

Psychopharmakotherapie im Alter

E. Pjrek, D. Winkler, S. Kasper

Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien

Zusammenfassung

Durch die steigende Lebenserwartung und einen immer größeren Anteil älterer Menschen in unserer Gesellschaft wird das Wissen um die Besonderheiten in der psychiatrischen Therapie alter Patienten immer wichtiger. Neben spezifischen nosologischen Kenntnissen ist eine Berücksichtigung pharmakokinetischer Veränderungen für den behandelnden Arzt von Bedeutung. Dieser Artikel behandelt neben allgemeinen gerontopsychiatrischen Aspekten in der Psychopharmakotherapie dementielle Syndrome sowie deren moderne medikamentöse therapeutische Optionen.

Schlüsselwörter: Psychopharmaka, Pharmakokinetik, Alzheimer-Demenz, Acetylcholinesterase-Hemmer, Memantine

Psychopharmacotherapy in old age

E. Pjrek, D. Winkler, S. Kasper

Abstract

Specific knowledge about psychiatric therapy in old age is increasingly important due to a rising life expectancy and a higher rate of elderly people in our society. Beside detailed nosologic expertise it is important to take pharmacokinetic changes into consideration. This article gives an overview of general gerontopsychiatric aspects in psychopharmacology and focuses on modern treatment options for dementia.

Key words: psychotropic drug therapy, pharmacokinetics, Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, memantine

© Hippocampus Verlag 2006

Gerontopsychiatrische Aspekte der Psychopharmakotherapie

Da die Zahl der älteren Menschen in der Bevölkerung zunimmt, laut epidemiologischer Studien werden 2030 etwa 20% der Population über 65 Jahre alt sein, ist das Thema der gerontopsychiatrischen Pharmakotherapie von hoher Relevanz. Unterschiedliche Aspekte müssen bei der medikamentösen Behandlung älterer Menschen bedacht werden.

Im Alter kommt es zu charakteristischen pharmakokinetischen Abweichungen. Funktionen wie Absorption, Distribution, Lebermetabolismus, Proteinbindung und renale Clearance sind verändert (Tab. 1). Bestimmte altersphysiologische Umstellungen können zu einer Akkumulation von Medikamenten im Körper führen. Häufig ändert sich beispielsweise das Verhältnis von Muskelmasse und Körperfett zugunsten von letzterem, wodurch lipophile Medikamente ein größeres Verteilungsvolumen vorfinden und langsamer abgebaut werden. Auch der Lebermetabolismus ist im Alter um bis zu 40% verlangsamt, was zu einer Erhöhung der Medikamentenspiegel führen kann.

Durch eine verminderte Proteinsynthese (z. B. Albumin) im Alter kommt es zu einer Erhöhung der frei im Körper zirkulierenden, nicht proteingebundenen Medikamentenanteile, was vermehrte Nebenwirkungen und toxische Erscheinungen nach sich ziehen kann. Eine Tücke hierbei ist die Blutspiegelmessung. Die meisten Medikamentenspiegelmessungen im Blut geben nur Aufschluss über die Gesamtkonzentration der Substanz, es ist aus ihnen jedoch meist nicht ersichtlich, ob es sich um ungebundene oder proteingebundene Anteile handelt. Daher ist es denkbar, dass eine Substanz für ältere Patienten mit eingeschränkter Proteinsynthese toxisch wirkt, obwohl sich die Blutspiegelwerte im Normbereich bewegen.

Bei der Berechnung der Halbwertszeit von Psychopharmaka ist es notwendig, aktive Metaboliten (Abbauprodukte mit denselben pharmakodynamischen Effekten wie die Muttersubstanz) in die Kalkulation einzubeziehen. Andere Faktoren wie zum Beispiel somatische Komorbiditäten, unregelmäßige Medikamenteneinnahme sowie Medikamenteninteraktionen erschweren zusätzlich eine präzise Dosierung von Psychopharmaka bei älteren Patienten. Generell sollten

Faktoren	Altersabhängiger Effekt	Auswirkungen
Absorption	<ul style="list-style-type: none"> – Verminderte Magensäureproduktion – Verminderte gastrointestinale Perfusion – Verminderte Motilität 	– Die Absorption psychotroper Substanzen ist bei Fehlen einer gastrointestinalen Pathologie oder Substanzinteraktion nicht signifikant verändert
Verteilungsvolumen	– Erhöhtes Verteilungsvolumen für lipophile Substanzen	– Verlängerte Eliminations-Halbwertszeit lipophiler Medikamente
Proteinbindung	– Serumalbumin-Konzentration vermindert	– Erhöhung des tatsächlich wirksamen Substanzanteiles
Leberfunktion	<ul style="list-style-type: none"> – Verminderter first pass Effekt – Verminderte hepatische Enzymaktivität (v. a. Demethylierung, Hydroxylierung) 	– Erhöhte Plasmakonzentrationen von nicht bzw. teilweise metabolisierten Substanzen
Renale Ausscheidung	<ul style="list-style-type: none"> – Verminderung des renalen Blutflusses – Verminderte glomeruläre Filtrationsrate – Verminderte tubuläre Exkretion 	<ul style="list-style-type: none"> – Verminderte Lithium-Clearance – Verminderte Clearance verschiedener Antidepressiva – Erhöhte Eliminations-Halbwertszeit von Benzodiazepinen

Tab. 1: Pharmakokinetische Veränderungen im Alter

Antidepressiva	Selektive serotonerge oder noradrenerge bzw. duale Antidepressiva bevorzugen. Vorsicht bei trizyklischen Antidepressiva.
Benzodiazepine	Länger wirksame Substanzen meiden! Möglichst keine Dauertherapie. Alternative sind GABA-A-Rezeptoragonisten wie Zolpidem und Zaleplon.
Neuroleptika	Atypische Antipsychotika gegenüber typischen Neuroleptika (Gefahr von extrapyramidalen Nebenwirkungen) bevorzugen.
Mood-Stabilizer	Zur Behandlung der bipolaren Störung. Geringe therapeutische Breite von Lithium (Intoxikationsgefahr bei Dehydratation!) beachten.

Tab. 2: Psychopharmaka im Alter

psychiatrische Medikamente (Tab. 2) bei älteren Menschen vorsichtig und schrittweise aufdosiert werden.

Antidepressiva und Antipsychotika

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind bei depressiven Erkrankungen im Alter aufgrund ihres guten Nebenwirkungsprofils und ihrer vergleichsweise geringen Toxizität die Therapie der ersten Wahl. Vielversprechend und gut verträglich für die Behandlung von Depressionen bei alten Patienten sind auch duale Antidepressiva (Duloxetin, Milnacipran, Venlafaxin). Eine Therapie mit Milnacipran ist gerade bei älteren Personen mit eingeschränkter Leberfunktion risikoarm, da diese Substanz ausschließlich renal ausgeschieden wird. Sind Depressionen von ausgeprägten Schlafstörungen begleitet, können z.B. Mirtazapin oder Trazodon in initial niedriger Dosierung eingesetzt werden. SSRI und Trazodon zeigten sich in Studien bei Patienten mit Verhaltensstörungen im Rahmen von dementiellen Prozes-

sen (behavioral and psychological symptoms of dementia) als besonders wirksam. Beim Einsatz von trizyklischen Antidepressiva, die nur als zweite Wahl in Betracht kommen, ist das erhöhte Risiko für anticholinerge Effekte (kardiale und zerebrale Nebenwirkungen) zu bedenken. Unter den Trizyklika werden die sekundären Amine (Nortryptilin und Desipramin) vielfach als besser verträglich erachtet.

Patienten in höherem Lebensalter profitieren von einer Behandlung mit atypischen Antipsychotika (z. B. Amisulprid, Quetiapin, Risperidon), wenn sie beispielsweise unter psychotischen Symptomen, aggressiven Ausbrüchen, starker Unruhe oder Verhaltensstörungen (BPSD-Syndrom) leiden. Typische Neuroleptika sind aufgrund ihres hohen Risikos für extrapyramidale Nebenwirkungen bei älteren Patienten mit hirnanorganischer Vorschädigung nur bei zwingender Indikation einzusetzen. Bei der Lewy-Body-Demenz muss wegen der schweren extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen generell auf typische Neuroleptika verzichtet werden. Da jedoch nur wenige atypische Neuroleptika als parenterale Formulierung zur Verfügung stehen, stellen die typischen Neuroleptika, trotz all ihrer Einschränkungen, in der klinischen Praxis bei schweren Agitations- und Aggressionszuständen oder Wahnphänomenen manchmal die einzige Behandlungsoption dar.

Benzodiazepine und Mood-Stabilizer

Primäre Insomnien bei älteren Patienten können nach gründlicher psychiatrischer und schlafmedizinischer Abklärung symptomatisch mit kurz- bis mittellang wirksamen Benzodiazepinen (z. B. Triazolam, Brotizolam oder Lorazepam), sedierenden Antidepressiva (z. B. Trazodon) oder atypischen Antipsychotika in niedriger Dosierung (z. B. Quetiapin) behandelt werden. Substanzen wie Zolpidem und Zaleplon besitzen ebenfalls eine kurze Halbwertszeit und ein geringes Risiko für die Entwicklung eines Abhängigkeitssyndroms und stellen so eine weitere mögliche Alternative bei Einschlafstörungen dar. Lang wirksame Benzodiazepine (z. B. Flunitrazepam) können zu Nebenwirkungen wie Tagesmüdigkeit, Hang over, verminderter Aufmerksamkeit sowie vermehrter Unfall- und Sturzgefahr führen.

Auch bei älteren Patienten werden Mood-Stabilizer wie Lithium, Valproinsäure und Lamotrigin in der Akuttherapie und Phasenprophylaxe der bipolaren affektiven Störung und fallweise auch zur Augmentationstherapie bei therapieresistanter unipolarer Depression eingesetzt. Bei der Verschreibung von Lithium sollte an die erhöhte Gefahr von Intoxikationen durch ungenügende Flüssigkeitsaufnahme und Complianceprobleme gedacht werden (eventuell niedrigere Plasmaspiegel anstreben). Die Gabe von Carbamazepin kann durch die vielfältigen Wechselwirkungen dieser Substanz ausgesprochen problematisch sein.

Nootropika und Antidementiva

Dementielle Syndrome stellen eine der häufigsten Ursachen psychiatrischer Morbidität bei alten Menschen dar. Nach

Substanz (Handelsname)	Darreichungsformen	Dosierung (Tagesdosis)	Empfehlungen zur Einnahme	Mögliche Nebenwirkungen
Donepezil (Aricept®, Aricept Evess®)	Filmtabletten und Schmelztabletten zu 5 mg und 10 mg	Initial 5 mg für 4 – 6 Wochen, Zieldosis 10 mg pro Tag	Einmal abends vor dem Schlafengehen (mit oder ohne Essen)	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Schlafstörungen, lebhaftere Träume, Muskelkrämpfe
Galantamin (Reminyl®)	Filmtabletten zu 4 mg, 8 mg und 12 mg; Retard-Kapseln zu 8 mg, 16 mg und 24 mg; orale Lösung (4 mg/ml)	Initial 8 mg täglich, nach 4 Wochen 16 mg, eventuell Dosiserhöhung auf 24 mg nach weiteren 4 Wochen	Halbe Tagesdosis morgens und abends zu den Mahlzeiten	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gewichtsverlust
Rivastigmin (Exelon®)	Hartkapseln zu 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg und 6 mg; orale Lösung (2 mg/ml)	Initial 3 mg täglich, je nach Verträglichkeit alle 2 Wochen Dosissteigerung auf 6 mg, 9 mg bzw. 12 mg pro Tag	Halbe Tagesdosis morgens und abends zu den Mahlzeiten	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust
Memantine (Axura®, Ebixa®)	Filmtabletten zu 10 mg; Tropfen (10 mg/g)	Initial 5 mg morgens, jede Woche Dosissteigerung um 5 mg bis auf 20 mg pro Tag	Halbe Tagesdosis morgens und abends (mit oder ohne Essen)	Obstipation, Schwindel, Kopfschmerzen, Insomnie, Agitation, Halluzinationen
Piracetam (Cerebryl®, Nootropil®, Pirabene® u. a.)	Filmtabletten zu 800 mg und 1.200 mg; verschiedene orale Lösungen und Infusionslösungen	Initial 7,2 g, Steigerung um 4,8 g alle 3 – 4 Tage bis zu 24 g pro Tag	Aufteilung auf 2 – 3 Einzeldosen (unabhängig von den Mahlzeiten)	Gewichtszunahme, Hyperkinesie, Nervosität, Somnolenz, Depression, Asthenie
Ginkgo biloba (Ceremin®, Gingol®, Tebofortan®, Tebonin® u. a.)	Filmtabletten, Tropfen, orale Lösung, retard Dragees in unterschiedlicher Wirkstärke	Schlechte Vergleichbarkeit der Präparate untereinander: empfohlene tägliche Dosis meist zwischen 120 mg und 240 mg	Aufteilung auf 2 – 3 Einzeldosen, Einnahme nach (oder unabhängig von) den Mahlzeiten	Selten zentralnervöse oder Herz-/Kreislauf-Erscheinungen, gastrointestinale Nebenwirkungen, allergische Hautreaktionen

Tab. 3: Eigenschaften verschiedener Antidementiva und Nootropika

epidemiologischen Studien leidet fast die Hälfte aller über 85-Jährigen an einer zumindest inzipienten Demenz. Die häufigste Form einer Demenz ist dabei die Alzheimer-Erkrankung. Es handelt sich hierbei um eine chronisch progressive neurodegenerative Erkrankung mit Störung multipler kortikaler Funktionen: Es kommt zu einer Beeinträchtigung von Mnestik und Orientierung, zu Störungen des abstrakten Denkens und Verhaltensstörungen. Eine weitere Form der Demenz ist die vaskuläre Demenz. Patienten mit diesem Krankheitsbild zeichnen sich durch einen rezidivierenden insultartigen Krankheitsverlauf, neuropsychologische Störungen und teilweise transitorische polytope neurologische Ausfälle aus. In der klinischen Praxis sieht man aber häufig Mischformen von Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz. Weitere Formen von dementiellen Erkrankungen sind die frontotemporale Demenz mit affektiven Veränderungen, Störungen der Impulskontrolle und des Sozialverhaltens sowie die Lewy-Body-Demenz, die durch ausgeprägte tageszeitliche Schwankungen, rezidivierende vorwiegend optisch-szenische Halluzinationen, Wahnbildungen und ein schon früh auftretendes Parkinsonsyndrom (Cave: Hypersensitivität gegenüber typischen Neuroleptika!) gekennzeichnet ist. Seltener Ursachen für eine Demenz (insgesamt rund 15% aller dementiellen Syndrome) sind Morbus Pick, Creutzfeldt-Jakob-Disease, Chorea Huntington und Morbus Parkinson.

Bis heute lassen sich dementielle Syndrome nicht kurativ therapieren. Die derzeit verfügbaren medikamentösen Behandlungsformen (Tab. 3) können die Symptome der kognitiven Beeinträchtigung nur vermindern und das Fortschreiten der Krankheit vor allem im Frühstadium verzögern. Zur Therapie von Hirnleistungsstörungen wurden in den letzten

Jahrzehnten eine große Anzahl an Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus vorgeschlagen. Durch die Entwicklung spezifischer Präparate mit eindeutig nachgewiesener Wirkung wurden viele dieser Therapieansätze in den Hintergrund gedrängt. Zwar beschränken sich die derzeitigen Behandlungsoptionen hinsichtlich der Zulassung auf die Cholinesterase-Hemmer und den NMDA-Rezeptorantagonisten Memantine, trotzdem sollen von den seit längerem bekannten Therapeutika Piracetam und Extrakte aus Ginkgo biloba hervorgehoben werden: Piracetam zeigt sowohl Effekte an neuronalen Strukturen als auch hämorrhheologische Effekte. Die Substanz bindet dosisabhängig an Phospholipide der Zellmembranen, wodurch sich möglicherweise eine verbesserte Membranstabilität und eine Modulation der postsynaptischen Rezeptordichte mit konsekutiven Veränderungen der Neurotransmission ergibt. Üblicherweise wird eine Initialdosis von 7,2 g (verteilt auf 2–3 Einzeldosen) und eine Steigerung um 4,8 g alle 3–4 Tage bis zur Tagesmaximaldosis von 24 g empfohlen. Piracetam führt in Tier- und Humanstudien nach etwa 6–12 Wochen zu einer Verbesserung kognitiver Funktionen wie Lernen, Gedächtnis und Aufmerksamkeit ohne Entwicklung sedierender oder psychostimulierender Nebeneffekte.

Verschiedene Extrakte aus den Blättern von Ginkgo biloba (Salisburia adiantifolia, Fächerblattbaum), deren wirksame Bestandteile (Ginkgoflavonglykoside und Terpenlactone wie Ginkgolide und Bilobalid) in standardisierter Konzentration vorliegen, werden seit langem bei Hirnleistungsstörungen empfohlen. Die Pharmakodynamik von Ginkgo-Extrakten macht eine therapeutische Wirksamkeit bei der Demenz vom Alzheimer Typ und bei vaskulärer Demenz plausibel: Ginkgo zeigt antioxidative Wirkung und wirkt als multiva-

lenter Radikalfänger. In klinisch-pharmakologischen Studien konnte gezeigt werden, dass Ginkgo-Extrakte die Vollblutviskosität senken, die Erythrozytenverformbarkeit erhöhen und den zerebralen und peripheren Blutfluss steigern. Im Elektroencephalogramm (EEG) zeigt sich unter Therapie mit Ginkgo eine Zunahme der Vigilanz. Die Heterogenität der derzeit auf dem Markt befindlichen Ginkgo-Präparationen macht allgemeine Aussagen zur Dosierung schwierig: Üblicherweise werden Tagesdosierungen von 120 mg bis 240 mg eines Ginkgo-Extraktes aufgeteilt auf 2–3 Tagesdosen empfohlen.

Cholinesterase-Hemmer (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) und Memantine haben bislang den besten therapeutischen Effekt in der Behandlung von Patienten mit Alzheimer-Demenz gezeigt. Die verfügbaren Cholinesterase-Inhibitoren weisen beachtliche Unterschiede in Bezug auf ihre pharmakodynamischen Eigenschaften auf, was letztlich die Wirksamkeit dieser Medikamente beeinflusst. Bis jetzt liegen jedoch noch keine randomisierten Studien mit großer Fallzahl vor, in denen die verschiedenen Cholinesterase-Hemmer miteinander verglichen wurden.

Daten aus doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien zeigen, dass sich *Donepezil* in einer Dosis von 5 bis 10 mg, einmal pro Tag verabreicht, bei einer milden bis mittelgradigen Form der Alzheimer-Demenz bewährt hat. Die empfohlene Tagesdosis für *Galantamin* beträgt 16 bis 24 mg, in geteilter Dosis, wobei eine Reihe von klinischen Untersuchungen die Effektivität bei leicht bis mäßiggradig ausgeprägter Alzheimer-Demenz beschrieben haben. *Rivastigmin* wird nach Zusammenschau der derzeitig erhobenen Daten in einer Dosis von 6 bis 12 mg, über den Tag verteilt, empfohlen. Die Studienlage gibt Hinweise darauf, dass eine Therapie mit dieser Substanz möglicherweise auch bei Patienten mit einer schwerer ausgeprägten Symptomatik erfolgversprechend sein könnte. Wenn eine erste Therapie mit einem Cholinesterase-Inhibitor nicht vertragen wird bzw. nicht wirksam erscheint, ist ein weiterer Therapieversuch mit einem der anderen Cholinesterase-Hemmer möglich. Eine sechsmonatige Studie an 366 Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, bei welcher die Behandlung mit Donepezil fehlgeschlug, konnte zeigen, dass diese Patienten von einem Wechsel auf Rivastigmin profitierten.

In der Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz hat sich *Memantine*, als Monotherapie oder auch in Kombination mit Cholinesterase-Hemmern, als therapeutisch wirksam erwiesen. Memantine ist ein Antagonist des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors, der im exzitatorisch glutamatergen Neurotransmitter-System eine Rolle spielt. Die empfohlene Tagesdosis liegt zwischen 10 und 20 mg, wobei eine Teilung der Dosis empfohlen wird. Die oben erwähnten Antidementiva wurden bislang hauptsächlich bei der Demenz vom Alzheimer-Typ untersucht und sind derzeit auch lediglich in dieser Indikation zugelassen. Aus ersten Ergebnissen von Pilotstudien ist allerdings ersichtlich, dass auch Patienten mit anderen Formen dementiel-

ler Syndrome von einer Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren profitieren könnten.

Es wird empfohlen, dass bei allen Patienten mit Verdacht auf Alzheimer-Demenz so früh wie möglich eine Behandlung mit Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin begonnen wird. Eine Unterbrechung der medikamentösen Behandlung kann in manchen Fällen irreversible kognitive Einbußen nach sich ziehen. Es ist wichtig, dass auch die Betreuungspersonen dementer Patienten darüber aufgeklärt werden, dass das Nicht-Fortschreiten der Erkrankung bereits ein positives Therapieergebnis darstellt und eine völlige Wiederherstellung verlorengegangener kognitiver Funktionen nur selten möglich ist.

Danksagung

Wir danken *Ingrid Winkler* für ihre Hilfe bei der Erstellung dieses Artikels.

Literatur bei den Verfassern.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. univ. Edda Pjrek
Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
e-mail: edda.pjrek@meduniwien.ac.at