

***Pharmazeutisches Kolleg***

**Psycho- und Neuropharmaka –**

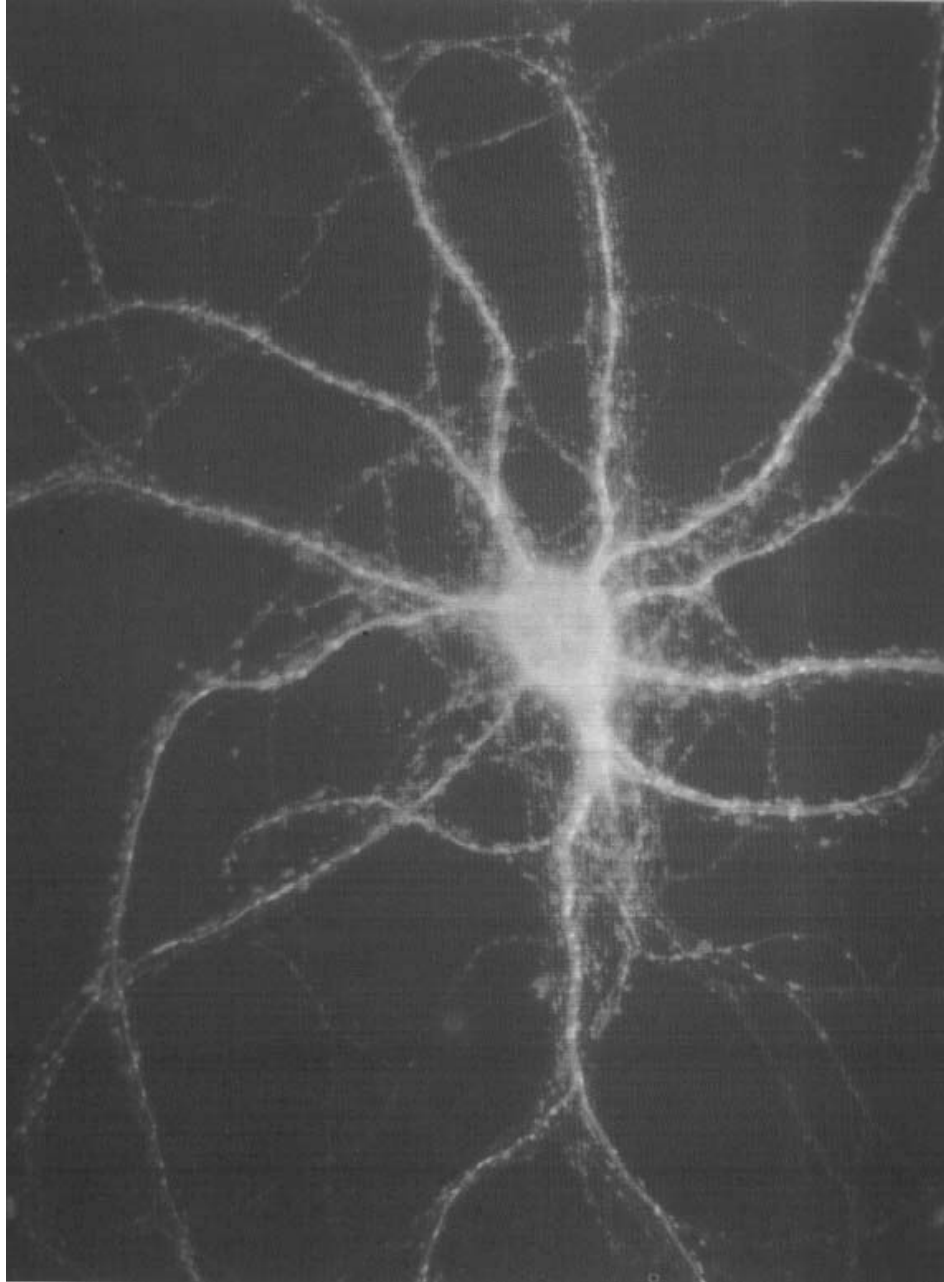
**Was gibt es Neues?**

**Professorin Dr. Karen Nieber**

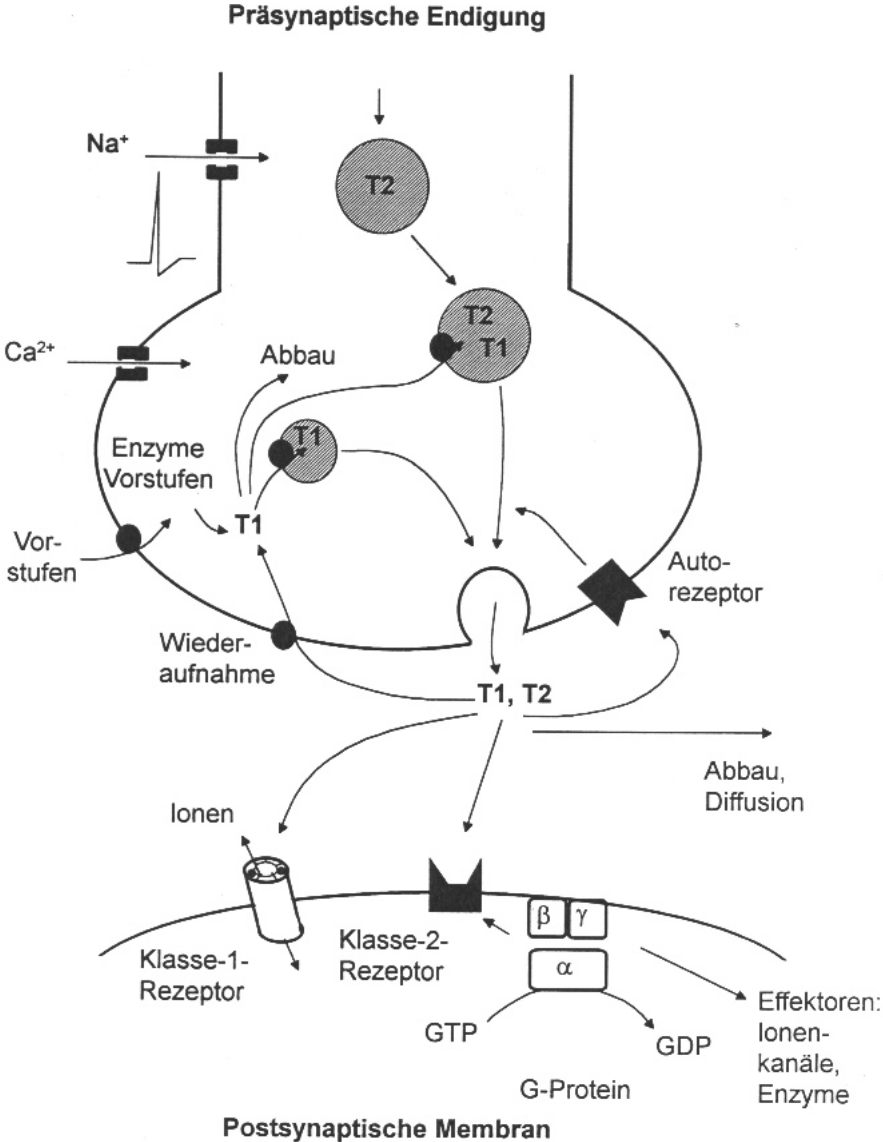
**Universität Leipzig  
Institut für Pharmazie**





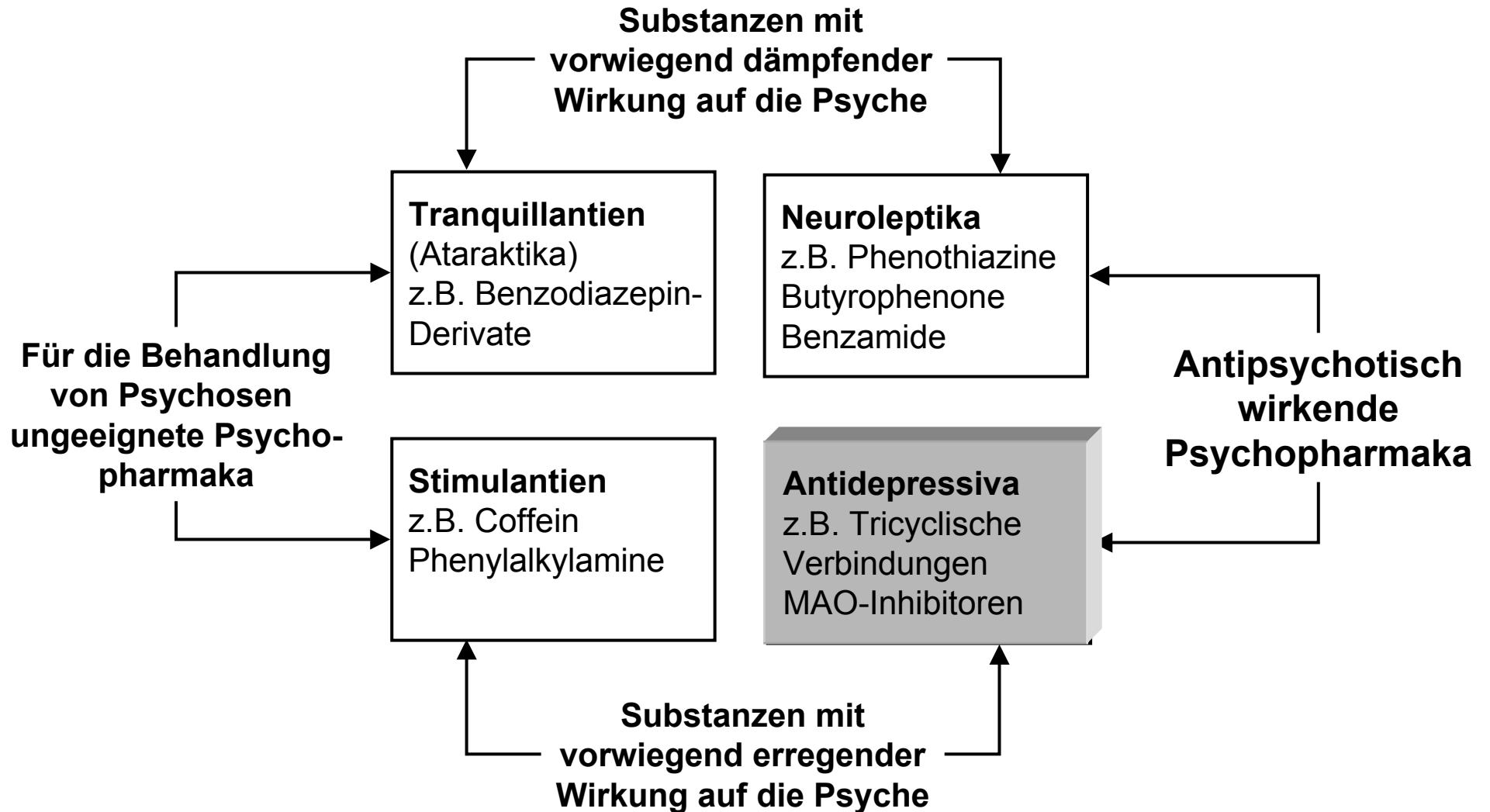


**SCHEMA DER SYNAPTISCHEN INFORMATIONSÜBERTRAGUNG**





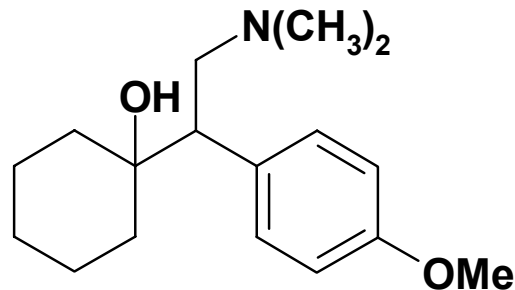
# Einteilung der Psychopharmaka



# Die wichtigsten Antidepressiva

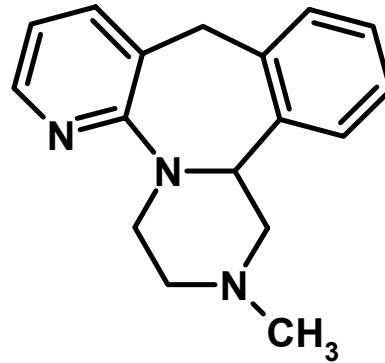
<b>Neue Antidepressiva</b>		<b>Handelsnamen (z.T. Beispiele)</b>
SSRI	Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Sertalin Citalopram	Fluctin Floxyfral Deroxat Gladem, Zoloft Seropram
Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer	<b>Venlafaxin</b> <b>Mirtazapin</b>	Efexor Remeron
Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer	<b>Reboxetin</b>	Edronax
Reversible MAO-A-Hemmer	Moclobemid	Aurorix
5-HT <sub>2</sub> -Antagonisten	<b>Nefazodon</b>	Nefadar
<b>Alte Antidepressiva</b>		
Trizyklische Antidepressiva (1.Generation)	Amitriptylin Clomipramin Doxepin Imipramin Trimipramin	Saroten Anafranil Siquan Tofranil Surmontil
Trizyklische Antidepressiva (2.Generation)	Desipramin Nortriptylin	Pertofran Nortrilen
Tetrazyklika	Maprotilin	Ludiomil

# Zum Stellenwert von Venlafaxin



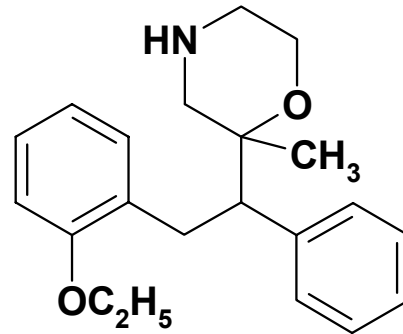
- SNARI mit nur geringen anticholinergen Nebenwirkungen wie Sedierung und Hypotonie, keine Gewichtszunahme
- NW: Erbrechen, Schwindel, Somnolenz, Schwitzen, sexuelle Störungen möglich
- dosisabhängiger Blutdruckanstieg ist möglich  
→ Blutdruckkontrolle
- Indikation:
  - Depression mit und ohne Angstsymptomatik
  - generalisierte Angststörungen
  - Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe depressiver Erkrankungen

# Zum Stellenwert von Mirtazapin



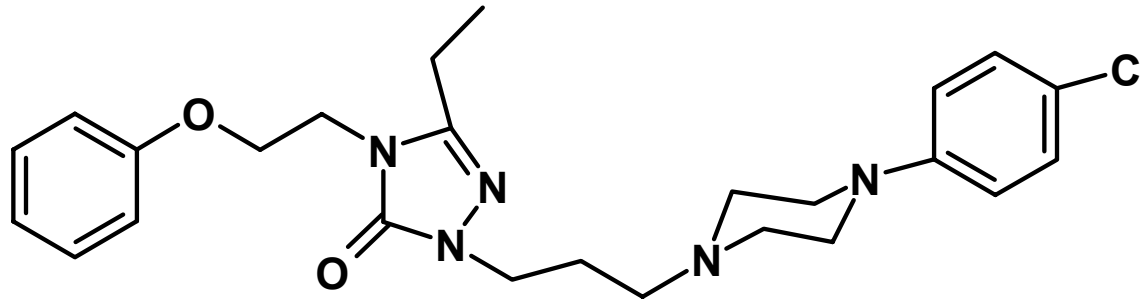
- SNARI mit  $\alpha_2$ -antagonistischen Wirkungen
- hohe Affinität zum H<sub>1</sub>-Rezeptor, deshalb Müdigkeit  
→ Reaktionsvermögen eingeschränkt!
- NW: gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme, Schwindel, Obstipation
- kein Einfluss auf das kardiovaskuläre System
- keine sexuellen Dysfunktionen
- strenge Indikationsstellung in der Schwangerschaft und Stillzeit
- Therapie muss abgesetzt werden, wenn Patient an Infektionen leidet und eine geringe Zahl weißer Blutzellen aufweist
- Indikation:  
→ depressive Erkrankungen

# Zum Stellenwert von Reboxetin



- erster selektiver NARI
- die antidepressive Wirkung entspricht der von trizyklischen Antidepressiva
- keine signifikante Affinität zu adrenergen und muskarinergen Rezeptoren
- schwacher Effekt auf die 5-HT-Wiederaufnahme
- keine Beeinflussung der Aufnahme von Dopamin
  
- NW: Obstipation, Schlaflosigkeit, Impotenz, Miktionsstörungen, Schwitzen
- im Vergleich zu älteren Antidepressiva treten weniger kardiovaskuläre, anticholinerge und sedative Nebenwirkungen auf
- in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert
  
- Indikation:
  - akute depressive Erkrankungen
  - Major (typische) Depression

## Zum Stellenwert von Nefazodon



- 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Antagonist, gleichzeitige Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme
- sehr geringe Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme, minimale Affinität zu dopaminergen, histaminergen und  $\alpha_1$ -Rezeptoren
- NW: Mundtrockenheit, Schwitzen, Schwäche, Obstipation, Sehstörungen
- orthostatische Nebenwirkungen sind geringer als bei Imipramin
- verursacht geringere Schlafstörungen als Fluoxetin und geringere sexuelle Funktionsstörungen als der SSRI Sertalin
- Indikation:
  - Major (typische) Depression

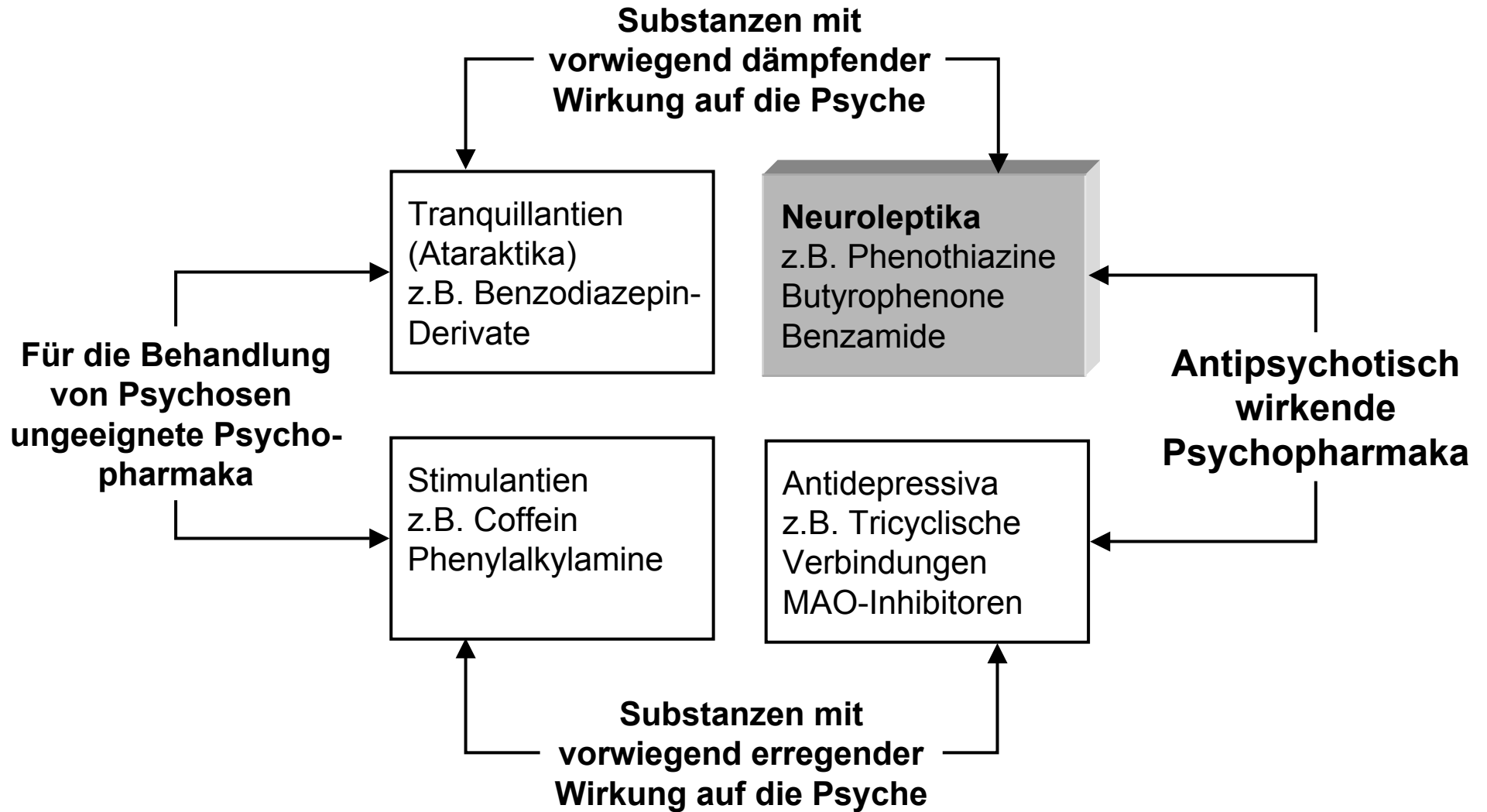
# Fazit für die Praxis

1. Im Vergleich mit den Trizyklika bieten die neuen Substanzen Vorteile hinsichtlich der Verträglichkeit.
2. Im Vergleich mit den SSRIs ergibt sich eine ähnliche Wirksamkeit, aber ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil.
3. Nefazodon und Mirtazapin verursachen kaum sexuelle Funktionsstörungen.
4. Bei Gewichtszunahme stellen Nefazodon, Venlafaxin und Reboxetin eine Alternative dar.
5. Mirtazapin kann bei Patienten, die unter Gewichtsverlust leiden, geeignet sein.
6. Nefazodon scheint bei Schlafstörungen am besten geeignet.  
Reboxetin empfiehlt sich bei antriebschwachen und müden Patienten
7. Ängstlich-agitierte Patienten profitieren von Nefazodon oder Mirtazapin.

# Probleme und offene Fragen

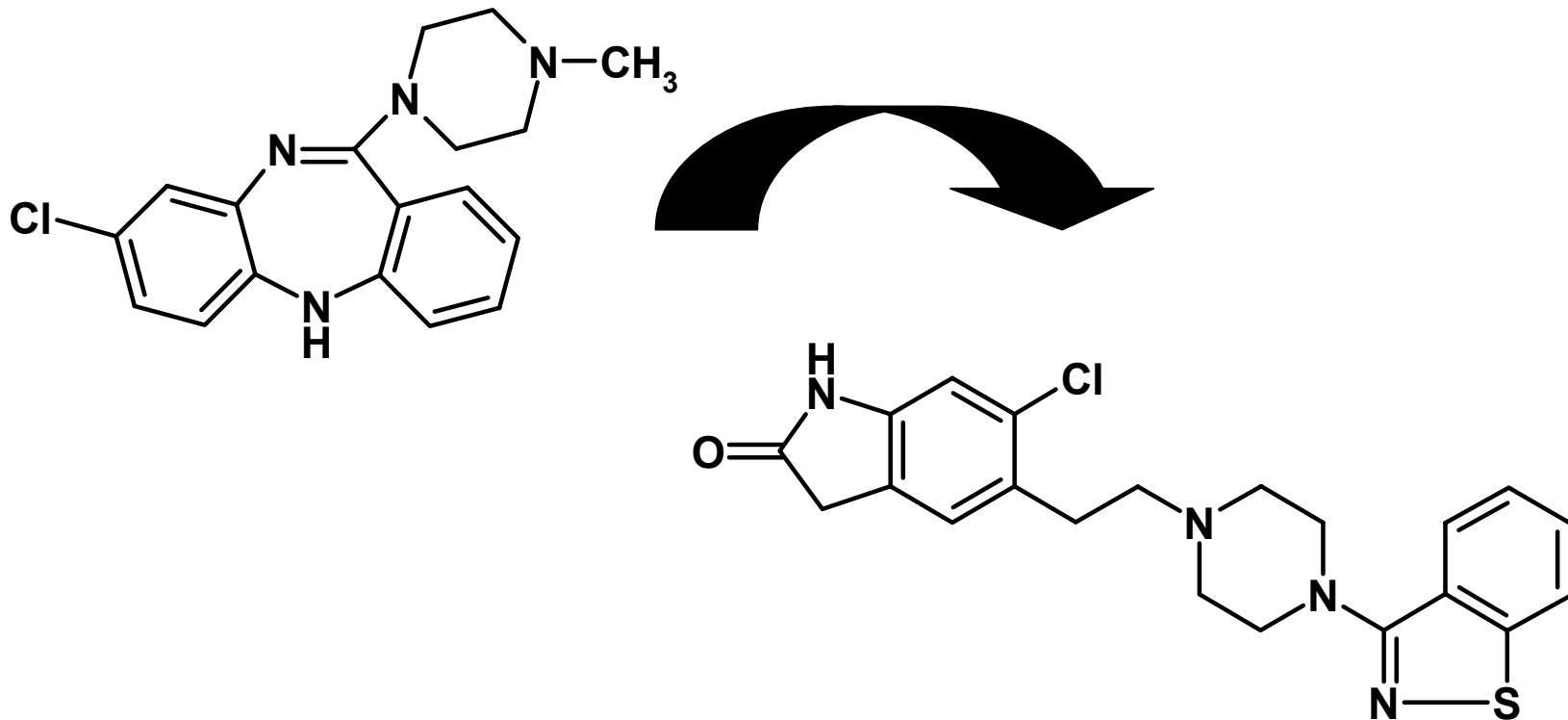
1. Ein praktisches Problem ist die hohe Abbruchrate (ca.30%)  
  
→ **Der Apotheker muß beraten und aufklären:**  
alle Antidepressiva wirken erst nach 2-4 Wochen  
die Nebenwirkungen treten sofort auf, klingen dann aber bald wieder ab  
die Therapie muß weitergeführt werden, auch wenn eine Besserung eintritt  
die Therapie darf ohne ärztliche Konsultation nicht abgebrochen werden
2. Es ist darauf hinzuweisen, dass Antidepressiva **keine Abhängigkeit** auslöse
3. Antidepressiva werden immer noch **unterdosiert**, besonders Trizyklika. Hier ist eine gute Zusammenarbeit zwischen Arzt, Apotheker und Patient nötig.
4. Es gibt immer noch zu wenig Studien an Patienten mit **chronischen Begleiterkrankungen**.
5. Es gibt **keine sichere Leitlinie** für eine gezielte Medikamentenauswahl.

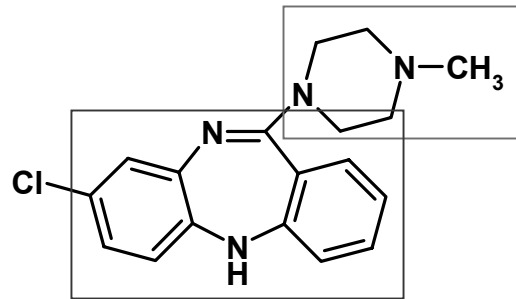
# Einteilung der Psychopharmaka



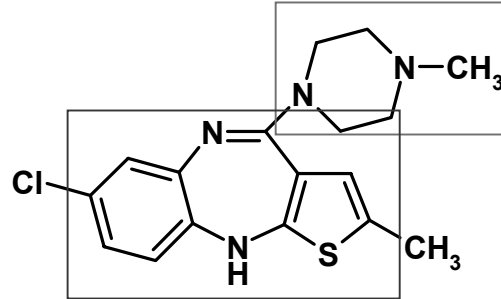
# Atypische Neuroleptika:

## Vom Clozapin zum Ziprasidon

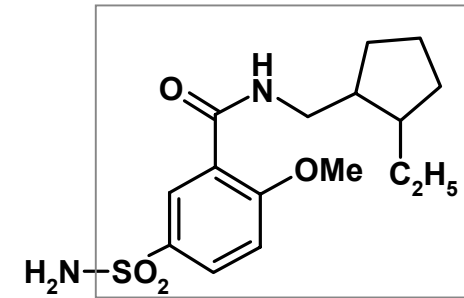




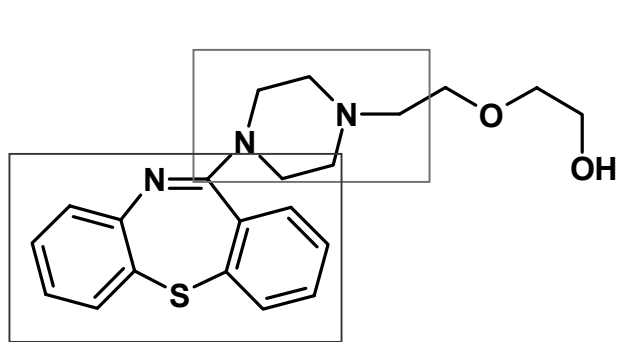
**Clozapin**



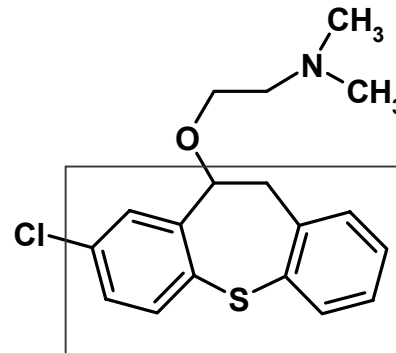
**Olanzapin**



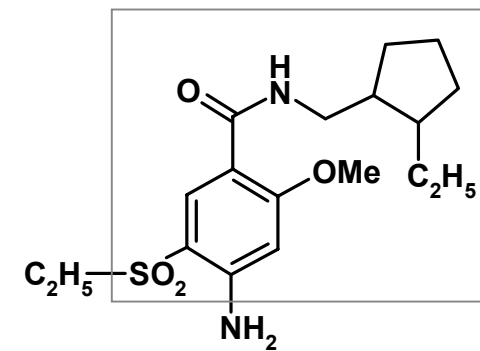
**Sulpirid**



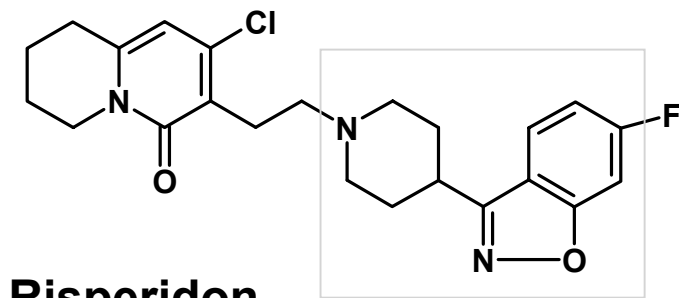
**Quetiapin**



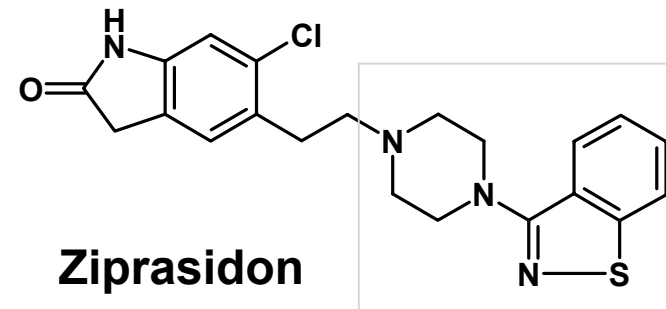
**Zotepin**



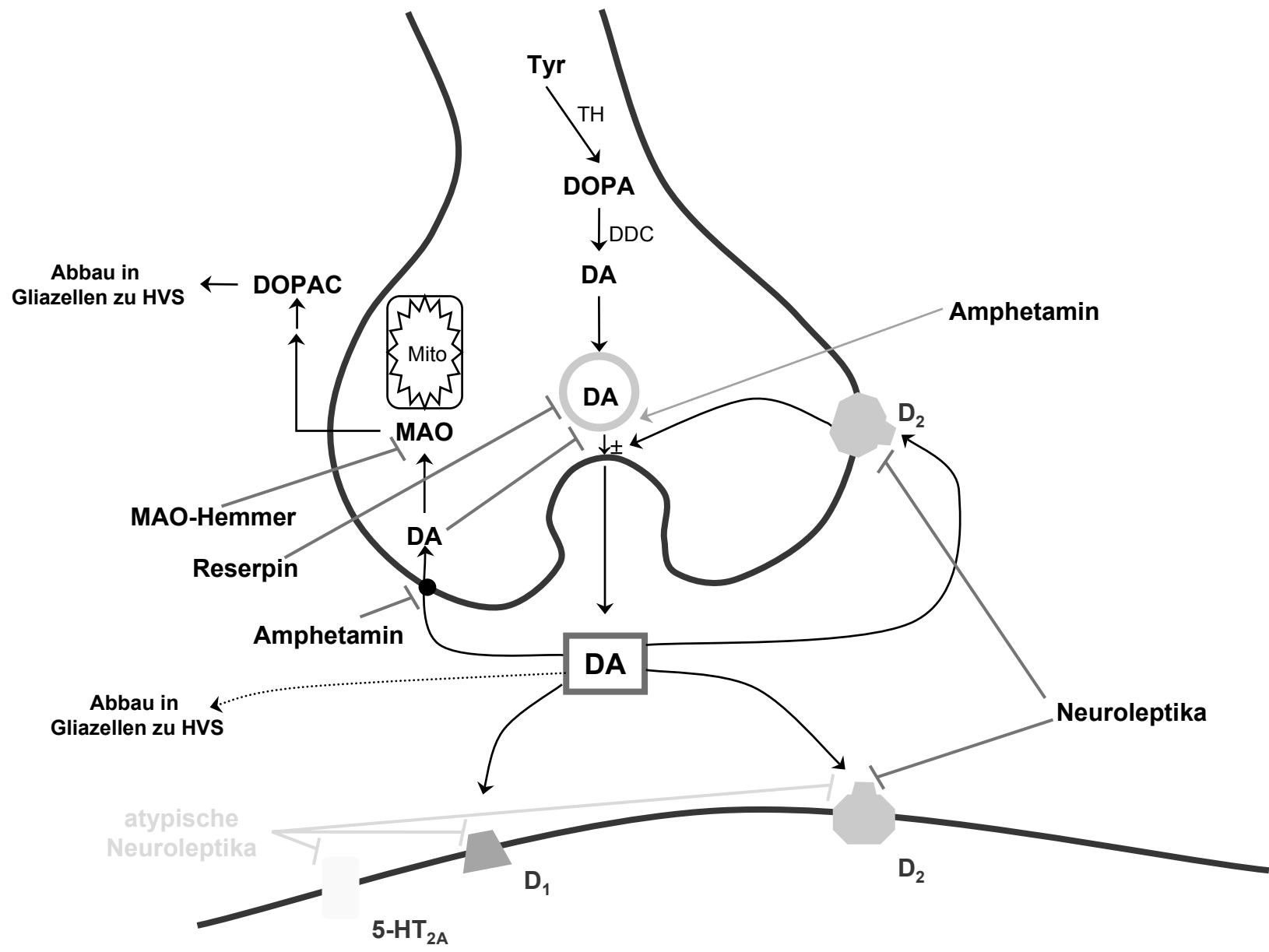
**Amisulpirid**



**Risperidon**



**Ziprasidon**



# Wirkungsmechanismen von Atypika

Die wichtigsten Erklärungsansätze für den Wirkungsmechanismus von Atypika sind:

1. D<sub>2</sub>-Plus-Hypothesen:

a) D<sub>2</sub> + M

b) D<sub>2</sub> + D<sub>1</sub>

c) D<sub>2</sub> + D<sub>4</sub>

d) D<sub>2</sub> +  $\alpha_1/\alpha_2$

e) D<sub>2</sub> + 5-HT<sub>2</sub>

2. Mesolimbische (Bindungs-)Selektivität

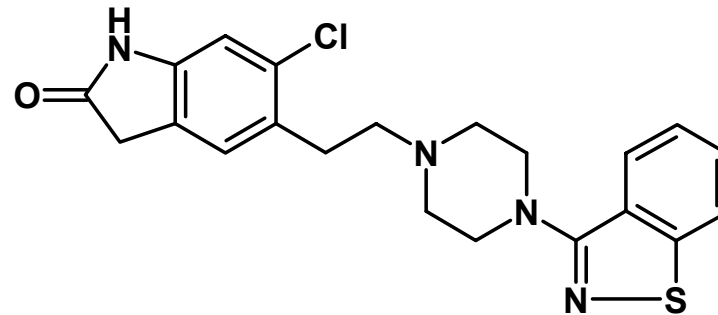
3. Das „Loose-Binding“-Konzept

4. partieller D<sub>2</sub>-Agonismus

# **Gemeinsame klinische und experimentelle Eigenschaften der atypischen Neuroleptika**

- 1. weniger EPS**
- 2. bessere Wirkung bei Negativsymptomatik**
- 3. erweitertes antipsychotisches Wirkungsspektrum  
(Wirksamkeit bei Non-Respondern, nur Clozapin?)**
- 4. weniger Katalepsie**
- 5. stärkere Wirkung auf das mesolimbische dopaminerge System**

# Das neue atypische Neuroleptikum Ziprasidon



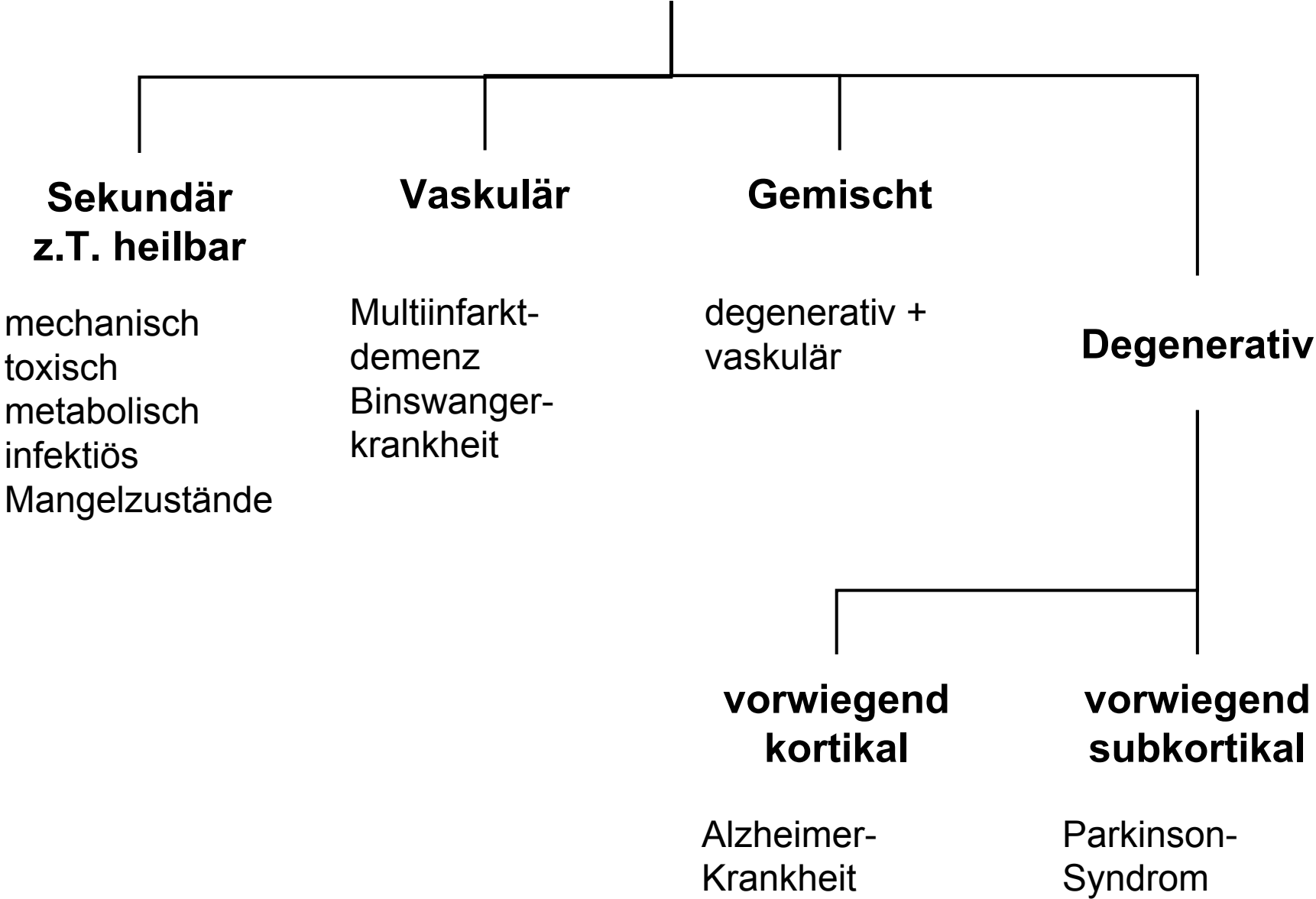
- 5-HT<sub>2A</sub>-, D<sub>2</sub>-Antagonist, 5-HT<sub>1A</sub>-Agonist und NA- und 5-HT-RI
- Wirkung auf die Positiv- und Negativsymptomatik, Rückgang der Verstimmungen, Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit
- NW: Somnolenz, Übelkeit, Verlängerung der QT-Strecke
- Befindlichkeitsstörungen sind schwach ausgeprägt, Gewichtszunahme möglich
- Indikation:
  - i.m.: zur schnellen Beherrschung von Erregungszuständen bei Patienten mit Schizophrenie für die Dauer von bis zu drei aufeinanderfolgenden Tagen
  - oral: Initial- und Dauerbehandlung von Patienten mit Schizophrenie

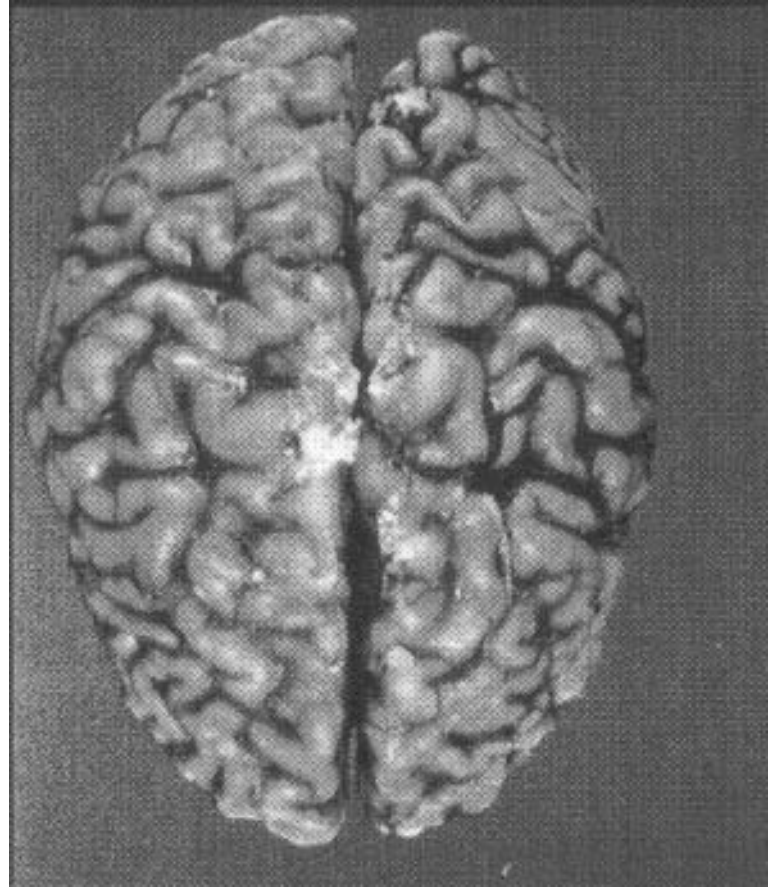
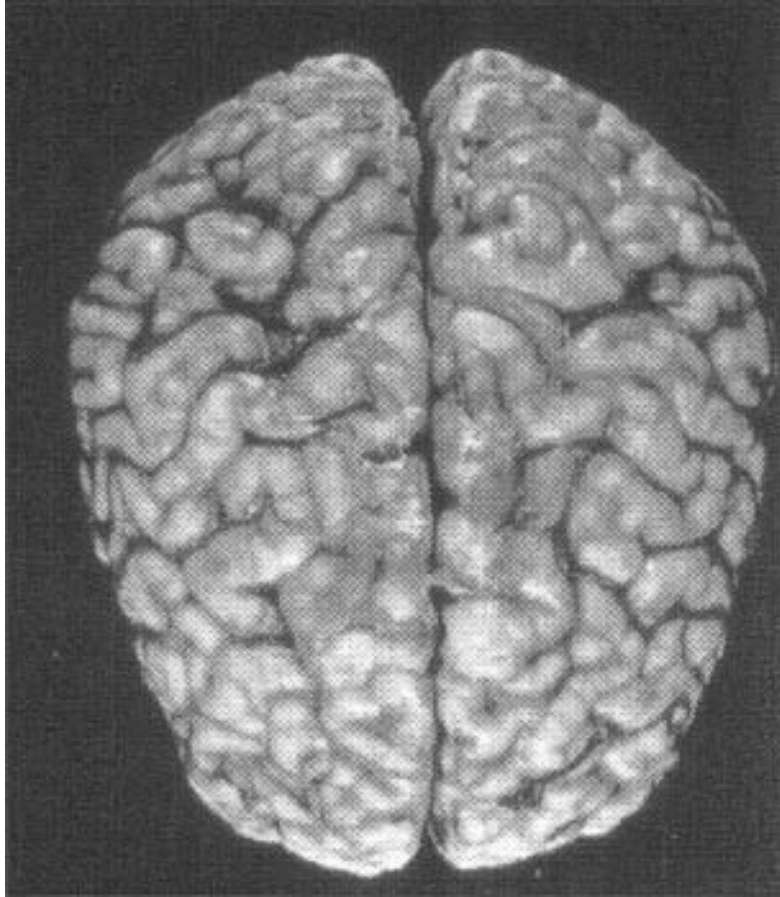
# Fazit

## Nebenwirkungsorientierte differentielle Indikation für Atypika

<b>Wirkstoff</b>	<b>Hauptnebenwirkungen</b>
Risperidon	EPS, Antriebssteigerung
Olanzapin	Gewichtszunahme, Diabetes
Amisulpirid	Prolactin-Anstieg, EPS
Zotepin	Gewichtszunahme, Krampfanfälle
Sertindol	QT <sub>c</sub> -Zeit Verlängerung, trockene Ejakulation
Quetiapin	initial orthostatische Dysregulation, Sedierung
Ziprasidon	EPS, eingeschränkte Kombinierbarkeit

# Formen der Demenz





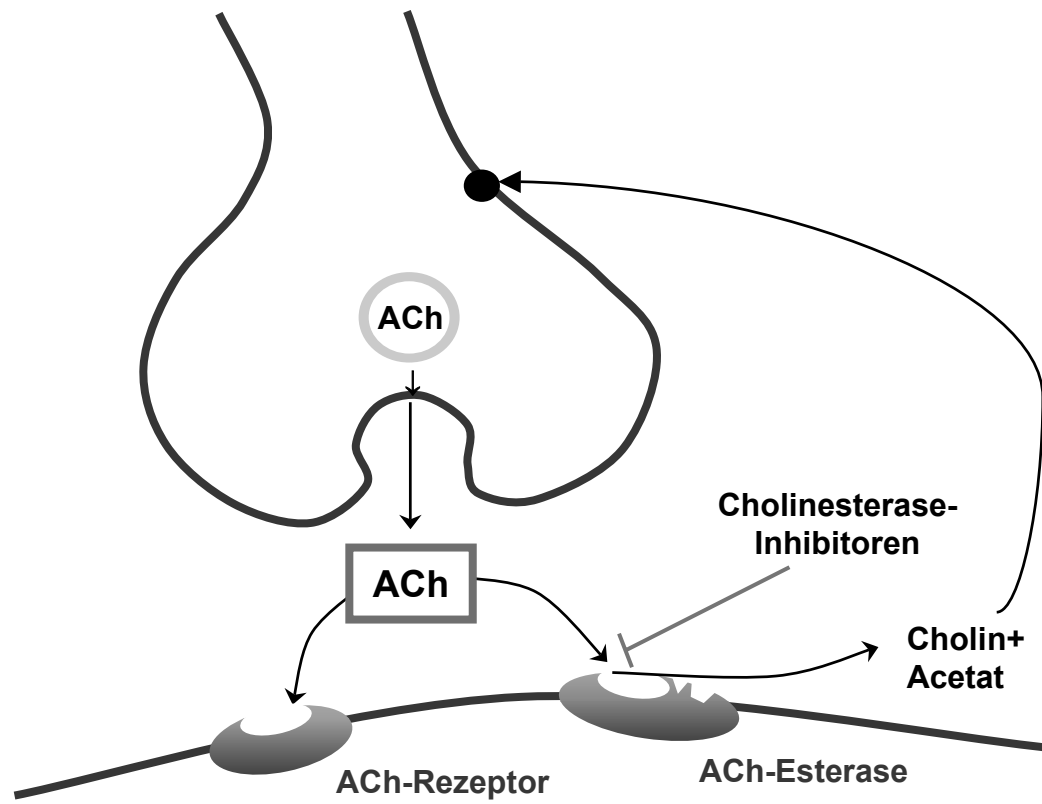
# **Alzheimer - Demenz: Ziele der Behandlung**

**Den Zustand der Patienten verbessern bzw. stabilisieren (speziell Kognition, Verhalten und Alltagskompetenz).**

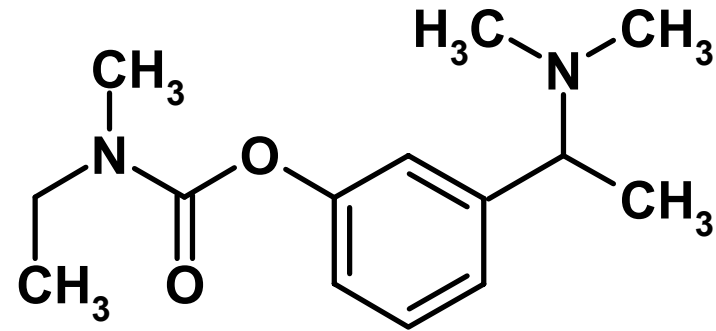
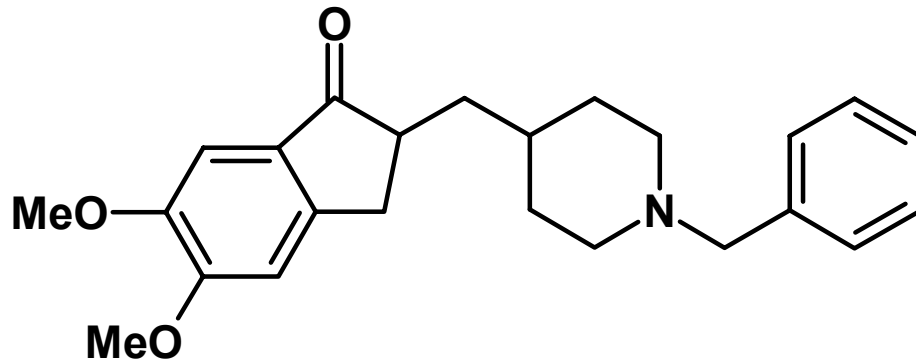
**Die Lebensqualität des Patienten und der Angehörigen verbessern.**

# Gebräuchliche Antidementiva

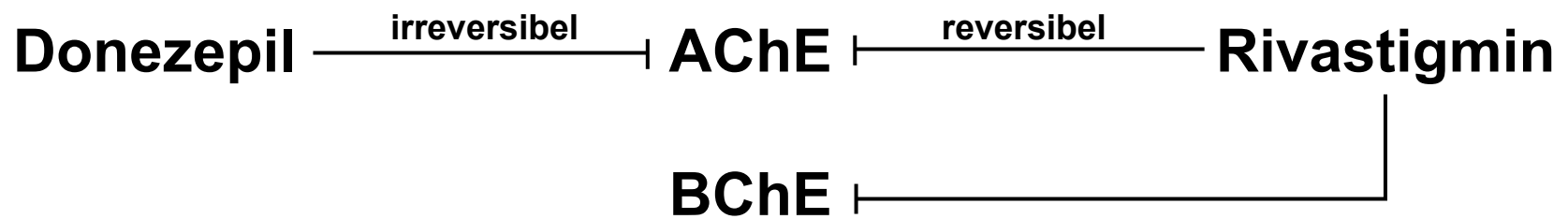
<b>Freiname</b>	<b>Handelsname</b>
<b>Acetylcholin-Esterase-Inhibitoren</b>	
(Tacrin) Donezepil Rivastigmin Galantamin	Cognex Aricept Exelon Reminyl
<b>Calcium- und NMDA-Antagonisten</b>	
Nimodipin Memantin	Nimotop Akatinol
<b>Nootropika</b>	
Piracetam Pyritinol Dihydroergotoxin Nicergolin	Nootrop, Normabrain Encephabol Hydergin Sermion



# Donezepil und Rivastigmin im Vergleich



## Wirkungsmechanismus:



**Indikation: leichte bis mittelschwere Alzheimer-Krankheit**

# Rivastigmin

## 1.) Wirksamkeits- und Verträglichkeitsstudie

Doppelblindstudie, placebokontrolliert

3000 Alzheimerkranke (leicht bis mittelschwer)

26 Wochen: Gruppe A 6-12 mg/d

Gruppe B 4-6 mg/d

Gruppe C Placebo

Bewertung: Kognition: Alzheimer's Disease Assessment Scale

Funktion: Disability Assessment for Dementia

**Ergebnis: Besserung um >4 Punkte**

Gruppe A 21%

Gruppe B 12%

Gruppe C 11%

**Nebenwirkungen:**

Gruppe A

50% Brechreiz

24% Schwindel

20% Appetitlosigkeit

**Fazit: Verbesserungen der kognitiven Leistungen für ca. 12 Monate treten nur bei Hochdosistherapie auf. Diese Therapie ist mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden.**

Quelle: Int. J. Geriatr. Psychopharmacol. (1998)

# Donezepil und Rivastigmin im Vergleich

## 2.) Vergleichsstudie: Verträglichkeit und Compliance

12 wöchige Studie; 111 Patienten (74,5 Jahre) mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit

	Donezepil	Rivastigmin
<b>Nebenwirkungen:</b>		
Übelkeit	10,7%	41,8%
Erbrechen	7,1%	23,6%
Abbruch wegen NW	10,7%	21,8%
<b>Verträglichkeit:</b>		
empf. Maximaldosis	87%(1x10mg/d)	47,3%(2x6mg/d)
<b>Wirksamkeit:</b>		
Alltagskompetenz	> 5 Monate	> 5 Monate

**Fazit: Die Verträglichkeit von Donezepil ist besser als die von Rivastigmin.**

Quelle: 13. ENCP-Kongress, München 2000

# Donezepil und Rivastigmin im Vergleich

## 3.) Multizentrische Studie

12 Monate; 382 ambulante Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit

Wirksamkeitsnachweis: nach 6 Monaten; Mini-Mental-State-Test

### 12 Monate Donezepil (10mg/d)

**Wirksamkeit → kein nachhaltiger Nutzen:**

80% mangelnde Wirksamkeit

11% Unverträglichkeiten

9% Kombination beider Gründe

→ 7 Wochen bis 3 Monate medikamentenfreie Periode

### 12 Monate Rivastigmin (Tageshöchstosis 12mg)

**Wirksamkeit:**

56,2% sprachen auf die Medikation an

→ 30,1% Stabilisierung

→ 26,1% Verbesserung

**Nebenwirkungen:**

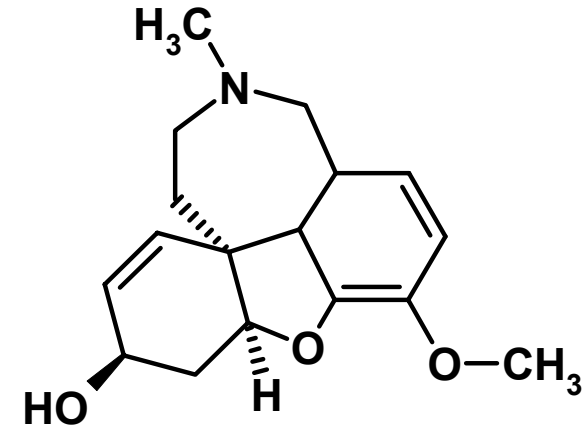
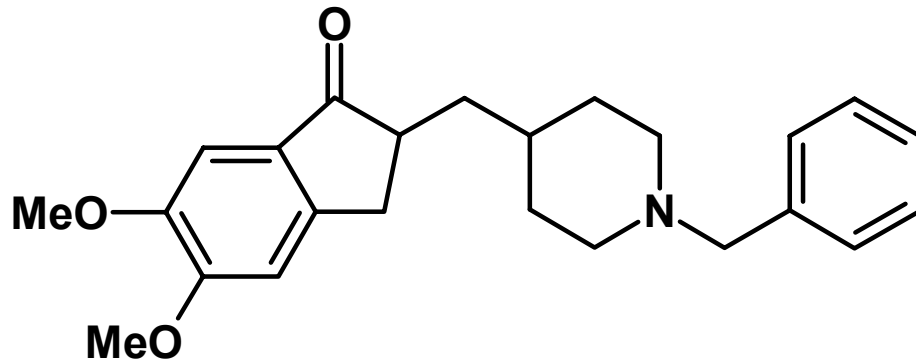
leichte 84,6%

schwere 2,4%

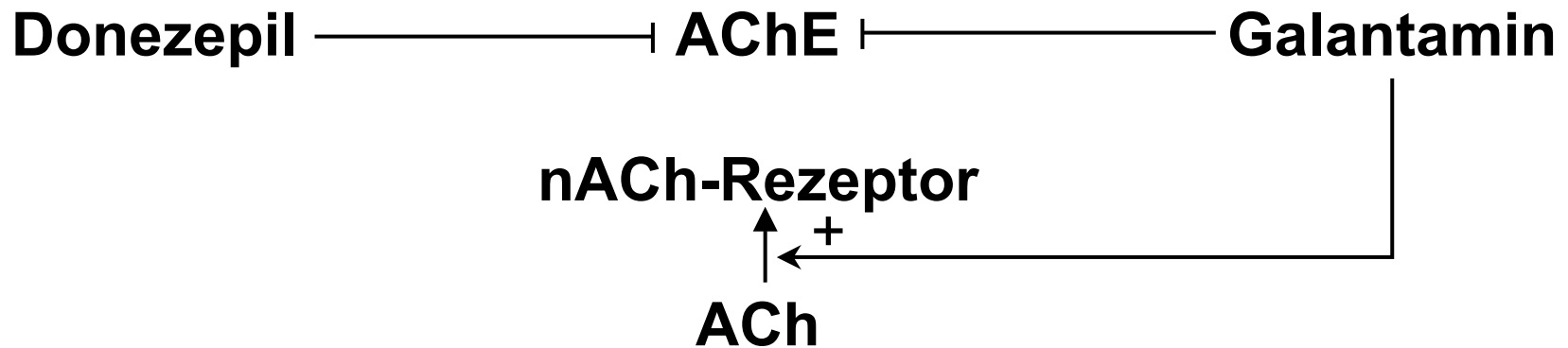
**Fazit: Rivastigmin stellt eine Alternative bei Patienten dar, die auf Donezepil nicht ansprechen.**

Quelle: Cur. Med. Res. Opin. (2002)

# Donezepil und Galantamin im Vergleich



**Wirkungsmechanismus:**



**Indikation: leichte bis mittelschwere Alzheimer-Krankheit**

# Galantamin

## 1.) Wirksamkeitsstudie

Doppelblindstudien (5), placebokontrolliert

3200 Alzheimerkranke (leicht bis mittelschwer)

3-6 Monate mit nachfolgender offener Follow-up-Phase

Dosierung 16-24 mg/d

Bewertung: Mini-Mental-State-Test

## Ergebnis:

- Galantamin bessert die kognitiven Funktionen.
- Galantamin fördert Lernprozesse und das Gedächtnis.
- Galantamin bessert Verhaltensauffälligkeiten.
- Galantamin verzögert das Fortschreiten der Krankheit für mindestens ein Jahr

**Fazit: Die Studien bescheinigen Galantamin eine gute klinische Wirksamkeit. Bei langsam steigender Dosis sind die Nebenwirkungen, besonders gastrointestinale Reaktionen, vertretbar.**

# Donezepil und Galantamin im Vergleich

## 2.) Vergleichsstudie: Verträglichkeit und Compliance

offene, multizentrische Vergleichsstudie

12 wöchige Studie; 120 Patienten (74,4 Jahre) mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit

	<b>Donezepil</b>	<b>Galantamin</b>
<b>Dosis:</b>	<b>5mg</b>	<b>2x4mg</b>
empf. Maximaldosis	16mg	24mg
<b>Nebenwirkungen:</b>		
Übelkeit	16%	23%
Erbrechen	0%	12%
Durchfälle	9%	14%
Gewichtsabnahme	5%	9%
Kopfschmerz	6%	5%
Gastrointestinale Störungen		häufiger

# Donezepil und Galantamin im Vergleich

## **Wirkung:**

### **Kognition**

(Alzheimer's Disease Assessment Scale)

→ Donezepil signifikant höher

### **Funktionsniveau**

(Disability Assessment for Dementia)

→ Donezepil signifikant höher

**Fazit: Die Behandlung mit beiden AChE-Hemmern erwies sich als gut verträglich und wirksam. Sowohl bei Verträglichkeit als auch bei der Wirkung ist Donezepil überlegen**

# Zusammenfassung

- 1.) Es gibt Fortschritte bei den Therapien der Demenz und psychischer Erkrankungen.
- 2.) Trotzdem ist die Zahl der „Non-Responder“ einer Therapie immer noch sehr hoch.
- 3.) Nach wie vor erfolgt eine symptomatische Therapie, der eigentliche Erfolg wäre eine kausale Therapie.
- 4.) Bessere diagnostische Methoden sind erforderlich, die den Ausbruch der Krankheit schon viel früher erkennen, damit die Therapie frühzeitig einsetzen kann.
- 5.) Es gibt hoffnungsvolle neue Therapieansätze auf der Grundlage von theoretischen und tierexperimentellen Erwägungen.