eine weitere doppelblinde Vergleichsstudie mit Paroxetin (Abbildung 3) [Kasper et al., 2005].

Die anxiolytische Wirkung von Trazodon (Ø max. Tagesdosis 255 mg) in der Behandlung der Generalisierten Angststörung (GAD) wurde im Vergleich zu Imipramin (143 mg) und Diazepam (26 mg) evaluiert, wobei Trazodon und Diazepam eine vergleichbare anxiolytische Wirksamkeit aufwiesen [Rickels et al., 1993].

Die Ergebnisse unterstreichen den Stellenwert antidepressiver Substanzen in der Behandlung der GAD und bestätigen die klinische Erfahrung der guten Verträglichkeit geringer Trazodon-Dosen bei Patienten mit Angstzuständen

tagsüber unter Vermeidung der Benzodiazepin-assoziierten kognitiven Beeinträchtigungen.

2.2. Nebenwirkungen und Verträglichkeit von Trazodon bei Depression/Angstzuständen

Trazodon verfügt über ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Die häufigste unerwünschte Wirkung ist Sedierung, die zum einen als abendliche Sedierung häufig erwünscht ist, andererseits den limitierenden Faktor für das Erreichen der vollständigen antidepressiven Potenz von Trazodon darstellt.

2.3. Dosierung von Trazodon bei Depression/Angstzuständen

Trazodon sollte vorsichtig und langsam über einen längeren Zeitraum auf die Gesamtdosis gesteigert werden. Die therapeutische Empfehlung der antidepressiven Zieldosis liegt bei 300 mg, die allerdings aufgrund sedierender Nebenwirkungen oftmals nicht erreichbar ist. Trazodon muss nicht unbedingt immer abends eingenommen werden und kann bei Angstpatienten auch tagsüber in niedriger Dosierung als Tranquilizer-Ersatz in Betracht gezogen werden.

Trazodon verfügt dosisabhängig über eine hohe antidepressive und anxiolytische Wirksamkeit und zeichnet sich durch ein gutes Verträglichkeitsprofil aus.

3. STELLENWERT VON TRAZODON BEI SCHMERZ IM RAHMEN EINER DEPRESSION

Der Zusammenhang zwischen Schmerz bzw. körperlichen Missempfindungen und affektiven Störungen ist bekannt und gut untersucht. Etwa zwei Drittel der Patienten mit einer Major Depression berichten über chronische Schmerzen [Kasper et al., 2015; Ohayon & Schatzberg, 2010]. Die vormalige Differenzierung zwischen psychogenem, somatoformem und somatischem Schmerz gilt heute als obsolet [Kasper et al., 2015].

Die meisten klinischen Untersuchungen zu Schmerz und Depression zeigen eine Schmerzverminderung durch Verbesserung der depressiven Symptomatik bzw. der Schlafarchitektur, die in einem reduzierten Schmerzempfinden resultiert.

Die direkte analgetische Wirksamkeit von Trazodon in der Behandlung chronischer Schmerzzustände bzw. Schmerzreduktion belegt eine randomisierte Multicenter-

Studie, in der die Substanz dem Trizyklikum Amitriptylin gegenübergestellt wurde (n=45) [Ventafridda et al., 1988]. Alle Patienten waren bereits mit Analgetika wie NSAR und Opioiden vorbehandelt. Unter Trazodon und Amitriptylin konnte eine ebenbürtige analgetische Wirksamkeit in Hinblick auf die Parameter Schmerzintensität, Schlaf-/Steh-/Liegestunden, Nebenwirkungen, Stimmung sowie Angst- und Schwächezustände beobachtet werden.

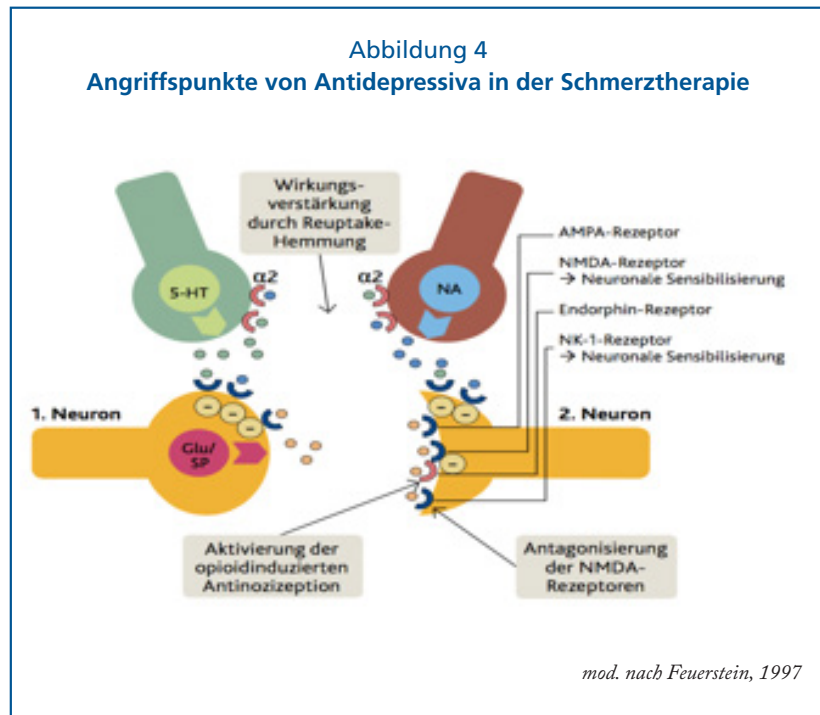
Letztlich ergaben sich auch hinsichtlich der Beeinflussung von Begleitsymptomen wie Angst, Schlaflosigkeit und Schmerz keine relevanten Unterschiede für die 13 verwendeten antidepressiven Substanzen.

Zahlreiche Studien sowie Metaanalysen und Review-Arbeiten dokumentieren die analgetische Wirkung von Antidepressiva und deren Einsatz in der Schmerztherapie (Tabelle 1) [Ginsberg et al., 1996; Bradley et al., 2003; Staiger et al., 2003; Moore et al., 2012; Wong et al., 2014].

Pfadanalytische Untersuchungen belegen, dass zwei Drittel der Schmerzreduktion durch Antidepressiva auf direkte analgetische Mechanismen und ein Drittel der Schmerzreduktion auf die Verbesserung depressiver Symptome zurückgeführt werden [Kasper et al., 2015; Marangell et al., 2011] (Abbildung 4).

84% der chronischen Schmerzpatienten leiden zudem an einer nach ICD-10/DSM-IV-Kriterien diagnostizierten Schlafstörung [Aigner et al., 2003]. Ein Antidepressivum wie Trazodon kann ein chronisches Schmerzsyndrom zum einen durch die Verbesserung der Schlafqualität positiv beeinflussen, zum anderen durch analgetische Effekte, i. e. Wirkung auf das deszendierende Hemmsystem, spezifische Wirkung über Serotoninrezeptoren sowie eine Interaktion mit Opioidrezeptoren.

In einer offenen Studie konnte bei Fibromyalgie-Patienten (n=66) durch die Behandlung mit Trazodon neben



der Schlafverbesserung auch eine signifikante Verbesserung der Schmerzsymptomatik erzielt werden [Morillas-Arques et al., 2010]. In Kombination mit Pregabalin wurde darüber hinaus eine Potenzierung der Symptomverbesserung bei guter Verträglichkeit erreicht [Calandre et al., 2011].

Auch bei Diabetes-Patienten mit distalen Polyneuropathien scheint Trazodon eine wirksame Behandlungsoption zu sein: In einer Studie führte die Behandlung mit 50 bzw. 100 mg/d Trazodon zu einem deutlichen (61,3%) bis vollständigen (22,6%) Schmerzurückgang bei generell guter Verträglichkeit [Wilson, 1999].

In mehreren Untersuchungen, die Patienten mit unterschiedlichen Schmerzsyndromen einschlossen, führte Trazodon zu einer deutlichen Schmerzreduktion bei gleichzeitig verbesserter Schlafqualität.

Tabelle 1
Schmerztherapie mit Antidepressiva: Synopsis von RCTs

1./2./3. Wahl	Substanzname	Dosierungsempfehlung	1./2./3. Wahl	Substanzname	Dosierungsempfehlung
1	Amitriptylin*	50–150 mg	2	Trazodon	100–400 mg
1	Duloxetin	60–120 mg	2	Mirtazapin	30–60 mg
1–2	Venlafaxin	150–400 mg	3	Fluoxetin	20–40 mg
1–2	Milnacipran	100–200 mg	3	Paroxetin	20–40 mg

CAVE: Für Schmerztherapie zugelassen sind nur Amitriptylin und Duloxetin. Alle anderen AD sind off label!

*Aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur eingeschränkt zu empfehlen

Kasper et al., 2015

4. TRAZODON BEI DEMENZ UND AGITATION IM RAHMEN EINER DEPRESSION

In Begleitung einer Demenzerkrankung können im zeitlichen Verlauf eine Vielzahl an Verhaltensstörungen (i. e. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD) resp. psychologische/psychiatrische Symptome auftreten, die sich in Form von Agitation, Aggression, gestörtem Essverhalten, Umherwandern bzw. Depression, Schlafstörung/Insomnie, Paranoia, Wahn und Halluzinationen manifestieren (Tabelle 2) [Ballard et al., 2008; Lyketsos et al., 2007; Steinberg et al., 2010]. Im Vordergrund stehen oftmals Depression mit sozialem Rückzug, Apathie und Antriebslosigkeit sowie Agitation/Aggression mit motorischer Unruhe. Begleitsymptome wie Agitation und Aggression stellen einen wichtigen Prädiktor für frühe Einweisung in Altenpflegeheime oder Spitäler dar [Steele et al., 1990]. Insgesamt zeigen Demenzpatienten eine Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens und der Lebensqualität sowie einen schnelleren kognitiven Abbau [Lyketsos et al., 1997; Gonzales-Salvador et al., 2000; Stern et al., 1997].

Zur Behandlung von BPSD wie Agitation/Aggressivität werden nicht-pharmakologische Interventionen wie psychotherapeutische und psychoedukative Maßnahmen als First-line-Strategie erachtet. Gleichmaßen von Bedeutung ist die rechtzeitige Einstellung auf Antidementiva (Cholinesterasehemmer, Ginkgo biloba, Memantine), weil dadurch Verhaltensstörungen im Vergleich zur Nicht-Behandlung reduziert werden können.

Erst nach Durchführung dieser ersten Schritte sollte erwogen werden, Psychopharmaka – stets unter Beachtung der Nebenwirkungsaspekte – zum Einsatz zu bringen. Auch der ÖGPB-Konsensus zu Demenz [2015] empfiehlt primär die Einstellung auf Antidementiva, bei begleitender Ängstlichkeit ist die Kombination mit Pregabalin zu erwägen, bei Psychosen der Einsatz antipsychotischer Substanzen (cave: Agitation häufig auch Psychose-bedingt). Benzodiazepine sollten äußerst zurückhaltend eingesetzt werden, und wenn, dann

niedrig dosiert und bevorzugt als Phase 1-metabolisierende, kurzwirksame Substanzen wie Lorazepam oder Oxazepam.

Die Wirksamkeit von Antidementiva in der Therapie der Verhaltensstörungen der Demenz ist gesichert und gut belegt [Ballard et al., 2009]. Antipsychotika zählen zu den meist verschriebenen Medikamenten, sollten jedoch aufgrund ihrer schwerwiegenden Nebenwirkungen (EPS, Sedierung, kardiale Symptome, orthostatische Dysregulation, Stürze) und erhöhten Mortalitätsraten sowie dem erhöhten zerebrovaskulären Risiko nur bei schwerer Ausprägung und in geringstmöglicher Dosis, unter engmaschiger Kontrolle und zeitlich limitiert erfolgen (max. 6 Wochen) (Empfehlungsgrad 2, Evidenz-Kategorie A) [Schneider et al 1990; Devanand et al., 1998; Lonergan et al 2002 ; Maher et al 2011; Schneider et al 2006; Ballard & Waite 2006; Mohamed et al 2012; De Deyn et al 1999; Chan et al 2001; Verhey, 2006].

In der BPSD-Behandlung ist die Gabe von Trazodon, das sich in Studien zu BPSD (bei 11 von 12 Symptomen) als gut wirksam und verträglich erwies, eine gute und praktikable therapeutische Alternative zu den sehr nebenwirkungsbehafteten Antipsychotika (Abbildung 5).

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie [Lebert et 2004] bei Patienten mit frontotemporaler Demenz erzielte Trazodon in einer Dosierung von 150–300 mg nach initialer Dosistitration beginnend mit 50 mg bei allgemein guter Verträglichkeit

- eine signifikante Verbesserung der Agitation, Depression, Essstörung und Irritation
- eine signifikante Reduktion des NPI (neuropsychiatrischen Inventar von Cummings) vs Placebo
- keine Verschlechterung des MMSE-Scores

Bei Demenzpatienten mit begleitender Agitation zeigte Trazodon im Vergleich zu Haloperidol [Sultzer et al., 1997] eine

- deutliche Verbesserung bei schwer agitierten Dementen in beiden Patientengruppen
- Verbesserung der Symptome Manierismus, ständige Satzwiederholungen, Flüche, verbale Aggressionsausbrüche und Ablehnung der Hilfe vom Pflegepersonal
- geringere Nebenwirkungsrate (Trazodon 14% vs Haloperidol 50%).

Die gute Wirkung von Trazodon zeigte sich in erster Linie in Verbesserungen der Parameter Unruhe, Reizbarkeit, Depression und Essstörungen der Neuropsychiatry Inventory (NPI) Skala [Lebert et al., 2004]. Trazodon wird zudem aufgrund vorliegender Daten in sämtlichen Leitlinien zur Schlafverbesserung und gegen Reizbarkeit empfohlen [Loupez-Pousa et al., 2008] und erwies sich auch in der Behandlung von geriatrischen Patienten (50 mg/d) mit Schlafstörungen im Rahmen einer Alzheimer-Demenz als wirksame therapeutische Option [Camargos et al., 2014].

Die in klinischen Studien gezeigte Wirksamkeit von Trazodon wird auch in einer rezenten nicht-interventionellen Studie mit 72 älteren Patienten, die unter Depressionen und unterschiedlichen Demenzformen litten, bestätigt. Trazodon erzielte über 12 Wochen eine gegenüber Baseline signifikante Verbesserung aller neuropsychiatrischen Symptome (i.e. Agitation, Depression, Aggression,

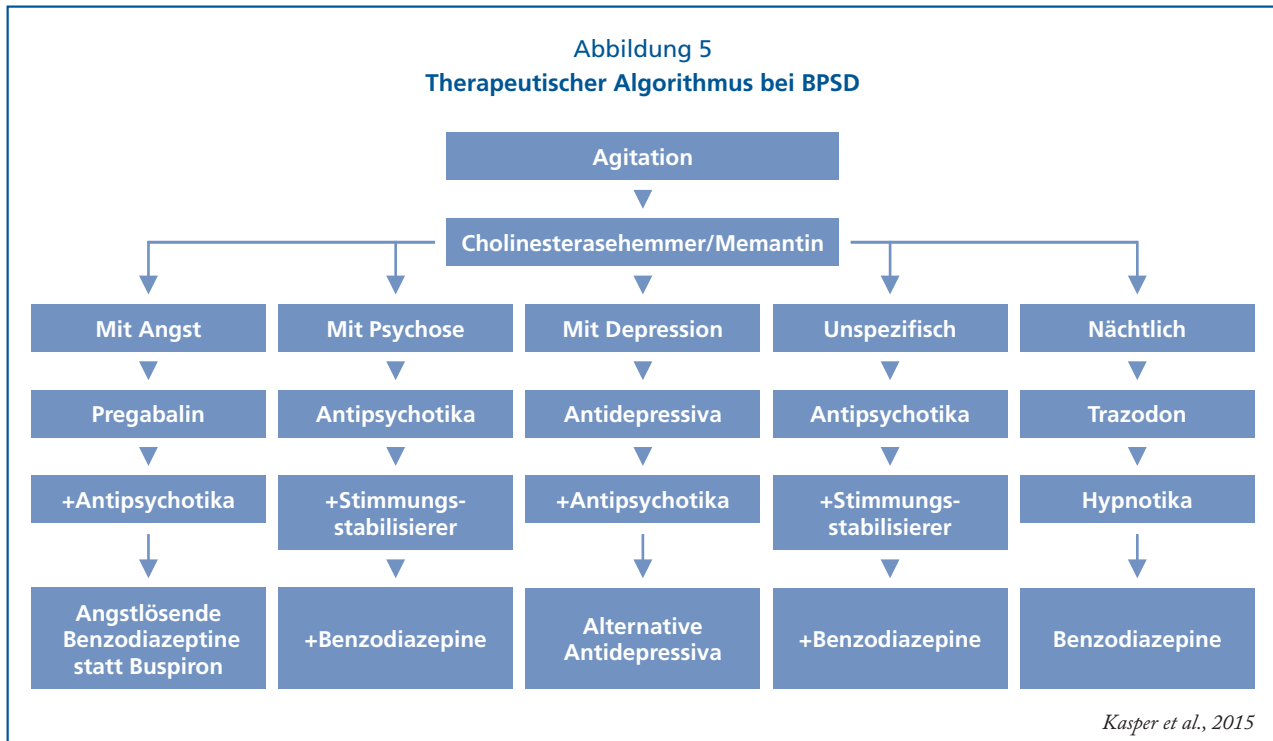
Tabelle 2
Prävalenz neuropsychiatrischer
Symptome der Demenz

	Baseline	nach 5 Jahren
Wahn	18%	38%
Halluzinationen	10%	24%
Agitation/Aggression	13%	24%
Depression	29%	47%
Apathie	20%	51%
Angst	14%	32%
Disinhibition	2%	15%
Irritabilität	17%	27%
Motorische Unruhe	7%	29%

97% wiesen zumindest ein Symptom auf.

Steinberg et al., 2010

Abbildung 5
Therapeutischer Algorithmus bei BPSD



Wahnvorstellungen und/oder Halluzinationen, Angst und Schlafstörungen). Die Substanz wurde generell gut vertragen, lediglich fünf Patienten berichteten über Müdigkeit, Sedierung, Übelkeit und Hypotension. [Jiráč, 2015]

Trazodon bei Depression und Alzheimer-Demenz (Sonderdruck Geriatrie Praxis, 2003)

In der symptomatischen psychopharmakologischen Therapie bei Alzheimer-Demenz mit Depression verbesserte Trazodon nicht nur die depressive Symptomatik, sondern führte auch zu einer Steigerung des kognitiven Nutzens der Acetylcholinesterasehemmer-Behandlung (möglicherweise aufgrund der geringen anticholinergen Wirkung; fraglicher neutraler Effekt). Die nahezu fehlenden anticholinergen Nebenwirkungen sind insbeson-

dere für Alzheimer-Patienten aufgrund ihres cholinergen Defizits von entscheidender Bedeutung.

Darüber hinaus erweist sich Trazodon als effektiv anxiolytisch (30–40% der Demenzpatienten leiden an Angststörungen) und schlafnormalisierend (gestörter oder reduzierter Schlaf erhöht die Agitation).

Trazodon besitzt bei dementen Patienten mit Agitiertheit eine mit hochpotenten Antipsychotika vergleichbare Wirksamkeit bei deutlich besserer Verträglichkeit. Aufgrund des besseren Nutzen-/Risiko-Profiles ist bei der Behandlung von Agitiertheit dementer Patienten Trazodon empfehlenswert.

5. TRAZODON BEI SCHLAFSTÖRUNGEN IM RAHMEN EINER DEPRESSION

Insomnie ist definiert als gestörter Schlaf dreimal pro Woche für die Dauer von zumindest einem Monat (ICD-10, nichtorganische Insomnie F51.0). Gemäß internationalen Klassifizierungen werden Schlafstörungen zudem in Insomnie, Hypersomnie und Dyssomnien unterteilt, weiters werden nicht-organische (=psychiatrisch) und organische Schlafstörungen (=neurologisch) voneinander abgegrenzt.

Bei geriatrischen Patienten ist eine verminderte Schlafkonsolidierung (geringere Schlaffeffizienz, weniger REM-Schlaf, weniger Schlafspindeln, weniger Non-REM III–IV) zu beobachten, daneben zeigen Ältere vermehrte Schlafunterbrechungen (fragmentierter Schlaf /mehr Arousals, vermehrtes Schnarchen, häufiger gestörte Schlafatmung und periodische Beinbewegungen) und neigen ferner aufgrund des Mangels an erholsamem Schlaf grundsätzlich zu vermehrter Tagesschläfrigkeit (häufigeres Einnicken, Phasenverschobener zirkadianer Rhythmus).

Die Hälfte aller Patienten mit Insomnien leidet an einer

diagnostizierten psychischen Erkrankung, davon 31% an Depressionen [Saletu-Zyhlarz et al., 2002].

Für die Behandlung der Insomnie bei älteren Patienten steht eine Reihe von antidepressiven Substanzen mit unterschiedlichen Wirkprofilen und Nebenwirkungsspektren zur Verfügung (Tabellen 3 + 4).

Mit Ausnahme von Trazodon, das bei anhaltenden Schlafstörungen im Rahmen einer Depression die Zulassung besitzt, sind schlafanstoßende Antidepressiva nicht zur Behandlung von Insomnien zugelassen. Demgegenüber können antidepressive Substanzen wie SSRIs eine Insomnie induzieren bzw. eine bestehende Schlafstörung aggravieren [Kaynak et al., 2004].

Trazodon wird in der Therapie von Insomnien häufig eingesetzt, wobei die Dosierung deutlich niedriger liegt (ab 25 mg retard) als in der Depressionsbehandlung (≥150 mg). In einer österreichischen Schlaflabor-Untersuchung erzielte die Gabe von Trazodon bei depressiven Patienten mit nicht-

Tabelle 3
Wirkungen von Antidepressiva auf den Schlaf

Substanzgruppe	Wirkstoff	Schlaf-kontinuität	REM1-Latenz	REM1 %	S3/S42
Selektive Serotonin Wieder-aufnahmehemmer (SSRI)	Verschiedene	-	+	-	-
	Duloxetin	-	+	-	-
Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)	Milnacipran	-	+	-	-
	Venlafaxin	-	+	-	-
Serotonin-5-HT ₂ Antagonist und Wiederaufnahmehemmer (SARI)	Trazodon	+	+	-	+
Andere	Agomelatin	+			+
	Mirtazapin	+	(+)		+
Noradrenalin-Dopamin-Wieder-aufnahmehemmer (NDRI)	Bupropion	-	(-)	+	
Trizyklische Antidepressiva (TZA)	Amitriptylin	+	+	-	+
	Desipramin	-	+	-	
	Imipramin	(+)	+	-	(+)
Monoaminoxidase-Hemmer (MAO)		-	+	-	

nach Schwarz, 2010

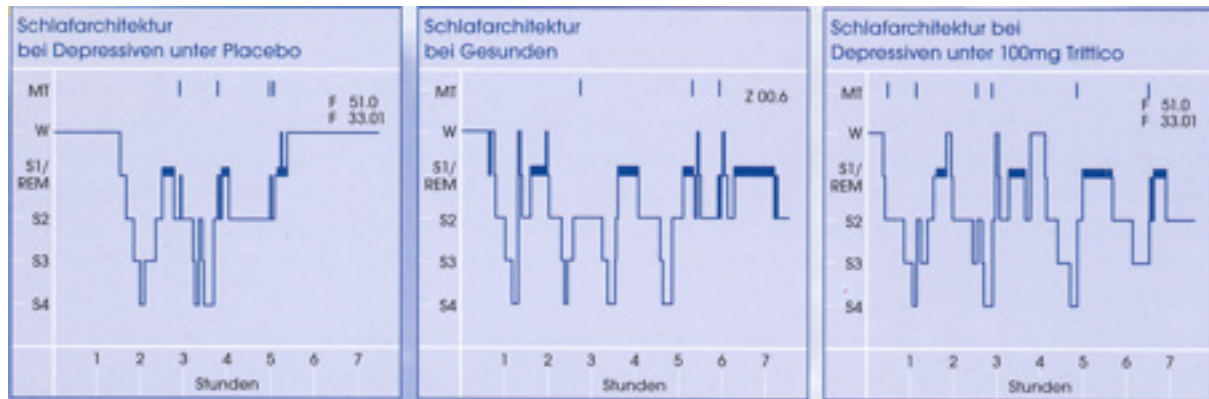


Tabelle 4
Zusammenfassung: Behandlung der Insomnie bei Älteren

Substanz	Handelsname	Stoffklasse	Dosierung bei Älteren	Kommentar zur Insomnie-Therapie im höheren Alter
Agomelatin	Valdoxan	Melatoninagonist und Serotoninrezeptorantagonist	25-50 mg	Kein Wirknachweis, Transaminasenerhöhung, Schwindel
Diphenhydramin	Calmaben, Dibondrin, Noctor	Antihistaminikum	50 mg	Unbewiesene Wirkung, zahlreiche Risiken, keine Empfehlung
Melatonin	Circadin	Melatonin	2-4 mg	Gut verträglich, keine Toleranz- und Entzugssymptome, geringes Suchtpotenzial
Melperon	Buronil	Neuroleptikum	25-50 mg	Zahlreiche Risiken
Mirtazapin	Mirtabene, Mirtel, Remeron, SolTab	Antidepressivum NASSA	7,5-15 mg	Orthostatische Störungen, metabolische Auswirkungen, Wirkung bei Patienten ohne Depression nicht belegt
Oxazepam	Adumbran, Anxiolit, Praxiten	Benzodiazepin	10 mg	Zahlreiche Risiken, hohes Abhängigkeitspotenzial, keine Empfehlung
Prothipendyl	Dominal forte	Neuroleptikum	40-80 mg	Orthostase, EPS, kein sicherer Wirknachweis
Trazodon	Trittico	Antidepressivum SARI	25-75 mg	Orthostatische Hypotonie, Sturzgefahr; Indikation für Schlafstörungen im Rahmen einer Depression
Triazolam	Halcion	Benzodiazepin	0,25 mg	Zahlreiche Risiken, hohes Abhängigkeitspotenzial, keine Empfehlung
Zopiclon	Somnal	GABA-Rezeptoragonist	3,75-7,5 mg	Zur kurzen Behandlung akuter Insomnie, Abhängigkeitspotenzial
Zolpidem	Ivadal, Mondeal, Zoldem	Omega1-Benzodiazepin-rezeptoragonist	5-10 mg	Zur kurzen Behandlung akuter Insomnie, Abhängigkeitspotenzial

nach Schwarz, 2010

Abbildung 6
Verbesserung der Schlafarchitektur durch Trazodon



Saletu-Zylarz et al., 2002

organischen Insomnien eine Verbesserung der Schlafarchitektur im Sinne einer Harmonisierung mit Zunahme der Tiefschlafphasen und weniger morgendliche Aufwachphasen. Die Normalisierung des Schlags zeigt sich bereits nach einer einmaligen Gabe von 100mg, wonach die langwelligen Tiefschlafphasen (S3+S4) zu-, während die Phasen des Leichtschlafs (S1+S2) abnehmen (Abbildung 6). Darüber hinaus ist Trazodon mit einer Verbesserung der subjektiven Schlafqualität, der Affizierbarkeit, des Zahlengedächtnisses und der körperlichen Beschwerden assoziiert [Saletu-Zylarz et al., 2002].

Zudem ist Trazodon eine wirksame Behandlungsmöglichkeit der Antidepressiva-assoziierten Insomnie, wie die Ergebnisse einer doppelblinden Cross-over Studie zeigten, in welcher Trazodon 100mg gegenüber Placebo zu einer signifikanten Steigerung der Schlafstunden und der langwelligen Tiefschlafphasen führte. Zudem verbesserte Trazodon die Schlafeffizienz, die Schlafkontinuität und verringerte die Anzahl der Leichtschlaf- bzw. Aufwachphasen signifikant [Kaynak et al., 2004].

5.2. Trazodon bei Insomnie und Alzheimer-Demenz

Bei Demenzpatienten, die hoch pathologische Schlafmuster, fragmentierten Schlaf über 24h und wesentlich kürzere Tiefschlafphasen aufweisen, sollten in Hinblick auf eine Schlafverbesserung Zielsymptome ohne unrealistische und überzogene Vorstellungen der Schlafähigkeit dieses Kollektivs definiert werden. Im Vordergrund stehen zunächst nicht-medikamentöse Maßnahmen in Form von Steigerung des Tageslichts und stärkere Tagesaktivierung, die einen Zuwachs an Tiefschlafphasen begünstigen.

Trazodon verbessert nicht nur den Schlaf, sondern auch die Agitation selbst schwer dementer Patienten [Alf et al., 2004]. In Hinblick auf Verbesserung allgemeiner Schlafparameter bei Alzheimer-Patienten zeigten Camargos et al. [2014] signifikante therapeutische Effekte bereits bei einer Trazodon-Dosis von 50 mg/Tag.

5.3. Trazodon bei Insomnie und Schmerzstörungen

Bei Patienten mit Insomnie im Rahmen einer somatoformen Schmerzstörung bewirkte die einmalige Verabreichung von 100mg retardiertem Trazodon vor allem eine Abnahme der nächtlichen Aufwachphasen und des Schlafstadienwechsels sowie eine Abnahme des Leichtschlafs und Zunahme des Tiefschlafs [Prause et al., 2008]. Nach 6-wöchiger Behandlung mit Trazodon in einer durchschnittlichen Dosierung von 156 mg/d waren eine Verbesserung der Schlafstörung und eine signifikante Abnahme der Schmerzintensität bzw. der Schmerzbeeinträchtigung zu beobachten.

Trazodon ist bereits in niedrigen Dosierungen zwischen 25–75 mg eine wirksame Option in der Behandlung von Insomnien, insbesondere bei Älteren und Demenzpatienten aufgrund seines guten Verträglichkeitsprofils. Trazodon erzielt eine Verbesserung der Schlafarchitektur im Sinne einer Schlafnormalisierung: Zunahme von Tiefschlafphasen und REM-Phasen, Reduktion der Aufwachphasen, insbesondere morgens.

6. STELLENWERT VON TRAZODON BEIM MULTIMORBIDEN ÄLTEREN PATIENTEN: NEUROLOGISCHE ASPEKTE

Bei fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom stellt die Depression – neben der Demenz – mit 40% die häufigste psychiatrische Komorbidität dar. Parkinson-Patienten zeigen bereits im Vorlaufstadium der Erkrankung – mitunter bereits

20 Jahre vor Erstmanifestation der motorischen Funktionsstörungen – häufig chronisch-depressive Verstimmungen als Ausdruck der neuronalen Degeneration, wobei im Vergleich zur klassischen Depression der charakteristische episodische

Verlauf beim Parkinson-Patienten fehlt und ein ansteigender Anhedonismus im Vordergrund steht.

Parkinson-Patienten leiden zudem häufig unter Ängsten und Unsicherheit und weisen initial als klassisches Prodromalsyndrom oftmals REM-Schlafstörungen auf (Indikation für ein Schlaflabor). Der dadurch bedingte häufige Gebrauch von Benzodiazepinen/Z-Substanzen stellt aufgrund der Abhängigkeitsentwicklung ein massives Problem dar. Eine antidepressive Wirkung der kausalen Parkinsontherapie wird kontroversiell diskutiert, für L-Dopa liegen keine Daten vor, Pramipexol erzielte in mehreren Studien eine Stimmungsaufhellung [Barone et al., 2010].

In einer Untersuchung von Werneck et al. [2009] wurde die Wirksamkeit von Trazodon auf Depression und motorische Symptome bei 20 Parkinson-Patienten mit oder ohne begleitende Depression evaluiert: Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik bei allen Patienten, eine Steigerung der motorischen Funktionen wurde nur bei depressiven Patienten beobachtet. Die Datenanalyse lässt darauf schließen, dass der Einsatz von 5-HT_{2c}-Antagonisten wie Trazodon eine mögliche therapeutische Option in der Behandlung der Depression bei M. Parkinson darstellt [Werneck et al., 2009].

Auch nach **Schädel-Hirn-Traumata** wird das hohe Depressionsrisiko häufig unterschätzt: Die Depressionsrate beträgt gemäß Literatur 53,6%, wobei auch die Angstrate stark erhöht ist [Bombardier et al., 2010]. In der klinischen Praxis werden die Begleitsymptome Angst und Depression allerdings oftmals als organisches Psychosyndrom klassifiziert. Bei Schädel-Hirn-Trauma-Patienten sollte daher bereits im Rahmen der Exploration besonderes Augenmerk auf ein mögliches Vorhandensein einer Depression/Angst gelegt werden.

Im Rahmen eines **Schlaganfalls** beeinträchtigt eine vorhandene Depression nicht nur die Lebensqualität des Patienten und dessen Angehöriger massiv, sondern bedingt gemäß Studien auch schlechtere Rehabilitationsfortschritte und ist ferner mit einer erhöhten Mortalität der depressiven Insult-Patienten assoziiert [House et al., 2001; Ellis et al., 2010; Hornsten et al., 2013]. Daher muss der Behandlung komorbider Depression bei Schlaganfallpatienten, die stark unterdiagnostiziert ist, ein großer Stellenwert eingeräumt werden.

Patienten mit **Multipler Sklerose** haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko für affektive Erkrankungen [Siegert & Abernethy, 2005; Minden et al., 2014]. So liegt bei MS-Patienten etwa die Lebenszeitprä-

valenz einer Major Depression bei 36–54 % versus 16%, für bipolare Erkrankungen bei 13% versus 1–4,5%.

Prädiktoren für eine begleitende Depression stellen möglicherweise organisch bedingte Läsionen im präfrontalen Cortex dar [Feinstein et al., 2004]. Insbesondere zu Beginn der Erkrankung sind Depressionen allerdings sehr häufig und mit einem deutlich erhöhten Suizidrisiko anzutreffen (bei de-novo-Patienten 3fach erhöht) [Brønnum-Hansen et al., 2005]. Bei jahrzehntelang andauernder MS ist die Depression ein oft übersehenes komorbides Krankheitsbild, das unbedingt einer Behandlung zugeführt werden sollte.

Bei 21 % der von AIDS betroffenen Patienten liegen unter der erfolgreichen immunsuppressiven Therapie komorbide Depressionen und neurologische Ausfallerscheinungen oder Demenzen vor (**Neuro-AIDS**), bei immerhin nahezu einem Viertel auch sehr schmerzhaft, den Patienten belastende Polyneuropathien und Spannungskopfschmerz, wobei insbesondere die Depression auch hier häufig als organisches Psychosyndrom missdeutet wird [Ciesla & Roberts, 2001].

Medikamenteninduzierte Akathisien/Spätdyskinesien sind häufige und sehr belastende extrapyramidale Nebenwirkungen infolge einer antipsychotischer Medikation und gehen mit schlechtem therapeutischen Outcome und reduzierter Compliance einher [Stryjer et al., 2003]. In einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie erzielte die Behandlung mit Trazodon 100 mg abends bei Patienten mit Schizophrenie bzw. schizoaffektiven Störungen sowie milder Akathisie (gemäß Barnes Akathisia Rating Scale) gegenüber Placebo statistisch signifikante Verbesserungen in Hinblick auf die meisten Antipsychotika-induzierten Akathisie-Symptome [Strijer et al., 2010]. Die Hauptmechanismen für die Verbesserung der Akathisie durch Trazodon werden auf dessen 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonismus zurückgeführt.

Neurologische Patienten leiden häufig unter Depression, Angst und damit einhergehenden Schlafstörungen. In der Langzeittherapie kommen auch Benzodiazepin- und Z-Medikamente (oft mit Dosissteigerung) zum Einsatz, die jedoch – im Gegensatz zu Trazodon – zu unerwünschter Gewichtszunahme und/oder RLS führen (z.B. Mirtazapin, Quetiapin). In der neurologischen Praxis wird daher Trazodon erfolgreich eingesetzt.

7. TRAZODON: WECHSELWIRKUNGEN/INTERAKTIONSPOTENTIAL BEIM GERIATRISCHEN PATIENTEN

Bei geriatrischen Patienten liegen altersbedingt veränderte pharmakokinetische und -dynamische Bedingungen bzw. metabolische Parameter sowie eine reduzierte Leber- und Nierenfunktion vor, daher sollte Trazodon dem Prinzip „start low, go slow“ folgend stets in defensiver Dosierung begonnen und unter Beachtung der Nebenwirkungsaspekte vorsichtig bis zur individuellen Zieldosis gesteigert werden.

Da Trazodon überwiegend über das CYP3A4-System metabolisiert wird, kann die gleichzeitige Verabreichung

von CYP3A4-Inhibitoren zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen führen – die Trazodon-Dosis muss daher entsprechend reduziert werden, wenngleich bei älteren Patienten ein Rückgang der CYP3A4-Aktivität zu beobachten ist (siehe Tabelle 5).

Wie für alle anderen Antidepressiva besteht für die Kombination mit MAO-Hemmern eine Kontraindikation (Serotoninsyndrom).

Bei geriatrischen Patienten sind potentielle additive Effekte bei gleichzeitiger Medikation mit anderen Psycho-

Tabelle 5
Trazodon: Interaktionen mit anderen Substanzen

- **CYP 3A4-Hemmer** (z. B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteasehemmer): Verstärkung der Wirkung
- **Digoxin, Phenytoin:** Anstieg der Serumkonzentrationen von Digoxin oder Phenytoin
- **Alkohol und andere dämpfende Substanzen:** Verstärkung der Wirkung
- **CYP 3A4-Induktoren** (z. B. Carbamazepin): beschleunigter Abbau
- **Levodopa:** beschleunigter Abbau von L-Dopa, ev. Dosisanpassung
- **Antihypertensiva:** Bradykardie (Risiko HRST), Synkopengefahr, orthostatischer Hypotonie, erhöhtes Sturzrisiko
- Patienten mit Herzrhythmusstörungen überwachen, Cave: QT-Verlängerungen
- **Serotonerge Substanzen:** theoretisch Serotonin-Syndrom (Hyperreflexie, Klonus, Agitation, Fieber, Schwitzen etc.)
- **Johanniskraut:** vermehrte Nebenwirkungen
- **Andere Medikamente, die Hyponatriämie auslösen können** (cave: bei älteren Patienten häufig Hyponatriämie)
- **Anästhetika/Muskelrelaxantien:** Trazodonhydrochlorid kann die Wirkung von Muskelrelaxantien und volatilen Anästhetika verstärken, so dass in solchen Fällen Vorsicht geboten ist. Es wird vor geplanten Operationen ein Absetzen des Trazodons für einen Zeitraum, der klinisch möglich ist, empfohlen. (FI Trittico® Stand Oktober 2014).

pharmaka oder blutdrucksenkenden Mitteln zu beachten sowie bei bestehenden Risikofaktoren wie Begleiterkrankungen, die sich möglicherweise verschlimmern könnten. Darüber hinaus sollte in geriatrischen Kollektiven auf die in Verbindung mit Schleifendiuretika (seltener Thiazide) häufig auftretenden Elektrolytverschiebungen (Hyponatriämie, Hypokaliämie) geachtet werden. Eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich.

Zu beachten sind ferner Risikofaktoren für Torsades de pointes wie Herzinsuffizienz und Herzmuskelhypertrophie, höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht, hohe Dosierung, Hypokaliämie (durch Diuretika, Diarrhoe, Erbrechen), Hypomagnesiämie und Bradykardie sowie das angeborene QT-Syndrom (Induktion von Vorhofflimmern möglich).

Sturzgefahr bei geriatrischen Patienten

Antidepressiva erhöhen die Sturzgefahr bei alten Patienten. In einer Studie zum Sicherheitsvergleich hin-

sichtlich Sturzrisiko wurden 2.428 bereits gebrechliche Pflegeheimbewohner (durchschnittliches Alter 82 Jahre) entweder mit Trizyklika (Nortriptylin, Imipramin u. a.), SSRIs (Paroxetin, Fluoxetin, Sertralin) oder Trazodon behandelt und ein Jahr lang nachbeobachtet; die durchschnittlichen Tagesdosen lagen bei 37 mg Amitriptylinäquivalent, 16 mg Fluoxetinäquivalent bzw. 53 mg Trazodon [Puroshottam et al., 1998]. Die Studienergebnisse zeigten, dass unter Trizyklika Stürze doppelt so häufig auftraten wie bei Patienten ohne antidepressive Behandlung, wobei sich mit höheren Tagesdosen auch die Stürze vermehrten. Gleichmaßen übte die additive Gabe von herzwirksamen Medikamenten einen negativen Einfluss auf die Sturzhäufigkeit aus. Unter SSRIs ergab sich eine 80%ige Steigerung der Sturzrate, wohingegen unter Trazodon im Vergleich zu Nichtanwendern Stürze lediglich um 20% und unabhängig von der Tagesdosis zunahm. Auch die gleichzeitige Anwendung herzwirksamer Medikation besaß keinerlei Einfluss auf die Sturzrate.

Zusammenfassung Trazodon beim multimorbiden älteren Patienten

- *Das Antidepressivum Trazodon ist ein Serotonin 5-HT₂-Antagonist und Reuptake-Inhibitor (SARI) mit einem multifunktionalen, dosisabhängigen Wirkmechanismus. Die Indikation besteht für die Behandlung von depressiven Erkrankungen mit oder ohne Angst- oder Schlafstörungen bei einer Tagesdosis von bis zu 400 mg (drittelbare Tabletten).*
- *Trazodon verfügt über einen breiten Dosierungsbereich und eine individuell sehr unterschiedliche Ansprechrate. Da geriatrische Patienten mitunter bereits bei 25 mg/d ein Ansprechen zeigen, sollte die Behandlung in niedriger Dosierung, vorsichtig und stets unter Beachtung eines vorsichtigen Einschleichschemas erfolgen.*
- *Im Einzelfall kann unter Berücksichtigung der Verträglichkeit und Wirksamkeit eine Dosissteigerung erwogen werden, wobei bei sehr alten oder gebrechlichen Patienten Einzeldosen >100 mg/d vermieden werden sollten, gleichermaßen ein Überschreiten der Tagesdosis von >300 mg.*
- *Im Kontext der antidepressiven therapeutischen Möglichkeiten besitzt Trazodon durch das fehlende Abhängigkeitspotential sowie seine gute anxiolytische und schlafnormalisierende Wirksamkeit einige Alleinstellungsmerkmale.*
- *In der Monotherapie erzielt Trazodon bei älteren Patienten mit Depression und Angstzuständen eine gegenüber anderen antidepressiven Substanzen ebenbürtige und verlässliche antidepressive Wirksamkeit.*
- *Bei Insomnie oder Schlafstörungen im Rahmen einer Depression kann Trazodon als effektive Substanz und Durchschlafmittel sicher eingesetzt werden. In niedrigen Dosierungen (25–50–150 mg/Tag) führt Trazodon zu einer Harmonisierung des Schlafs mit Schlafinduktion und Verbesserung der Schlafarchitektur sowie einer Reduktion ängstlicher Erregung. Der Einnahmezeitpunkt liegt zwei Stunden vor dem Zubettgehen resp. vor der gewünschten Schlafzeit.*
- *Bei chronischen Schmerzzuständen im Rahmen einer Depression kann Trazodon auch in Zusammenhang mit der Verbesserung der Schlafqualität zu einer Schmerzverringerung beitragen, da die Substanz im Zuge der Behandlung die Schmerzwahrnehmung/-verarbeitung reduziert bzw. verbessert.*
- *Gemäß Studiendaten erwies sich Trazodon in der Behandlung einer Vielzahl von Demenz-assoziierten Symptomen (BPSD) wie Agitation/Aggression, Reizbarkeit, gestörtem Essverhalten und Unruhe als wirksame und gegenüber Antipsychotika verträglichere therapeutische Option, die insbesondere von älteren Patienten gut toleriert wird. Die empfohlene maximale Einzeldosis bei Demenzpatienten beträgt in der Regel 100 mg (Gesamtdosis selten >150 mg).*
- *Neurologische Patienten (z. B. im Rahmen eines M. Parkinson) leiden häufig unter begleitender Depression, Anhedonismus und Angst sowie damit einhergehenden Schlafstörungen. Auch in diesem Kollektiv erfährt Trazodon gemäß Expertenmeinungen in der neurologischen Praxis breite Verwendung.*
- *Trazodon besitzt ein günstiges Verträglichkeitsprofil und verfügt über praktisch keine anticholinergen Effekte – ein insbesondere für ältere Patienten mit cholinergem Defizit wichtiger Vorteil – und kann auch bei Glaukom bzw. benigner Prostatahyperplasie eingesetzt werden. Außerdem fehlen bei Trazodon die für SSRI typischen Nebenwirkungen wie sexuelle Dysfunktionen und Schlafstörungen bzw. die fehlenden bis minimalen Einflüsse auf das Körpergewicht. Im Verlauf der Behandlung kann es bei geriatrischen Patienten zu orthostatischer Hypotension kommen.*

Literatur

- Aigner M, Graf A, Freidl M, et al. Sleep disturbances in somatoform pain disorder. *Psychopathology* 2003;36(6):324-8
- Ballard C, Day S, Sharp S, et al. Neuropsychiatric symptoms in dementia: importance and treatment considerations. *Int Rev Psychiatry* 2008;20(4):396-404
- Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD003476
- Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9(6):573-80
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, et al.; World Federation of Societies Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002;3(1):5-43
- Bombardier CH, Fann JR, Temkin NR, et al. Rates of major depressive disorder and clinical outcomes following traumatic brain injury. *JAMA* 2010;303(19):1938-45
- Bradley RH, Barkin RL, Jerome J, et al. Efficacy of venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder. *Am J Ther* 2003;10(5):318-23
- Brønnum-Hansen H, Stenager E, Nylev Stenager E, Koch-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(10):1457-9
- Calandre EP, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, et al. Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:95
- Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, et al. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22(12):1565-74
- Chan WC, Lam LC, Choy CN, et al. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(12):1156-62
- Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158(5):725-30
- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53(5):946-55
- Devanand DP, Marder K, Michaels KS, et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1512-20
- Ellis C, Zhao Y, Egede LE. Depression and increased risk of death in adults with stroke. *J Psychosom Res* 2010;68:545-551
- Fauth EB, Gibbons A. Which behavioral and psychological symptoms of dementia are the most problematic? Variability by prevalence, intensity, distress ratings, and associations with caregiver depressive symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29(3):263-71
- Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, et al. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004;62(4):586-90
- Feuerstein TJ. [Chronic pain treatment with antidepressants-metaanalysis]. *Schmerz* 1997;11(3):213-26
- Ginsberg F, Mancaux A, Joos E, Vanhove P, Famaey JP. A randomized placebocontrolled trial of sustained-release amitriptyline in primary fibromyalgia. *J Muscul Pain* 1996;4:37-47
- González-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(9):701-10
- González-Salvador T, Lyketsos CG, Baker A, et al. Quality of life in dementia patients in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(2):181-9
- Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2011;26(3):169-83
- Hirschfeld RM, Keller MB, Panico S, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA* 1997;277(4):333-40
- Hornsten C, Lövhelm H, Gustafson Y. The association between stroke, depression, and 5-year mortality among very old people. *Stroke* 2013;44(9):2587-9
- House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke* 2001;32:696-701
- Kasper S, Bach M, Sachs GM, et al. Schmerz bei psychiatrischen Erkrankungen. Konsensus-Statement – State of the art 2015. *CliniCum neuropsy Sonderausgabe November 2015*
- Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005;21(8):1139-46
- Kaynak H, Kaynak D, Gözükmizi E, Guilleminault C. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med* 2004;5(1):15-20
- Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17(4):355-9
- Léger D, Guilleminault C, Bader G, et al. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep* 2002;25(6):625-9
- Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002852
- López-Pousa S, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, et al. Trazodone for Alzheimer's disease: a naturalistic follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;47(2):207-15
- Jirák R. Trazodone in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Psychiatr praxi* 2016;17(1): 6-8
- Lyketsos CG, Steele C, Baker L, et al. Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9(4):556-61
- Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms (behavioral and psychological symptoms of dementia) and the development of dementia treatments. *Int Psychogeriatr* 2007;19(3):409-20
- Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306(12):1359-69
- Martinon-Torres G, Fioravanti M, Grimley EJ. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD004990. Review
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):e442
- Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, et al.; Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: assessment and management of

psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82(2):174-81

Mirakhor A, Craig D, Hart DJ, et al. Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19(11):1035-9

Mohamed S, Rosenheck R, Lyketsos CG, et al. Effect of second-generation antipsychotics on caregiver burden in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2012;73(1):121-8

Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008242

Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez CM, Molina-Barea R, et al. Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:204

Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2006;22(9):1703-13

NIH State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults statement. *J Clin Sleep Med*. 2005 Oct 15;1(4):412-21

NIH State of the Science Conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2005;1(4):412-421

Ohayon MM, Schatzberg AF. Chronic pain and major depressive disorder in the general population. *J Psychiatr Res* 2010;44(7):454-61

Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(9):829-35

Prause W, Saletu B, Aigner M, et al. Somatoform pain disorder with comorbid insomnia: improvement of pain and sleep parameters after 6-week trazodone CR therapy. *Journal of Czech and Slovak Psychiatry* 2008;104 (Suppl. 2):1150

Purushottam BT, Patricia Gideon, RN, Terry W. et al. *N Engl J Med* 1998;339:875-882, September 24, 1998

Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(11):884-95

Riso LP, Thase ME, Howland RH, et al. A prospective test of criteria for response, remission, relapse, recovery, and recurrence in depressed patients treated with cognitive behavior therapy. *J Affect Disord* 1997;43(2):131-42

Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, et al. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(2):249-60

Savaskan E, Bopp-Kistler I, Buerge M, et al. [Recommendations for diagnosis and therapy of behavioral and psychological symptoms in dementia (BPSD)]. *Praxis (Bern)* 1994

2014;103(3):135-48

Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990;38(5):553-63

Schmidt R, Marksteiner J, Dal Bianco P. et al. Konsensusstatement „Demenz 2010“ der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft, Neuropsychiatrie, Band 24, Nr. 2/2010, S. 67-87

Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al.; CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355(15):1525-38

Siebert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(4):469-75

Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28(22):2540-5

Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990;147(8):1049-51

Steinberg M. et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 23 (2): 170-177

Stern Y, Tang MX, Albert MS, et al. Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. *JAMA* 1997;277(10):806-12

Stryjer R, Strous RD, Bar F, Poyurovsky M, Weizman A, Kotler M. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT_{2A} antagonist trazodone. *Clin Neuropharmacol* 2003;26(3):137-41

Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, et al. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5(1):60-9

Teri L, Logsdon RG, Peskind E, et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 2000;55(9):1271-8

van den Akker MF, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract* 1996;2(2):65-70

Ventafridda V, Caraceni A, Saita L, et al. Trazodone for deaf-ferentation pain. Comparison with amitriptyline. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;95 Suppl:S44-9

Verhey FR. [Pharmacotherapy for Alzheimer's disease]. *Tijdschr Psychiatr* 2006;48(1):17-26

Werneck AL, Rosso AL, Vincent MB. The use of an antagonist 5-HT_{2A/c} for depression and motor function in Parkinson' disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(2B):407-12

Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21(9):655-79

Wong K, Phelan R, Kalso E, et al. Antidepressant drugs for prevention of acute and chronic postsurgical pain: early evidence and recommended future directions. *Anesthesiology* 2014;121(3):591-608



Experten-Meinungen



Prim. Assoc.Prof. Priv.
Doz. Dr. Martin AIGNER

Prim. Assoc.Prof. Priv.Doz. Dr. Martin Aigner, Tulln

Dr. Christina Hofer-Dückelmann, MSc, aHPb, Salzburg

Trazodon stellt sich als Antidepressivum mit anxiolytischer und sedierender Wirkung in Abhängigkeit von der jeweiligen Dosierung dar. Da es darüber hinaus praktisch keine anticholinerge Wirkung besitzt und keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich ist, ist es gerade für die Behandlung multimorbider geriatrischer Patienten bei sorgfältiger Dosistitration eine empfehlenswerte Substanz.



Dr. Christina
HOFER-DÜCKELMANN,
MSc, aHPb



Prim. Dr. Christian
JAGSCH

Prim. Dr. Christian Jagsch, Graz

Trazodon retard ist eine wichtige Therapieoption in der Alterspsychiatrie und Altersmedizin. Neben der antidepressiven und anxiolytischen Wirkung profitieren die Patienten vor allem von der schlafinduzierenden Wirkung.

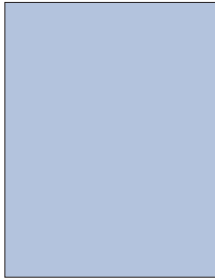
Auch im Bereich der Verhaltensstörungen bei dementiellen Erkrankungen ist eine Beeinflussung der Agitation und der Unruhe hilfreich.

Prim. Dr. Christa Rados, Villach



Prim. Dr. Christa RADOS

Experten-Meinungen



Dr. Jakob Rados, Klagenfurt

Dr. Jakob RADOS

OA Dr. Michael Rainer, Wien

Trazodon ist in der klinischen Praxis für sehr viele Indikationsbereiche ein unentbehrliches schlafanstoßendes Antidepressivum. Besonders gut wird es in der Alterspsychiatrie bei agitierten depressiven oder dementen Patienten als Monotherapie oder in Kombination mit Antidementiva, Antipsychotika und Antidepressiva eingesetzt – sehr zum Wohle der Patienten, da das NW-spektrum äußerst überschaubar, und die Verträglichkeit und Compliance hervorragend ist. Durch Trazodon kann der Einsatz von viel NW-reicheren Psychopharmaka oftmals verhindert werden und kommt somit unserem obersten ärztlichen Credo des „Primum nil nocere“ am nächsten.



OA Dr. Michael RAINER



Prim. Dr. Andreas Walter, Wien

Prim. Dr. Andreas
WALTER

Dr. Albert Wuschitz, Wien

Trazodon stellt in der Praxis eine wichtige Alternative zu der off label Anwendung von Anipsychotika in der Indikation Unruhe und Schlafumkehr dar. Das erhöhte vaskuläre Risiko für Demenz-PatientInnen unter Antipsychotikatherapie sollte auch die Entscheidung zu einem vermehrten Einsatz von Trazodon beeinflussen.



Dr. Albert WUSCHITZ