

PHARMAKO- UND PSYCHOTHERAPEUTISCHE ANSÄTZE BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN MIT SOMATISCHEN KRANKHEITEN

PHARMACOLOGICAL AND PSYCHOTHERAPEUTIC APPROACHES TO DEPRESSED PATIENTS WITH SOMATIC DISEASES

Hans-Bernd Rothenhäusler

Zusammenfassung

Depressive Störungen gehören bei Allgemeinkrankenhaus-Patienten zu den häufigsten psychischen Störungen. Sie haben oft negative Auswirkungen auf die Prognose und die Behandlung körperlicher Erkrankungen. Selbst für den routinierten und erfahrenen Arzt ist die Behandlung depressiver Patienten mit somatischen Krankheiten oftmals eine besondere Herausforderung. Diese Arbeit referiert zu pharmako- und psychotherapeutischen Ansätzen bei depressiven Patienten mit körperlichen Erkrankungen. Detailliert wird dargelegt, wie unerwünschte Arzneimittelinteraktionen bei Komedikation mit anderen Pharmaka vermieden werden, wie z.B. der Wirkverlust eines zuvor in stabilen Erhaltungsdosen verabreichten Medikaments oder das Auftreten neuer Arzneimittelnebenwirkungen. Überlegungen zur Wahl eines geeigneten Antidepressivums bei körperlich Kranken in der konsiliarpsychiatrischen Routineversorgung werden exemplarisch anhand der häufig mit Depressionen assoziierten kardiovaskulären Krankheiten erörtert. Ferner werden psychotherapeutische Möglichkeiten des Konsiliarpsychiaters bei depressiven Patienten mit somatischen Krankheiten skizziert.

Schlüsselwörter

depressive Störungen - somatische Krankheiten – Konsiliarpsychiatrie – Pharmakotherapie – Psychotherapie - Arzneimittelinteraktionen

Summary

Depressive disorders in general hospital patients are one of the most common psychiatric problems. They often complicate the treatment and prognosis of patients with an active medical illness. The treatment of depressive disorders in this population can often be challenging, even for the most experienced clinicians. This article gives an overview of pharmacological and psychotherapeutic treatment strategies for co-morbid depressive disorders in the medically ill. Particular attention will be paid to issues of avoiding adverse consequences such as undermining the effectiveness of a previously stable drug therapy or precipitating the appearance of new adverse events. The author has used the example of cardiovascular disease commonly associated with depression to illustrate how these considerations affect the C-L psychiatrist's choice of an antidepressant in the medically ill. Brief reviews of psychotherapeutic treatment approaches for depressive disorders in C-L psychiatry settings are included.

Keywords

depression - medically ill patients - C-L psychiatry settings – pharmacotherapy – psychotherapy - drug interactions

Einleitung

Eine epidemiologische Studie aus den USA fand in der Allgemeinbevölkerung eine 12-Monats-Prävalenz von 10% für Major Depression (Kessler et al., 1994). Bei einer ganzen Reihe von definierten somatischen Krankheiten tritt die Major Depression in deutlich höherer Prävalenz auf. So leiden beispielsweise 16 bis 23% aller Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gleichzeitig an einer Major Depression, wobei sich die Punktprävalenz für depressive Störungen auf über 40% erhöht, wenn die Diagnose einer leichten depressiven Störung (Minor Depression) mit berücksichtigt wird (Musselman et al., 1998). Handelte es sich um Untersuchungen an Allgemeinkrankenhaus-Patienten mit Erkrankungen, die endokrine Regulationssysteme oder das Zentralner-

vensystem direkt betrafen, lagen die Prävalenzzahlen für eine Major Depression noch höher. Nach einer Untersuchung von Haskett (1985) erfüllten 83% der Patienten mit Cushing-Syndrom die Kriterien einer Major Depression. Sano et al. (1989) berichteten, dass nahezu 40% ihrer an Parkinson erkrankten Patienten unter depressiven Störungen litten, wobei über die Hälfte davon eine schwere Depression mit suizidaler Ideation aufwies. Bei Epilepsie-Patienten gehören affektive Erkrankungen mit einer Prävalenzrate von 24 bis 74%, insbesondere die depressiven Störungen mit 30%, zu den häufigsten komorbiden psychiatrischen Erkrankungen; die Suizidrate von Epilepsie-Patienten ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das 4- bis 5fache erhöht (Gaitatzis et al., 2004).

In der medizinischen Versorgungssituation werden Symptome des vielgestaltigen depressiven Syndroms oftmals nicht erkannt oder insuffizient behandelt, gleichwohl die Punktprävalenz psychischer Störungen bei stationär behandelten körperlich Kranken im Allgemeinkrankenhaus 46,5% beträgt und depressive Störungen neben organischen Psychosyndromen und Alkoholerkrankungen bei Allgemeinkrankenhaus-Patienten zu den häufigsten psychiatrischen Krankheitsgruppen gehören (Arolt et al., 1995; Rothenhäusler und Kapfhammer, 1999). Diese unzureichende Beachtung behandlungsbedürftiger Begleitdepressionen bei Patienten auf inneren und chirurgischen Abteilungen spiegelt sich nicht zuletzt in den durchschnittlichen Überweisungsquoten von maximal nur 2 bis 3% an die konsiliarpsychiatrischen Dienste im deutschsprachigen Raum wider (Rothenhäusler et al., 2001). Arztbezogene (z.B. Übersehen einer affektiven Symptomatik, Minimierung klinischer Symptome in der Einschätzung als „erwartbare und verständliche“ Reaktionen), patientenbezogene (z.B. verringertes affektives Bewusstsein, Furcht vor sozialer Ausgrenzung) und strukturelle Faktoren (z.B. Zeitdruck, Überlastung durch den Arbeitsanfall bei Klinikärzten) dürften diese Realität der Unterdiagnostiziertheit und Untertherapiertheit bestimmen (Rothenhäusler, 2005a). Andererseits ist eine depressive Komorbidität bei somatischen Krankheiten keineswegs von trivialer Natur. Beispielsweise konnte in neueren epidemiologischen Studien überzeugend nachgewiesen werden, dass die klinische Diagnose einer Depression bei Patienten mit bereits komorbiden kardiovaskulären Erkrankungen einen unabhängigen, prognostisch negativen Faktor darstellt, der das kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erhöht (Frasure-Smith et al., 1993; Kaufmann et al., 1999; Frasure-Smith und Lesperance, 2003).

In einer konsiliarpsychiatrischen Perspektive besteht folglich die Notwendigkeit einer ausreichenden und sicheren Behandlung der depressiven Symptomatik bei Patienten mit somatischen Krankheiten. Vor dem Hintergrund biopsychosozialer

Verständnisansätze und moderner neurobiologischer Erkenntnisse bei Depressionen dominieren heute multidimensionale Behandlungsstrategien, während früher klassifikatorische Modelle, die auf der Dichotomie „somatogen *versus* psychogen“ beruhten, die Wahl der Therapieverfahren (biologisch *versus* psychologisch) in der Depressionsbehandlung im Wesentlichen beeinflussten.

Grazer Behandlungsprinzipien für Psychotherapie und Pharmakotherapie in der konsiliarpsychiatrischen Routineversorgung

Depressionen bei körperlichen Erkrankungen sind nicht nur als Reaktion auf die Situation der Erkrankung und vor dem Hintergrund von Chronizität, Schwere und Prognose der somatischen Krankheit zu verstehen, sondern in ein komplexes Bedingungsgefüge aus neurobiologischen, pharmakologischen und psychosozialen Faktoren eingebettet (Abb. 1). In diesem Kontext sind pathophysiologische Grundbedingungen der einzelnen somatischen Erkrankungen zu berücksichtigen, die von Relevanz für die Entwicklung bedeutsamer depressiver Symptome bei den unterschiedlichen Patientengruppen sein können (Rothenhäusler und Kapfhammer, 2003). Depressive Störungsbilder, beispielsweise bei Patienten mit Pankreaskarzinom, die oftmals dem klinisch fassbaren Tumor vorausgehen, werden als primäre Folge paraneoplastischer Syndrome aufgefasst. Hierbei sollen autoimmunologisch vermittelte Kreuzreaktionen mit zentralen Serotoninrezeptoren eine entscheidende Rolle spielen (Passik und Breitbart, 1996). Ähnlich verhält es sich mit Depressionen bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom. Sie imponieren häufig als Erstsymptome der eigentlichen Tumorerkrankung und sollen Ausdruck einer paraneoplastischen limbischen Enzephalitis sein, bei der es im zeitlichen Vorfeld der malignen Erkrankung zu einem Nervenzellverlust im mesialen Temporalappen, Hippocampus und in den Mandelkernen kommt

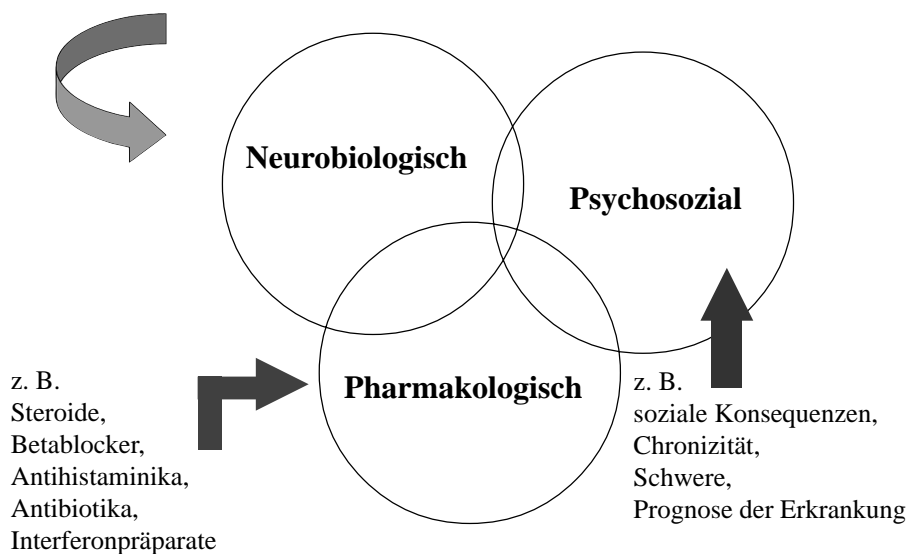


Abbildung 1: Depression bei körperlichen Erkrankungen – komplexes Bedingungsgefüge aus neurobiologischen, pharmakologischen und psychosozialen Faktoren

(Bakheit et al., 1990). Als Entstehungsbedingungen für sekundäre Depressionen bei Epilepsien werden neben psychosozialen Reaktionsbildungen vor dem Hintergrund berufsspezifischer Limitationen und sozialer Ausgrenzungen neurobiologische Gründe (z.B. Lateralisation und frontale Dysfunktion) und negative psychotrope Effekte diverser Antiepileptika (z.B. Barbiturate) diskutiert (Scheepers und Kerr, 2003). Beim Morbus Parkinson sollen für das erhöhte Auftreten von psychischen Störungen mit vorrangig depressiven Merkmalen morphologische Alterationen des serotonergen Raphe-Kerns im Hirnstamm ursächlich sein (Cummings 1992). In den letzten Jahren sind eindrucksvolle Studien zur Pathophysiologie der Interaktion zwischen depressiven und kardiovaskulären Erkrankungen vorgelegt worden. Neben Verhaltensfaktoren (z.B. unzureichende Compliance bei Therapie- und Rehabilitationsmaßnahmen, Nikotinmissbrauch, Bewegungsmangel) werden genetische (z.B. Polymorphismen der Serotonin-Transporter-Gene), endokrine (z.B. Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit konsekutiver Insulinresistenz, viszeraler Adipositas und Hyperlipidämie), neurophysiologische (z.B. gesteigerte sympathische und reduzierte kardiovagale Modulation mit der Folge einer erhöhten Herzfrequenz und reduzierten Herzratenvariabilität), hämostaseologische (z.B. erhöhte Spiegel des Plättchenfaktors 4), metabolische (z.B. verminderte Konzentrationen von Omega-3-Fettsäuren) und neuroimmunologische (z.B. erhöhte proinflammatorische Zytokinfreisetzung, was arteriosklerotische Veränderungen fördert) Aspekte als mögliche Erklärung für einen kausalen Zusammenhang zwischen Depression und Herz- und Kreislauferkrankungen diskutiert (Carney et al., 2002; Lett et al., 2004).

Bei jedem konsiliarpsychiatrisch vorgestelltem Patienten mit einer ernsthaften somatischen Erkrankung kommt dem ärztlichen Gespräch und der auf die Bedürfnisse des kranken Menschen abgestimmten Informationsvermittlung in einer supportiv stützenden Arzt-Patienten-Beziehung eine entscheidende Rolle zu. Das Erleiden einer körperlichen Erkrankung kann bei den Patienten zu Verlust der Autonomie, der Lebensfrische, des Selbstwertgefühls, der körperlichen Funktionsfähigkeit, der sozialen Beziehungen, der finanziellen Ressourcen und womöglich des Lebens führen. Dieses Verlusterleben ist häufig Ausgangspunkt für Trauer und Depression. Während bei der Trauer das zugrunde liegende Verlusterleben mit der Zeit normalpsychologisch integriert werden kann, ist es bei der Depression dem Patienten nicht möglich, einfühlbar und adäquat das Verlusterleben zu verarbeiten (Battegay, 1991). Dabei spielen neben den biologischen Faktoren, dem Verlauf und dem Schweregrad der somatischen Erkrankung patientenbezogene Variablen (z.B. Persönlichkeit, psychophysische Vulnerabilität, individuelle Bewältigungsformen), institutionelle Behandlungsmodalitäten und sozioökonomische Konsequenzen der Erkrankung eine entscheidende Rolle (Mayou und Sharpe, 1995).

In der psychotherapeutischen Begegnung des Konsiliarpsychiaters mit dem depressiven Allgemeinkrankenhaus-Patienten ist es wichtig, verständnisvolle und stützende Gespräche zu führen, bei denen es um die persönliche Bedeutung der Erkrankung für den Patienten, seine kognitiven Bewer-

tungen und affektiven Reaktionen geht. Das Verhalten des Konsiliarpsychiaters wird durch Empathie, Wertschätzung und Echtheit bestimmt. Neben psychoedukativen Ansätzen, bei denen es, ausgehend von einem medizinischen Krankheitsmodell, um Wissensvermittlung über Symptomatik, Dauer, Verlauf und Behandelbarkeit der Depression geht, sollten stressverarbeitende Bewältigungsstrategien trainiert und Angehörige nach Möglichkeit in das therapeutische Konzept mit einbezogen werden.

Spezifische konsiliarpsychiatrische Therapieempfehlungen bei Allgemeinkrankenhaus-Patienten mit depressiver Komorbidität umfassen psychologische und biologische Ansätze. Die Antidepressivatherapie ist hierbei nicht im Widerspruch zu einer psychotherapeutischen Führung des Patienten im konsiliarpsychiatrischen Setting zu sehen, sondern stützt sich vielmehr auf diese.

Um ein geeignetes Antidepressivum auswählen zu können, reicht bei körperlich gesunden depressiven Patienten in der Regel die sorgfältige Beachtung folgender Kriterien aus (Rothenhäusler und Kapfhammer, 2003):

- Alter (z.B. „start low, go slow“-Prinzip wegen Verminderung der Eliminationsleistung der Nieren, Abnahme der Biotransformation in der Leber, veränderte Rezeptorempfindlichkeit)
- früheres Ansprechen auf ein Antidepressivum
- aktuelles klinisches Bild (z. B. agitiert-depressiv *versus* gehemmt-depressiv)
- Nebenwirkungsprofil der verschiedenen Antidepressiva (z.B. Beziehung zwischen dem pharmakodynamischen Wirkungsprofil und den nicht erwünschten Wirkungen)

Bei Allgemeinkrankenhaus-Patienten mit Begleitdepression hingegen müssen zusätzliche Einflussfaktoren wie Art und Schweregrad der somatischen Erkrankung sowie internistische/neurologische Komedikation in Erwägung gezogen werden. Denn der per se günstige Einfluss einer wirksamen psycho- und pharmakotherapeutischen Behandlung der sekundären Depression auf Verlauf und Ausgang der körperlichen Erkrankung kann durch folgende Faktoren zunichte gemacht werden (Rothenhäusler und Kapfhammer, 2005b):

- unerwünschte wechselseitige Interaktionen zwischen definierter körperlicher Krankheit und Antidepressivum (z.B. stark erniedrigte Clearance für eine Reihe von Antidepressiva bei Niereninsuffizienz, unterschiedliches prokonvulsives Risiko von Antidepressiva)
- unerwünschte, klinisch bedeutsame Arzneimittelinteraktionen zwischen Antidepressivum und Internistika/Neurologika

Antidepressiva können unter Berücksichtigung ihrer zeitlichen Entwicklung eingeteilt werden in:

- klassische Antidepressiva oder Antidepressiva der ersten Generation (nichtselektive irreversible Hemmstoffe der Monoaminoxidase [MAO-Inhibitoren, MAOI] [z.B. Tranylcypromin]; trizyklische Antidepressiva [TZA] [z.B. Imipramin, Amitriptylin, Desipramin])

- Antidepressiva der zweiten Generation (modifizierte trizyklische [z.B. Amitriptylinoxid] und tetrazyklische Antidepressiva [Mianserin, Maprotilin])
- selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) (Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Citalopram, Sertralin, Escitalopram)
- selektive reversible Hemmstoffe der Monoaminoxidase-A (RIMA) (Moclobemid)
- Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus (Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum [NaSSA] [Mirtazapin]; duales serotonerges Antidepressivum [DSA] [Trazodon, Nefazodon]; Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren [SNRI] [Venlafaxin, Milnacipran])
- selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (NARI) (Reboxetin)

Ferner ist das Phytopharmakon Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) zu nennen.

Im Vergleich zu den Antidepressiva der ersten und zweiten Generation zeigen die neueren Antidepressiva geringere Toxizität und günstigere Nebenwirkungsprofile. Die Notwendigkeit diätetischer Maßnahmen schränkt die Anwendung vor allem von klassischen nicht-selektiven, irreversiblen MAOI im konsiliarpsychiatrischen Setting stark ein. Bei vorliegender Inhibition der MAO-A und MAO-B gelangt nämlich Tyramin in den Kreislauf und führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen mit konsekutivem Anstieg des Blutdrucks. Letale Komplikationen wurden im Zusammenhang mit hypertonen Blutdruckkrisen berichtet. Folglich müssen tyraminhaltige Nahrungsmittel, wie z.B. Sauerkraut, Sojaprodukte, gealtertes Fleisch, reifer Käse, Fischhalbkonserven, Saubohnen, Salami, fermentierte Würste, getrocknete Früchte, schwere Rot- und Süßweine, saure Sahne, vermieden werden. Die Gefahr eines zentralen Serotoninsyndroms besteht bei Kombinationsbehandlungen aus MAOI und SSRI, Clomipramin, Venlafaxin und sympathomimetischen Substanzen (z.B. freiverkäufliche Erkältungsmittel, verschiedene Medikamente aus dem anästhesiologischen Bereich, Migränemittel). Im Gegensatz zu den TZA verursachen neuere Antidepressiva keine oder kaum anticholinerge Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Obstipation, delirogene Potenz, Probleme bei Prostatahypertrophie und Glaukom), keine oder deutlich geringere orthostatische Hypotension und keine Chinidin-ähnlichen Effekte (QTc-Zeit-Verlängerung). Gerade die Klasse-Ia-Antiarrhythmika-ähnlichen Wirkungen von TZA begründen aus heutiger Sicht eine relative Kontraindikation für TZA bei kardiovaskulär erkrankten Patienten mit Begleitdepression. Bei den MAOI und neueren Antidepressiva ist das Risiko epileptischer Anfälle in therapeutischen Dosen relativ gering, verglichen mit TZA und tetrazyklischen Antidepressiva. TZA und Antidepressiva der zweiten Generation führen zu Appetit- und Gewichtszunahme, während neuere Antidepressiva (mit Ausnahme von Mirtazapin) diesbezüglich als weitestgehend unproblematisch eingeschätzt werden können. Bei Trazodon, Nefazodon und Mirtazapin treten keine SSRI-typischen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Kopfschmerz, verminderte Libido und erektile Dysfunktion auf.

SNRI zeigen in niedrigen Dosisbereichen SSRI-ähnliche Nebenwirkungen. Reboxetin verursacht häufig Schlaflosigkeit, Schwitzen und Schwindel (Kennedy et al., 2004).

Zahlreichen klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen liegt ein pharmakokinetischer Mechanismus zugrunde (Martin-Facklam und Haefeli, 2000). Dabei wird die Konzentration eines Arzneimittels durch Absorption, Verteilung (z.B. Verdrängung eines Antidepressivums aus der Eiweißbindung), Metabolismus (Phase-I- und Phase-II-Enzyme) und Exkretion beeinflusst. Da sich die wichtigsten Enzyme für den Arzneistoffmetabolismus als substratspezifische Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP) identifizieren lassen, sind für die Prävention von unerwünschten und klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen Kenntnisse über wichtige CYP-Substrate, -Inhibitoren und -Induktoren wesentlich (Rothenhäusler und Kapfhammer, 2005b). So können starke **CYP3A4-Inhibitoren** wie Nefazodon, Ciprofloxacin, Ketoconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Grapefruit, Indinavir und Ritonavir einen Anstieg der Konzentrationen von Amiodaron, Halofantrin und Terfenadin bedingen, was sich im vermehrten Auftreten von fatalen Erregungsleitungsstörungen am Herzen äußern kann. Bei der Verschreibung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (außer von Fluvastatin und Pravastatin) muss beachtet werden, dass bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren potenziell lebensbedrohliche Rhabdomyolysen ausgelöst werden können. **CYP3A4-Induktoren** wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut können die Konzentration von Tacrolimus (FK506) senken, was Wirkungsverlust zur Folge haben kann und das Risiko einer Transplantatabstoßung massiv erhöht.

In **Tabelle 1** sind einige Internistika/Neurologika als Cytochrom-P450-Substrate aufgelistet, die für eine moderne Antidepressivatherapie in der konsiliarpsychiatrischen Routineversorgung bedeutsam sind. In diesem Kontext ist auch darauf hinzuweisen, dass für die beiden CYP-Isoenzyme CYP2D6 und CYP2C19 genetische Polymorphismen vorliegen können, die einen vollständigen Aktivitätsverlust (poor metaboliser), eine verminderte (intermediate metaboliser), eine gesteigerte (extensive metaboliser) oder eine übersteigerte (ultrarapid metaboliser) Aktivität dieser Isoenzyme zur Folge haben. Etwa 8 bis 10% der kaukasischen Bevölkerung besitzen nur eine geringe bis keine Aktivität von CYP2D6, während bei der schwarzen Bevölkerung nur etwa 4% von einem CYP2D6-Defekt betroffen sind. Etwa 3% der Weißen und immerhin ca. 20% der Orientalen weisen einen CYP2C19-Poor-Metaboliser-Status auf. Die pharmakogenetische Diagnostik von CYP2D6- und CYP2C19-Polymorphismen kann im Einzelfall im Sinne der Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zur Therapieoptimierung beitragen (Normann et al., 1998; Lohmann et al., 2003).

Tabelle 2 gibt einen Überblick über das Inhibitions Potenzial der **neueren Antidepressiva** auf das Cytochrom-P450-Enzymsystem der Leber. TZA sind mit großer Wahrscheinlichkeit nicht in der Lage, CYP-Isoenzyme zu induzieren oder zu hemmen. Andererseits sind die tertiären Amine der TZA (z.B. Imipramin) in erster Linie Substrate von CYP3A4, und

Tabelle 1: Internistika/Neurologika als Cytochrom-P-450(CYP)-Substrate, die für eine moderne Antidepressivatherapie in der konsiliarpsychiatrischen Routineversorgung relevant sind (**adaptiert nach Cozza und Armstrong, 2001; Rothenhäusler und Kapfhammer, 2003; Kirchheiner et al., 2004**)

Betroffene CYP	Substrat
CYP1A2	R-Warfarin (Antikoagulanzen); Theophyllin (Bronchodilatator); Pentoxifyllin (Durchblutungsförderndes Mittel); Flutamid (Antiandrogen); Grepafloxacin (Gyrasehemmer); Ondansetron* (Antiemetikum); Propranolol* (Betarezeptorenblocker); Carbamazepin* (Antikonvulsivum)
CYP2C9	S-Warfarin, R-/S-Acenocoumarol, R-/S-Phenprocoumon (Antikoagulanzen); Tolbutamid, Glipizid (orale Antidiabetika); Losartan, Valsartan (Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten); Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam (nonsteroidale Antirheumatika); Phenytoin*, Carbamazepin* (Antikonvulsiva); Fluvastatin
CYP2C19 <i>polymorph</i>	Barbiturate ; Lansoprazol*, Omeprazol*, Pantoprazol*, Rabeprazol* (Protonenpumpenblocker); Proguanil (Antimalariamittel); Propranolol* (Betarezeptorenblocker); Phenytoin* (Antikonvulsivum)
CYP2D6 <i>polymorph</i>	Opioidanalgetika ; Flecainid, Mexiletin, Propafenon (Antiarrhythmika); Ondansetron* (Antiemetikum); Propranolol* und andere Betarezeptorenblocker
CYP3A4	Ciclosporin A, Tacrolimus (Immunsuppressiva); Steroide; HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (außer Pravastatin**, Fluvastatin); Makrolide; HIV-Protease-Hemmer; Calciumantagonisten; Azol-Antimykotika ; Alprazolam, Midazolam, Triazolam (Benzodiazepine); Astemizol, Loratadin; Terfenadin (Antihistaminika); Carbamazepin* (Antikonvulsivum); Ondansetron* (Antiemetikum); Lansoprazol*, Omeprazol*, Pantoprazol*, Rabeprazol* (Protonenpumpenblocker); Amiodaron, Lidocain, Chinidin (Antiarrhythmika); Ciprofloxacin (Gyrasehemmer); Chloroquin, Halofantrin , Primaquin (Antimalariamittel)

* Substrate von mehreren CYP-Isoenzymen; ** nicht-CYP450-abhängige Metabolisierung.

die sekundären Amine der TZA (z.B. Nortriptylin, Desipramin) im Wesentlichen von CYP2D6. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Nefazodon, Ciprofloxacin, Ritonavir) respektive CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Paroxetin, Chinidin, Cimetidin, Ritonavir, Fluoxetin) können angesichts der geringen therapeutischen Breite von TZA ernsthafte vegetative Begleiterscheinungen und kardiotoxische Effekte auftreten.

Die neueren Antidepressiva Milnacipran, Venlafaxin, Escitalopram, Citalopram, Mirtazapin, Reboxetin und Sertralin verfügen über keine oder allenfalls minimale bis schwache Inhibition einzelner CYP-Isoenzyme. Hingegen wirken Nefazodon stark hemmend auf CYP3A4, Paroxetin auf CYP2D6, Fluvoxamin auf CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 und Fluoxetin bzw. Norfluoxetin auf CYP2D6. Fluoxetin ist überdies zusammen mit seinem aktiven Metaboliten Norfluoxetin durch eine sehr lange Halbwertszeit von bis zu 15 Tagen charakterisiert. Ferner verfügt Norfluoxetin per se immerhin über ein unter Umständen klinisch relevantes Inhibitions Potenzial in Bezug auf CYP2C9, CYP2C19 und

CYP3A4. CYP3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind beispielsweise Antihistaminika, Antiarrhythmika und Antimalariamittel. Johanniskraut, das als CYP3A4-Induktor gilt, sollte bei depressiven Patienten mit schwerwiegenden somatischen Erkrankungen nicht appliziert werden. Diese Patienten erhalten oftmals Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Calciumantagonisten, Immunsuppressiva, HIV-Protease-Hemmer), deren metabolische Clearance durch Johanniskraut signifikant erhöht werden kann. Wirkungsverlust ist die Folge, falls das lebenswichtige Präparat nicht dosisangepasst wird (Karhova et al., 2000).

In den letzten Jahren ist eine Reihe klinisch-empirischer Untersuchungen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antidepressiva bei definierten somatischen Krankheiten durchgeführt worden. Sie haben zu einem wesentlichen Erkenntnisgewinn im Hinblick auf eine moderne Antidepressivatherapie depressiver Störungen bei Allgemeinkrankenhaus-Patienten beigetragen (z.B. SADHART [Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial]-Studie; Glassman et al., 2002). Die Ergebnisse dieser Studien sollten in die Entscheidungsfindung des Kon-

Tabelle 2: Inhibitionspotential der neueren Antidepressiva auf die verschiedenen Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP)
(adaptiert nach Greenblatt et al., 1999; Wienkers et al., 1999; Störmer et al., 2000; Cozza und Armstrong, 2001; Aichhorn und Stuppäck, 2003)

Antidepressivum	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
¹ Fluoxetin	0	++	++	+++	+
Norfluoxetin	0	++	++	+++	++
¹ Citalopram/Escitalopram	0	0	0	0	0
Monodesmethylcitalopram	0	0	0	+	0
¹ Sertralin	0	+	0	+	+
Desmethylsertralin	0	+	0	+	+
¹ Paroxetin	0	+	+	+++	+
¹ Fluvoxamin	+++	+++	+++	+	++
² Nefazodon	0	0	0	0	+++
Triazoliedion	0	0	0	0	+
Hydroxynefazodon	0	0	0	0	+++
³ Venlafaxin	0	0	0	+	+
O-Desmethylvenlafaxin	0	0	0	0	0
⁴ Mirtazapin	0	0	0	+	+
⁵ Reboxetin	0	0	0	+	+
³ Milnacipran	0	0	0	0	0

+++ starke, ++ mäßige, + schwache Inhibition; 0 minimale oder keine Inhibition

¹Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI); ²Duales Serotonerges Antidepressivum (DSA) (Nefazodon wurde 2003 von der Herstellerfirma in allen europäischen Ländern zurückgezogen, in den USA ist es weiterhin auf dem Markt); ³Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI); ⁴Noradrenalin- und Serotonin-spezifisches Antidepressivum (NaSSA); ⁵Selektiver Noradrenalinrückaufnahmehemmer (NARI).

siliarpsychiaters zur Wahl eines geeigneten Antidepressivums bei körperlich Kranken mit Begleitdepression mit einfließen. Unsere Grazer Behandlungsprinzipien für eine moderne Antidepressivatherapie in der konsiliarpsychiatrischen Routineversorgung werden nachfolgend exemplarisch anhand der häufig mit Depressionen assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen erörtert.

Antidepressive Pharmakotherapie bei depressiven Herz-Kreislauf-Patienten

Aus heutiger Sicht sollten unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses TZA bei kardiovaskulär erkrankten Patienten mit Begleitdepression nicht mehr verwendet werden, da sie kardiotoxisch wirken (Zellweger et al., 2004). Gerade bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen können TZA zur orthostatischen Hypotension (innerhalb der TZA bei Nortriptylin am geringsten ausgeprägt) führen, die Herzfrequenzvariabilität reduzieren und durch Blockade der Natrium-Kanäle im His-Purkinje-System eine Verzögerung der intraventrikulären Leitungsgeschwindigkeit und der AV-Überleitungszeit bedingen. Schließlich sind im Kontext der Nutzen-Risiko-Kalkulation die Chinidin-ähnlichen Effekte von TZA als besonders risikoreich zu bewerten. Spätestens seit 1989, als bereits nach zwei Jahren die CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)-Studie aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vorzeitig abgebrochen werden musste, wissen wir, dass die langfristige Applikation von Klasse

Ic- und Klasse Ia-Antiarrhythmika bei Patienten nach Myokardinfarkt wegen maligner proarrhythmischer Wirkung mit einem nahezu dreifach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators, 1989). TZA, die Klasse-Ia-Antiarrhythmika-ähnliche Wirkungen vermitteln, verlängern demnach vor allem bei depressiven Patienten mit kardialen Vorschädigungen die QTc-Zeit, was zur Induktion von *torsade de pointes* mit potenziell tödlichem Ausgang disponiert.

In jedem Fall sollten zur Verhinderung ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit Herzkrankheiten Kombinationsbehandlungen aus TZA und anderen Medikamenten, die bekanntermaßen QTc-Verlängerungen hervorrufen, vermieden werden. Zu diesen Arzneimitteln zählen nach Roden (2004) die Antiarrhythmika der Klassen I und III Chinidin (Ia), Disopyramid (Ia), Procainamid (Ia), Propafenon (Ic), Amiodaron (III), Sotalol (III), Bretylium (III), Ibutilid (III) und Dofetilid (III), die Antibiotika Erythromycin, Clarithromycin, Sparfloxacin, Gatifloxacin, Grepafloxacin und Pentamidin, das Antimalariamittel Halofantrin, die Antihistaminika Terfenadin und Astemizol, die Neuroleptika Sertindol, Chlorpromazin, Thioridazin, Pimozid und Haloperidol, das Antiemetikum Domperidon, das die Magen-Darm-Motilität fördernde Mittel Cisaprid und Methadon. Einige der genannten Medikamente sind wegen möglicher schädigender Wirkungen auf das Herz vom Markt genommen worden (z.B. Terfenadin in den USA, Cisaprid in den USA und in Europa, Thioridazin 2005 in Euro-

pa) oder dürfen nur unter Einhaltung bestimmter Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden (z.B. vor und während der Behandlung mit Sertindol ist eine EKG-Überwachung erforderlich).

Bei Kombinationstherapien aus TZA und Schleifendiuretika (z.B. Furosemid) bzw. Benzothiadiazine (z.B. Bultizid) ist generell eine sorgfältige Überwachung der Elektrolyte, insbesondere der Kaliumspiegel, indiziert, da die Hypokaliämie neben der Chinidin-artigen Effekte von TZA ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von QTc-Zeit-Verlängerungen darstellt (Roden 2004). Werden Medikamente, die per se die QTc-Zeit prolongieren, intravenös infundiert, sollte besonders bei Patienten mit kardialen Vorschädigungen eine intensiviertere kardiologische Überwachung erfolgen. Nach parenteraler Verabreichung werden im Vergleich zur oralen Einnahme viel höhere Plasmakonzentrationen erreicht, das Risiko von schweren ventrikulären Arrhythmien wird folglich erhöht (Carlsson et al., 1993). Eine gleichzeitige Anwendung von TZA und intravenös infundierten Medikamenten mit das QTc-Intervall prolongierenden Effekten bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist ohne engmaschige EKG-Kontrollen nicht ratsam.

Bedeutsames Beispiel für eine Arzneimittelinteraktion mit kardiotoxischen Konsequenzen infolge pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Wechselwirkungen ist die Kombinationsbehandlung aus TZA und Chinidin. Zum einen wirken TZA und Chinidin additiv synergistisch im Hinblick auf die QTc-Zeit-Verlängerung, zum anderen verfügt Chinidin über ein starkes CYP2D6-Hemmpotential. CYP2D6 ist am Abbau der TZA beteiligt. Dadurch steigen die TZA-Blutspiegel an und erreichen unter therapeutisch empfohlenen Dosen unter Umständen toxische Werte. Dasselbe gilt für Kombinationstherapien aus dem Antiarrhythmikum Propafenon und TZA. Propafenon als potenter CYP1A2-Inhibitor hemmt die Verstoffwechslung von TZA. TZA sind Substrate von mehreren CYP-Isoenzymen (Beliles und Stoudemire, 1998).

Gegenüber TZA verfügen SSRI über eine deutlich bessere kardiologische Verträglichkeit. Die kardiologischen Parameter Blutdruck, Herzfrequenz, kardiologische Erregungsleitung und Ejektionsfraktion werden durch SSRI in therapeutischen Dosen nicht relevant verändert. Kontrollierte Untersuchungen mit Paroxetin (Roose et al., 1998), Fluoxetin (Strik et al., 2000) und Sertralin (Glassman et al., 2002) bei Patienten mit klinisch manifester Herzerkrankung zeigten eine signifikante Reduktion der depressiven Symptomatik ohne zusätzliche kardiologische Gefährdung. Gerade die SADHART (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial)-Studie (Glassman et al., 2002) als gezielte Interventionsuntersuchung bei 369 depressiven Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt oder mit instabiler Angina pectoris weist darauf hin, dass der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Sertralin nicht nur antidepressiv potent ist und gut vertragen wird, sondern tendenziell sogar einen günstigeren kardialen Verlauf bei dieser Patientenpopulation bewirkt. Derzeit wird eine vergleichbare Interventionsstudie, die sogenannte MIND-IT (Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial)-Studie (van den Brink et al., 2002) bei 320 depressiven Patienten mit Status nach Herzinfarkt mit Mirtazapin als Antidepressivum durchgeführt.

Beim Einsatz von SSRI bei depressiven Herzkranken sind pharmakokinetische Interaktionen mit kardial wirksamen Arzneimitteln zu beachten (siehe Tab. 1 und 2).

Die lipophilen, unspezifischen *Betarezeptorenblocker* Alprenolol, Bunitrolol, Bupranolol, Carazolol, Mepindolol, Oxprenolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol und Timolol und die lipophilen, kardioselektiven Betarezeptorenblocker Acebutolol und Metoprolol werden überwiegend von CYP2D6 metabolisiert. Propranolol ist Substrat von CYP2D6, CYP1A2 und CYP2C19. Symptomatische Bradykardien, aber auch ZNS-Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel, Halluzinationen und Alpträume können bei gleichzeitiger Verabreichung von lipophilen Betarezeptorenblockern und Paroxetin bzw. Fluoxetin als potenten CYP2D6-Inhibitoren auftreten. Fluvoxamin als starker CYP1A2- und CYP2C19-Hemmer verstärkt die Wirkung von Propranolol. Die hydrophilen Betarezeptorenblocker Atenolol (kardioselektiv), Caliprolol (kardioselektiv), Nadolol (unspezifisch) und Sotalol (unspezifisch), die renal ausgeschieden werden, sind bei Kombinationstherapien mit SSRI vorteilhaft zu verwenden (Strain et al., 1999; DeVane und Markowitz, 2000). Fast alle *Calciumantagonisten* sind Substrate von CYP3A4. Ihr Abbau wird bei gleichzeitiger Applikation von Nefazodon (potenter CYP3A4-Hemmer) und unter Umständen von Fluoxetin mit seinem aktiven Metaboliten Norfluoxetin bzw. Fluvoxamin (mäßige CYP3A4-Inhibitoren) verzögert. Ausgeprägte periphere Vasodilatation mit starker prolongierter Hypotension kann die Folge sein (Khawaja und Feinstein, 2003). Die *Antiarrhythmika* Flecainid, Encainid, Mexiletin (auch CYP1A2-Substrat) und Propafenon (auch CYP3A4-Substrat) werden von CYP2D6, die Antiarrhythmika Amiodaron, Lidocain und Chinidin von CYP3A4 abgebaut. Zur Verhinderung kardial relevanter Interaktionen sollten Kombinationen mit potenten CYP2D6 (Paroxetin, Fluoxetin), CYP1A2 (Fluvoxamin)- und CYP3A4 (Nefazodon)-Inhibitoren vermieden werden (Cozza und Armstrong, 2001).

Prinzipiell kommt bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen die Gabe der interaktionsarmen SSRI Sertralin und Citalopram/Escitalopram sowie des NaSSA Mirtazapin in Betracht. Anzumerken ist indes, dass unter Citalopram per se vereinzelt behandlungsbedürftige Sinusbradykardien beobachtet worden sind (Rothenhäusler et al., 2000). Der SNRI Venlafaxin gilt zwar als interaktionsarm, ist jedoch bei einigen Patienten mit anhaltenden Erhöhungen des Blutdrucks assoziiert worden (Feighner 1995). Die regelmäßige Überwachung des Blutdrucks wird daher bei Patienten empfohlen, die mit höheren Dosen als 200 mg Venlafaxin täglich behandelt werden. Ferner hat die britische Arzneimittelbehörde MHRA (Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency) Ende 2004 eine provisorische Kennzeichnung für Venlafaxin gefordert, die u.a. angibt, dass der Beginn der Behandlung nur durch Spezialisten mit Anfangsdosierungen von höchstens 75 mg durchgeführt werden soll, dass für neue Patienten ein Basis-EKG empfohlen wird und dass Venlafaxin für Patienten mit bereits vorhandenen kardiovaskulären Problemen kontraindiziert sein soll. Hintergrund dieser Warn-

hinweise sind klinisch relevante EKG-Abweichungen bei einer Reihe von Patienten, die Venlafaxin erhalten haben (z.B. Combes et al., 2001). Trazodon sollte bei Patienten mit Herzkrankungen nur gegeben werden, wenn die Herzfunktion während der Therapie sorgfältig überwacht werden kann. Jüngst wurde vermehrt auf das Arrhythmierisiko unter Trazodon hingewiesen (Zitron et al., 2004; James und Mendelson, 2004). Eine Entscheidung für den Einsatz von Reboxetin oder Milnacipran bei depressiven Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Kalkulation erfolgen, da noch zu wenige Daten aus dem klinischen Alltag vorliegen. Milnacipran kann bei einigen Patienten die Herzfrequenz leicht erhöhen (Regina et al., 1999). Unter Reboxetin wurde orthostatische Hypotension beobachtet (Katona et al., 1999).

Zur Frage des Zusammenwirkens von Psychotherapie und Pharmakotherapie bei depressiven Patienten mit somatischen Krankheiten

Das heute akzeptierte theoretische Modell depressiver Erkrankungen besagt, dass das breite heterogene Spektrum depressiver Syndrome multifaktorieller Genese ist, gleichwohl einzelne Einflussfaktoren jeweils unterschiedlich gewichtet werden müssen. Für die Behandlungspraxis der meisten depressiven Störungen resultieren hieraus in einer differenziellen, respektive sequenziellen Entscheidung multimodale, störungsorientierte psycho- und pharmakotherapeutische Ansätze (Kapfhammer 1998).

Für die Psychotherapie depressiver Störungen bei somatischen Krankheiten kommen grundsätzlich dieselben Verfahren in Betracht wie für körperlich Gesunde.

Kognitiv-behaviorale Ansätze (KVT) (Beck, 1970) erweisen sich im Vergleich zu einer Medikamentengruppe bei nicht-psychotischen depressiven Patienten in der Akutphase als durchaus gleichwertig. Sie schneiden bei zunehmendem Schweregrad der depressiven Symptomatik, vor allem bei Vorliegen einer melancholischen Symptomatologie allerdings ungünstiger ab. Antidepressiva erzielen prinzipiell früher positive Effekte, hinsichtlich der Abbruchquote ist aber die KVT überlegen. Depressive Patienten, die von einer KVT in der Akutbehandlung profitieren, erwerben hierüber auch für den weiteren Verlauf prophylaktisch wirksame Techniken. Gerade bei depressiven Patienten mit bereits präorbider Selbstunsicherheit könnte die strukturierte Gesprächsbegleitung im Rahmen der KVT in der Auseinandersetzung mit der somatischen Erkrankung vorteilhaft angestrebt werden. Ganz analog können die Effekte der **interpersonalen Psychotherapie (IPT)** (Klerman und Weissmann, 1987) eingestuft werden. Gegenüber Antidepressiva ist die IPT gleich effizient, sie weist ein vermutlich breiteres psychosoziales Wirkspektrum auf, scheint gegenüber der KVT auch bei schweren Depressionsformen vorteilhaft eingesetzt werden zu können, benötigt aber zur Erhaltung der erzielten Therapieeffekte im weiteren Verlauf wiederkehrende Therapiekontakte. Die IPT als fokussierendes Verfahren zur Symptomreduktion und zur Hilfe bei der Bewältigung aktueller Konflikte (z.B. Anpassungsprozess in

der Auseinandersetzung mit der körperlichen Erkrankung) kann in den konsiliarpsychiatrischen Gesamtbehandlungsplan gut integriert werden.

Psychodynamisch orientierte Kurzzeittherapien sind im Vergleich zu KVT und IPT deutlich seltener in Vergleichsstudien mit einer Medikamentengruppe untersucht worden. Die vorliegenden empirischen Ergebnisse deuten aber keineswegs eine Unterlegenheit an. Mit psychodynamischen Therapien kann insbesondere depressiven Patienten mit frühen Trennungs- und Verlusterfahrungen, Deprivationssituationen, Konfliktrichtigkeit und Missbrauch in der Ursprungsfamilie entscheidend geholfen werden (Rothenhäusler und Kapfhammer, 2005c).

Für die an einem konsiliarpsychiatrischen Versorgungssystem beteiligten Ärzte unterschiedlicher psychotherapeutischer Provenienz mag die Empfehlung, in bestimmten Behandlungssituationen bei einem depressiven Patienten psychotherapeutische und pharmakologische Verfahren zu kombinieren, mit sorgfältig gepflegten Behandlungsprinzipien kollidieren. In der Tat stoßen wir auf nach wie vor mannigfaltig geteilte Vorurteile, die einer solchen Empfehlung entgegenstehen.

So wurde ein „negativer Placebo-Effekt“ unterstellt, demzufolge Antidepressiva einen schädigenden Einfluss auf den psychotherapeutischen Prozess auch unabhängig von der pharmakologischen Wirkkomponente zeigen würden, eine „antitherapeutische Haltung“ behauptet, die einen Patienten nicht in seiner „Subjektivität“ respektiert, sondern ihn zu einem „Objekt“ macht. Eine medikamenteninduzierte Symptomremission reduziere die Motivation zur Psychotherapie. Ein „optimaler Leidensdruck“ sei für eine effektive Psychotherapie nötig, eine zu rasche Symptomreduktion unterminiere aber die Konfliktlösungsbereitschaft und die Einsichtssuche. Unter Medikamenten stellten sich verhängnisvolle Effekte auf die Erwartungen an eine Psychotherapie ein. Sie signalisierten einem Patienten nämlich, ohne „medikamentöse Krücke“ sei bei ihm keine Problemlösung möglich, er werde hierdurch entwertet, in Abhängigkeit gehalten, statt in seinen eigenen Stärken und Ressourcen aktiviert. Oder die Medikation unterlaufe die Abwehr des Patienten. Es komme zu einer Symptomverschiebung, zu einer späteren Wiederkehr der konflikthaften Problematik oder zu einer psychosozialen Verschlechterung des Patienten, da die intrapsychische oder interpersonelle Bedeutung seiner Symptome verkannt werde (Kapfhammer, 1997).

Zweifelsohne gelten indes jenseits individueller „Behandlungsphilosophien“ folgende wichtige Indikationen für die Initiierung einer antidepressiven Pharmakotherapie bei depressiven Patienten mit oder ohne somatische Krankheiten: akute, episodische und unkontrollierte Suizidalität im Kontext einer depressiven Episode, mittelgradige und schwere Formen einer Depression, melancholische Depressionen mit oder ohne psychotische Inhalte, depressiver Stupor, rezidivierende depressive Störung, „atypische“ Zeichen mit gesteigertem Appetit, vermehrtem Schlafbedürfnis und Überempfindlichkeit gegenüber subjektiv empfundenen Zurückweisungen und ausgeprägte Angst- oder Zwangssymptome. In diesem Kontext gilt es zu beachten, dass trotz subjektiver Besserung eine remissionsstabilisierende Erhaltungstherapie über mindestens sechs Monate durchgeführt wird (Rothenhäusler und Kapfhammer, 2002).

Literatur

- Aichhorn W, Stuppäck C (2003): Interaktionen und Pharmakokinetik von Psychopharmaka – Teil 2. *Neuropsychiatrie* 17:51-60
- Arolt V, Driessen M, Bangert-Verleger A, Neubauer H, Schürmann A, Seibert W (1995): Psychische Störungen bei internistischen und chirurgischen Krankenhauspatienten. *Nervenarzt* 66:670-677
- Bakheit AM, Kennedy PG, Behan PO (1990): Paraneoplastic limbic encephalitis: clinicopathologic correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:1084-1088
- Battegay R (1991): Was wird unter dem Begriff Depression verstanden? In: Battégay R (Hrsg.): *Depression – Psychophysische und soziale Dimension, Therapie*. Bern: Huber, S. 15-19
- Beck AT (1970): Cognitive therapy: nature and relation to behavior therapy. *Behav Ther* 1:184-200
- Beliles K, Stoudemire A (1998): Psychopharmacologic treatment of depression in the medically ill. *Psychosomatics* 39(suppl.):2-19
- Carlsson L, Abrahamsson C, Andersson B, Duker G, Schiller-Linhardt G (1993): Proarrhythmic effects of the class III agent almokalant: importance of infusion rate, QT dispersion, and early afterdepolarisations. *Cardiovasc Res* 27:2186-2193
- Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS (2002): Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanisms. *J Psychosom Res* 53:897-902
- Combes A, Peytavin G, Theron D (2001): Conduction disturbances associated with venlafaxine. *Ann Intern Med* 134:166-167
- Cozza KL, Armstrong SC (2001): P450 Tables. In: Cozza KL, Armstrong SC (eds.): *The Cytochrome P450 system. Drug interaction principles for medical practice*. Washington DC: American Psychiatric Press, pp. 1-36
- Cummings JL (1992): Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 149:443-454
- DeVane CL, Markowitz JS (2000): Avoiding psychotropic drug interactions in the cardiovascular patient. *Bull Menninger Clin* 64:49-59
- Feighner JP (1995): Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 56:574-579
- Frasure-Smith N, Lesperance F (2003): Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 60:627-636
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M (1993): Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 270:1819-1825
- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW (2004): The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 110:207-220
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger Jr JT, Krishnan KR, Zylt LT van, Swenson J, Harrison WM, Barton D, Melvor M (2002): Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 288:701-709
- Greenblatt DJ, Moltke LL von, Harmatz JS, Shader RI (1999): Human cytochromes and some newer antidepressants: kinetics, metabolism, and drug interactions. *J Clin Psychopharmacol* 19(5 suppl):23-35
- Haskett RF (1985): Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry* 142:911-916
- James SP, Mendelson WB (2004): The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. *J Clin Psychiatry* 65:752-755
- Kapfhammer HP (1997): Psychotherapeutische und pharmakotherapeutische Ansätze in der Behandlung von depressiven Störungen. In: Buchheim P: *Psychotherapie und Psychopharmaka. Störungsorientierte Behandlungsansätze – kombinierte Therapie*. Stuttgart: Schattauer, S. 31-54
- Kapfhammer HP (1998): Zur Interaktion von Pharmakotherapie und psychodynamischer Psychotherapie bei Patienten mit depressiven Störungen. *Psychotherapie* 3:76-86
- Karhova M, Treichel U, Malago M, Frilling A, Gerken G, Broelsch CE (2000): Interaction of Hypericum perforatum (St. John's wort) with ciclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. *J Hepatol* 33:853-855
- Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H (1999): Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affect Disord* 55:203-213
- Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, Reed JF 3rd, Einfalt JM, Rodgers JK, Fricchione GL (1999): Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. *Am Heart J* 138:549-554
- Kennedy SH, Lam RW, Nutt DJ, Thase ME (2004): Practical issues in selecting antidepressants. In: Kennedy SH, Lam RW, Nutt DJ, Thase ME (eds.): *Treating depression effectively*. London: Martin Dunitz, pp. 67-80
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen H-U, Kendler KS (1994): Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 51:8-19
- Khawaja IS, Feinstein RE (2003): Cardiovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitors and other novel antidepressants. *Heart Dis* 5:153-160
- Kirchheiner J, Ufer M, Walter EC, Kammerer B, Kahlich R, Meisel C, Schwab M, Gleiter CH, Rane A, Roots I, Brockmoller J (2004): Effects of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics of R- and S-phenprocoumon in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 14:19-26
- Klerman GL, Weissmann MM (1987): Interpersonal psychotherapy (IPT) and drugs in the treatment of depression. *Pharmacopsychiatry* 20:3-7
- Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF (2004): Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 66:305-315
- Lohmann PL, Frahnert C, Grasmäder K, Hiemke C, Laux G, Rao ML (2003): Klinische Relevanz des CYP2D6-Polymorphismus für die Therapie mit Antidepressiva und Neuroleptika. *Kasuistiken von CYP2D6-Poor-Metabolisern*. *Psychopharmakotherapie* 10:35-38
- Martin-Facklam M, Haefeli WE (2000): Unerwünschte, klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen. *Ther Umsch* 57:579-583
- Mayou RA, Sharpe M (1995): Psychiatric illness associated with physical disease. *Baillieres Clin Psychiatry* 1:201-223
- Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB (1998): The relationship of depression to cardiovascular disease. *Epidemiology, biology and treatment*. *Arch Gen Psychiatry* 55:580-592
- Normann C, Hesslinger B, Bauer J, Berger M, Walden J (1998): Die Bedeutung des hepatischen Cytochrom-P450-Systems für die Psychopharmakologie. *Nervenarzt* 69: 44-955
- Passik SD, Breitbart WS (1996): Depression in patients with pancreatic carcinoma. *Diagnostic and treatment issues*. *Cancer* 78(3 Suppl):615-626
- Regina W, Vandel P, Vandel S, Sechter D, Bizouard P (1999): Clinical tolerance of a new antidepressant – milnacipran. *Encephale* 25:252-258
- Roden DM (2004): Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350:1013-1022
- Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT Jr, Pollock BG, Gaffney A, Narayan M, Finkel MS, McCafferty J, Gergel I (1998): Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 279:287-291
- Rothenhäusler HB (2005a): Diagnostik der Depression. In: Lehofer M, Stuppäck C (Hrsg.): *Depressionstherapien - Pharmakotherapie, Psychotherapie, Soziotherapie, ergänzende Therapien*. Stuttgart: Thieme, S. 1-10
- Rothenhäusler HB, Kapfhammer HP (1999): Psychiatrische Notfälle – Konsiliartätigkeit am Allgemeinkrankenhaus. *Psycho* 25: 550-565

- Rothenhäusler HB, Kapfhammer HP (2002): Vor dem letzten Schritt besuchen Lebensmüde oft den Hausarzt. Mit 16 Fragen decken Sie das Suizidrisiko auf. *MMW Fortschritte der Medizin* 144:48-50
- Rothenhäusler HB, Kapfhammer HP (2003): Depression bei körperlichen Erkrankungen – Diagnose und Therapie vor konsiliar-psychiatrischem Hintergrund. *Fortschr Neurol Psychiat* 71:358-365
- Rothenhäusler HB, Kapfhammer HP (2005b): Psychopharmakotherapie bei somatischen Erkrankungen - Behandlungsprinzipien in der medizinischen Routineversorgung. *Wien Med Wochenschr* 155:303-314
- Rothenhäusler HB, Kapfhammer HP (2005c): Zur Frage des Zusammenhangs zwischen vorgetäuschter Störung und Persönlichkeitsstörung. *Persönlichkeitsstörungen* 9:99-105
- Rothenhäusler HB, Ehrentraut S, Kapfhammer HP (2001): Changes in patterns of psychiatric referral in a German general hospital: results of a comparison of two 1-year surveys 8 years apart. *Gen Hosp Psychiatry* 23:205-214
- Rothenhäusler HB, Haberl C, Ehrentraut S, Kapfhammer HP, Weber MM (2000): Suicide attempt by pure citalopram overdose causing long-lasting severe sinus bradycardia, hypotension and syncope: successful therapy with a temporary pacemaker. *Pharmacopsychiatry* 33:150-152
- Sano M, Stern Y, Williams J, Cote L, Rosenstein R, Mayeux R (1989): Coexisting dementia and depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 46:1284-1286
- Scheepers M, Kerr M (2003): Epilepsy and behaviour. *Curr Opin Neurol* 16:183-187
- Störmer E, Moltke LL von, Shader RI, Greenblatt DJ (2000): Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: contribution of cytochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4. *Drug Metabol Dispos* 28:1168-1175
- Strain JJ, Caliendo G, Alexis JD, Lowe RS 3rd, Karim A, Loigman M (1999): Cardiac drug and psychotropic drug interactions: significance and recommendations. *Gen Hosp Psychiatry* 21:408-429
- Strik JJ, Honig A, Lousberg R, Lousberg AH, Cheriex EC, Tuynman-Qua HG, Kuijpers PM, Wellens HJ, Van Praag HM (2000): Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 62:783-789
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators (1989): Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction: preliminary report. *N Engl J Med* 321:406-412
- van den Brink RH, van Melle JP, Honig A, Schene AH, Crijns HJ, Lambert FP, Ormel J (2002): Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT). *Am Heart J* 144:219-225
- Wienkers LC, Allievi C, Hauer MJ, Wynalda MA (1999): Cytochrome P-45-mediated metabolism of the individual enantiomers of the antidepressant agent reboxetine in human liver microsomes. *Drug Metabol Dispos* 27:1334-1340
- Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W, Pfisterer ME (2004): Coronary artery disease and depression. *Eur Heart J* 25:3-9
- Zitron E, Kiesecker C, Scholz E, Luck S, Bloehs R, Kathofer S, Thomas D, Kiehn J, Kreye VA, Katus HA, Schoels W, Karle CA (2004): Inhibition of cardiac HERG potassium channels by the atypical antidepressant trazodone. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 370:146-156

Univ.-Doz. Dr. Hans-Bernd Rothenhäusler

Universitätsklinik für Psychiatrie

Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 31 • A-8036 Graz • Österreich

Tel.: 0043-316-385-86217 • Fax: 0043-316-385-3950

E-Mail: Hans-Bernd.Rothenhaeusler@meduni-graz.at