

Otto Benkert, Hanns Hippus

Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie

Otto Benkert • Hanns Hippus

Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie

5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Unter Mitarbeit von

I. Anghelescu • E. Davids • C. Fehr • G. Gründer • C. Hiemke
C. Lange-Asschenfeldt • M.J. Müller • A. Szegedi

Mit 5 Abbildungen und 59 Tabellen

Professor Dr. med. Otto Benkert, Mainz
Professor Dr. med. Hanns Hippus, München
Dr. med. Ion Anghelescu, Berlin
Privatdozent Dr. med. Eugen Davids, Essen
Dr. med. Christoph Fehr, Mainz
Professor Dr. med. Gerhard Gründer, Aachen
Professor Dr. rer. nat. Christoph Hiemke, Mainz
Dr. med. Christian Lange-Asschenfeldt, Ulm
Privatdozent Dr. med. Dipl.-Psychol. Matthias J. Müller, Mainz
Professor Dr. med. Armin Szegedi, Berlin

Anregungen bitte an: www.OttoBenkert.de/kontakt

1. korrigierter Nachdruck 2005

ISBN 3-540-21893-9 5. Auflage
Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek. Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag.

Ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2000, 2001, 2002, 2003, 2005
Printed in Italy

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Renate Scheddin

Projektmanagement: Renate Schulz

Lektorat: Ursula Illig, Stockdorf

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Satz: medio Technologies AG, Berlin

Gedruckt auf säurefreiem Papier

SPIN 11677888

26/3111 – 5 4 3 2

Vorwort

Das *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* liegt jetzt in der 5. Auflage vor. Mit dieser Auflage gilt es ein Jubiläum zu feiern: 30 Jahre *Psychiatrische Pharmakotherapie* von Benkert/Hippius bei Springer.

Das Kompendium ist in der Nachfolge der seit 1974 in sechs Auflagen erschienenen *Psychiatrischen Pharmakotherapie* entwickelt worden. Danach wuchsen aber die Erkenntnisse in der Grundlagenforschung so schnell, dass sie zusammen mit dem klinischen Fortschritt nicht mehr in einem praktikablen Leitfaden integriert werden konnten. So erschien 1996 die erste Auflage des *Kompendiums*. Im *Handbuch der Psychopharmakotherapie*, das 2005 erscheinen soll, werden wieder Grundlagenforschung und Klinik vereint; die Herausgeber sind F. Holsboer, G. Gründer und O. Benkert.

Die große Akzeptanz des Kompendiums bestätigt uns, dass das hier angewandte Konzept seine eigene Berechtigung hat, nämlich das klinisch psychopharmakologische Wissen in einem sehr *kompakten, zuverlässigen* und *aktuellen* Leitfaden zusammen zu fassen. Die Aktualität wird jetzt durch das regelmäßige Erscheinen in einem *Zwei-Jahres-Rhythmus* untermauert. Weitere Charakteristika des Kompendiums sind die *Bewertungen* von Psychopharmaka und die *Empfehlungen* von Therapiestrategien; sie erlauben eine schnelle Orientierung.

Es ist unser Ziel, das gesicherte Wissen ausgewogen in das Kompendium einzubringen. Neue Ergebnisse werden gesichtet, kritisch hinterfragt und sorgfältig aufgearbeitet. Daraus ergibt sich oft eine Wertung möglicher Therapiestrategien, z. B. die Empfehlung, sich für SSRI als Mittel der ersten Wahl bei Zwangsstörungen zu entscheiden. Wir scheuen uns auch nicht, mögliche risikoreiche Nebenwirkungen immer wieder zu betonen (etwa den erhöhten Prolaktinspiegel oder die Gewichtszunahme bei einigen atypischen Antipsychotika). Wir begründen und verteidigen Positionen, die wir für wichtig erachten, etwa den vorsichtigen Umgang mit Antidepressiva bei der bipolaren Depression. Durchaus wollen wir auch Trends in der Psychiatrischen Pharmakotherapie setzen. Es war uns schon früh ein Anliegen, die Verordnung von Medikamenten für Indikationen,

die bisher als Randgebiete unseres Fachgebietes galten, zu betonen, etwa die Medikamente bei sexuellen Funktionsstörungen.

Mit unserem Bewertungsvorgehen stehen wir einerseits zum Prinzip der evidenzbasierten Medizin (EBM), lassen uns aber andererseits nicht in ein steifes, noch längst nicht abgesichertes Kriteriengerüst zwingen. Auch große Metaanalysen sind vielen Einflussfaktoren ausgesetzt, die ihre Interpretation erschweren. Das gilt auch für die Flut von konkurrierenden Leitfäden und Algorithmen, die von nationalen und internationalen Gremien herausgegeben werden; ihnen ist oft ein einheitlicher und nutzbarer Therapieplan nicht zu entnehmen. In die Beurteilung der klinisch-therapeutischen Wirkung (»effectiveness«) gehen so viele Variablen ein, dass diese in »Efficacy-Studien« nicht regelmäßig kontrolliert werden können. So geben uns zwar diese Studien eine breite Basis, von der aus wir unsere Bewertungen vornehmen können; letztlich werden unsere Empfehlungen aber durch die klinische Erfahrung, durch die Beurteilung der den Studien zugrunde liegenden Methodik und die strikte Nutzen-Risiko-Abwägung geprägt.

In den letzten Jahren hat auch die öffentliche Diskussion um die »Off-label«-Anwendung von Psychopharmaka zugenommen. Der Leser des Kompendiums kennt unser Bemühen, auf wissenschaftlich und klinisch bedeutsame Erkenntnisse bei der Indikation von Psychopharmaka, auch ohne BfArM-Zulassung, frühzeitig hinzuweisen. Ein zulassungsüberschreitender Einsatz von Psychopharmaka ist heute auf Grund eines Urteils des Bundessozialgerichts vom März 2002 noch sorgfältiger abzuwägen. Da auf der einen Seite Konsens darüber besteht, dass dem Versicherten eine wirksame Therapie nicht vorenthalten werden darf, müssen auf der anderen Seite Kriterien für die Kostenübernahme erfüllt sein: es darf keine andere Therapie verfügbar sein, es müssen zur Wirksamkeit und Zuverlässigkeit des Präparates ausreichend Daten publiziert sein, die für eine baldige Zulassung sprechen und der voraussichtliche Nutzen muß in Fachkreisen akzeptiert sein. Am einfachsten werden diese Kriterien erfüllt, wenn eine erweiterte Zulassung bereits beantragt ist. Durch eine neue Kennzeichnung des Zulassungsstatus im Präparateteil des Kompendiums (s. Leseanweisung S. XXV) kann der Leser die Indikationen genau zuordnen. Auf eine noch fehlende Zulassung bei wichtigen Indikationen und auf neue Indikationen, die durch erste Studienergebnisse angedeutet oder schon begründet sind, wird jeweils hingewiesen.

Bei einer Jubiläumsausgabe ist eine Rückschau erlaubt. Dem jungen Leser möchte ich die psychopharmakotherapeutische Landschaft Anfang der 70er-Jahre aufzeigen. Wir waren begeistert von den Möglichkeiten der *Biologischen Psychiatrie*. Norbert Matusseks Optimismus färbte auf uns ab. Sein Ziel war es, der klinischen Psychiatrie Impulse aus der

Grundlagenforschung heraus zu geben, die er im Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München gestaltete. Die damals neue *Noradrenalin- und Serotonin-Hypothese der Depression* war ein fruchtbarer Boden für diese Forschungsrichtung. Sehr früh sah auch *Hanns Hippus* in dieser Forschungsrichtung eine große Chance für die Psychiatrie und versammelte alle Gleichgesinnten in der Psychiatrischen Klinik der Universität München. Er gab uns einen wertvollen Freiraum für die klinische Forschung und die Grundlagenforschung.

Die Erfolge, die mit Psychopharmaka damals erreicht werden konnten, waren für uns sehr stimulierend. Die Sozialtherapie baute auf ihnen auf und die damals dominierende Psychoanalyse verlor um so mehr an Boden, als das Wissen um die Zusammenhänge zwischen Gehirnfunktionsstörungen und psychischen Störungen evident wurde. Um die Aussage, dass die Depression eine Gehirnfunktionsstörung sei, musste damals noch gekämpft werden.

Ich selbst wollte diesen Ansatz erweitern und war auf Grund meiner ersten Tierversuche und klinischen Untersuchungen mit Amininen zum sexuellen Verhalten davon überzeugt, dass auch bei sexuellen Dysfunktionen eine Ursache im gestörten zentralnervösen Stoffwechsel zu finden wäre. Mir lag daran, die psychodynamischen Hypothesen zu ergänzen. Nachdem die ersten pharmakotherapeutischen Untersuchungen mit Aminpräkursoren erfolgreich abgeschlossen werden konnten, rückten aber immer mehr die urologischen Therapien, insbesondere dann die Zufallsentdeckung mit den PDE-5-Hemmern, in den Vordergrund, so dass ich die Forschungen zur zentralen Regulation der sexuellen Dysfunktion zurückstellte. Ich hoffe aber, dass diese später wieder aufgenommen werden können.

Im klinischen Alltag vor 30 Jahren gab es ebenso wenig eine operationalisierte Diagnostik wie die Begriffe Panikstörung, Bipolare Störung oder Negativsymptomatik. Wir kannten aber auch keine Systematik in der Behandlung psychischer Störungen mit Psychopharmaka. Es gab damals nur ältere Handbücher, die sich vorwiegend mit der Entdeckung der ersten Psychopharmaka der fünfziger und sechziger Jahre auseinander setzten; auch die großen englischsprachigen Bücher zur Pharmakotherapie waren noch nicht geschrieben. Aus dem Wunsch heraus das aktuelle Wissen aus Klinik und Grundlagenforschung zusammenzutragen, zu strukturieren und für die praktische Anwendung auf zu arbeiten, entstand die erste Auflage der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Das Wissen in der Grundlagenforschung ist in den 30 Jahren enorm gewachsen; es ist aber auffällig, dass der Fortschritt bei der Entwicklung wirklich neuer Therapiestrategien dann nicht mehr mithalten konnte. Dennoch ist etwa die Ablösung der trizyklischen Antidepressiva durch SSRI und andere neue Antidepressiva

wegen der geringeren Nebenwirkungen im klinischen Alltag wertvoll; dies trifft ebenso für die Ablösung der konventionellen durch die atypischen Antipsychotika zu. Bipolare Störungen behandeln wir heute durch den gezielten Einsatz von Stimmungsstabilisierern besser als früher. Angst- und Zwangserkrankungen sprechen auf SSRI gut an und ergänzen sich mit der Verhaltenstherapie; das wussten wir damals noch nicht.

Es ist aber auffällig, dass es in unserem Fach in den 30 Jahren zu keinem Therapiesprung gekommen ist, so wie wir ihn gerade mit den PDE-5-Hemmern bei den sexuellen Funktionsstörungen oder mit den Statinen bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder mit den Protonenpumpenhemmern in der Gastroenterologie erleben.

Die erste klinische Studie zur Beeinflussung der HPA-Achse bei depressiven Patienten mit dem »Corticotropin-Releasing«-Hormon haben wir schon 1982 in Mainz durchgeführt, aber immer ist noch nicht absehbar, ob aus dieser Entwicklung die erhoffte Gruppe neuer Antidepressiva mit einem wirklich entscheidenden Fortschritt für den Patienten entsteht. Dabei ist unverkennbar, dass wir in der Zwischenzeit ganz Wesentliches über die Bedeutung der HPA-Achse in der Psychiatrie gelernt haben. Auch die schnell wachsenden Kenntnisse über molekularbiologische Zusammenhänge ermutigte uns schon in der vorherigen Auflage, eine *individuelle Pharmakotherapie* in absehbarer Zeit zu erhoffen.

Aber zunächst wird der Hiatus zwischen Grundlageforschung und Klinik eher größer. Liegt es an der Komplexität der Gehirnfunktionsstörung bei psychisch Kranken im Vergleich zu Krankheiten der Inneren Medizin? Liegt es an der schwierigen klinischen Evaluationsmöglichkeit von Psychopharmaka? Der Wirkunterschied zwischen Antidepressiva und Placebo liegt in klinischen Studien tatsächlich nur bei ca. 15%. Oder ist der Hiatus auf die verkrustete Gesetzgebung bei der Durchführung von klinischen Studien zurückzuführen? Spontane klinische Entdeckungen können ja gar nicht mehr evaluiert werden. Der junge Forscher wird heute vielmehr durch die moderne Technologie verführt, ein einmal als richtig erkanntes Wirkprinzip einer Substanz konsequent zu verfolgen und auch das nur in abgestimmter Teamarbeit. Die Möglichkeit ist sehr groß, dass er bei der systematischen Suche am Computer nach noch spezifischeren Psychopharmaka, die etwa an den Dopamin- und Serotoninrezeptoren binden, erfolgreich ist. Die Grundlagenforschung wird bereichert; aber eine neue Wirkidee wird nicht geboren. Hat der kreative Forscher noch genug Freiraum, dem Zufall die ersehnte Chance zu geben?

30 Jahre *Psychiatrische Pharmakotherapie* bedeutet zunächst den Dank an unsere treuen Leser. Besonders freuen wir uns, dass wir eine wachsende Zahl neuer Leser gewinnen können. Es ist jetzt schon die dritte Psychiatergeneration, die an unserem Beitrag zur Diskussion unseres Fachgebietes

tes teilnimmt. Das ist für ein medizinisches Fachbuch etwas Besonderes. Gelingen konnte das nur, weil das Kompendium geprägt ist durch das Wissen und die sorgfältige Bewertung neuer wissenschaftlicher Befunde aller Koautoren; ohne ihre Arbeit hätte auch diese Neuauflage nicht entstehen können. Meine Dankbarkeit für ihr Vertrauen und ihre Mitarbeit ist groß. Es gilt nicht nur ihnen mein Dank, sondern auch der früheren Mitarbeit von I. Vernaleken an der 4. Auflage und besonders von H. Wetzel in den Jahren von 1986–2000. Die gemeinsame Arbeit mit H. Wetzel ist dauerhaft in die *Psychiatrische Pharmakotherapie* eingegangen. Und nicht zuletzt: Ich habe gerne 30 Jahre lang mit dem Springer-Verlag zusammengearbeitet.

Mainz, im Herbst 2004

Otto Benkert

Inhaltsverzeichnis

1	Antidepressiva	1
1.1	Einteilung der Antidepressiva	1
1.2	Wirkmechanismen	2
1.3	Allgemeine Therapieprinzipien	6
1.4	Indikationen	8
1.4.1	Depressive Störungen	8
1.4.2	Panikstörung mit/ohne Agoraphobie	14
1.4.3	Generalisierte Angststörung	15
1.4.4	Phobische Störungen	16
1.4.5	Zwangsstörung.	16
1.4.6	Posttraumatische Belastungsstörung	18
1.4.7	Somatoforme Störungen	18
1.4.8	Schmerzsyndrome.	19
1.4.9	Chronic-Fatigue-Syndrom	20
1.4.10	Prämenstruell-dysphorisches Syndrom.	20
1.4.11	Entzugssyndrome verschiedener Substanzgruppen und Rezidivprophylaxe der Alkoholabhängigkeit	21
1.4.12	Essstörungen	21
1.4.13	Schlafstörungen	22
1.4.14	Persönlichkeitsstörungen	22
1.5	Antidepressiva und Psychotherapie	22
1.6	Nebenwirkungen.	25
1.7	Kontraindikationen	33
1.8	Interaktionen.	33
1.8.1	Interaktionen trizyklischer Antidepressiva.	35
1.8.2	Interaktionen selektiver Serotoninrückauf- nahmehemmer.	39
1.8.3	Interaktionen neuer Antidepressiva	41
1.9	Routineuntersuchungen.	43
1.10	Dosierung.	43
1.10.1	Plasmakonzentrationen.	45
1.10.2	Wirkungseintritt.	47

1.11	Behandlungsdauer und Rezidivprophylaxe.	47
1.12	Therapieresistenz und ungenügende Response	50
1.13	Präparate	55
2	Medikamente zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen	101
2.1	Übersicht	101
2.1.1	Basistherapeutika	102
2.1.2	Adjuvante Pharmakotherapeutika	103
2.2	Wirkmechanismen	103
2.3	Allgemeine Therapieprinzipien	105
2.4	Indikationen	107
2.4.1	Manische Episode	107
2.4.2	Bipolare affektive Störung	114
	Bipolare Depression	115
	Gemischte Episode.	118
	Phasenprophylaxe bei bipolarer affektiver Störung	118
	Rapid cycling.	122
	Phasenprophylaxe bei schizoaffectiver Störung	123
2.5	Phasenprophylaktika und Psychotherapie	123
2.6	Nebenwirkungen.	124
2.7	Kontraindikationen	125
2.8	Interaktionen.	126
2.9	Routineuntersuchungen.	126
2.10	Dosierung.	131
2.11	Präparate	132
3	Antipsychotika (Neuroleptika)	159
3.1	Übersicht	159
3.1.1	Einteilung der Antipsychotika nach der chemischen Struktur.	159
3.1.2	Einteilung der Antipsychotika nach der antipsychotischen Wirksamkeit (»neuroleptische Potenz«).	160
3.1.3	Einteilung der Antipsychotika nach ihren »atypischen« Eigenschaften	160
3.1.4	Klinische Wirkungsprofile der Antipsychotika.	164
3.2	Wirkmechanismen	166
3.3	Allgemeine Therapieprinzipien	169
3.4	Indikationen	173
3.4.1	Schizophrene Störungen	173
	Akutphase/Positiv-Symptomatik	175
	Negativsymptomatik	176

	Depressive Symptomatik und Suizidalität	176
	Kognitive Störungen.	177
	Katatone Symptomatik	177
3.4.2	Schizotype Störung, wahnhafte Störungen, akute vorübergehende psychotische Störungen, induzierte wahnhafte Störungen	178
3.4.3	Schizoaffective Störungen	179
3.4.4	Affektive Störungen	180
3.4.5	Neurologische Erkrankungen	181
3.4.6	Zwangsstörung.	182
3.4.7	Angststörungen	182
3.4.8	Demenzielle Erkrankungen	183
3.4.9	Andere organische Psychosen	183
3.4.10	Schmerzsyndrome	184
3.5	Antipsychotika und Psycho-/Soziotherapie bei Schizophrenie	184
3.6	Nebenwirkungen.	186
3.7	Kontraindikationen	203
3.8	Interaktionen.	204
3.9	Routineuntersuchungen und -hinweise	207
3.10	Dosierung.	208
3.10.1	Pharmakokinetik	210
3.10.2	Antipsychotika-Plasmakonzentrationen	210
3.10.3	Wirkungseintritt	212
3.11	Behandlungsdauer und Langzeitmedikation.	212
3.11.1	Depotmedikation	214
3.11.2	Umsetzen von Antipsychotika	215
3.12	Nonresponse, Therapieresistenz und Therapieversagen	216
3.13	Maßnahmen bei Nonresponse und Therapieresistenz unter Antipsychotika	217
3.13.1	Behandlungsoptimierung.	217
3.13.2	Wechsel des Antipsychotikums	218
3.13.3	Kombination von zwei oder mehreren Antipsychotika .	220
3.13.4	Augmentationsstrategien	223
3.14	Präparate	225
4	Anxiolytika.	275
4.1	Übersicht	275
4.2	Wirkmechanismen	275
4.3	Allgemeine Therapieprinzipien	278
4.4	Indikationen	279
4.4.1	Phobische Störung.	280

4.4.2	Panikstörung mit/ohne Agoraphobie	280
4.4.3	Generalisierte Angststörung	280
4.4.4	Depressive Störungen	281
4.4.5	Somatoforme Störungen	281
4.4.6	Manische Episode	281
4.4.7	Schizophrene Störungen	281
4.4.8	Extrapyramidalmotorische Störungen	282
4.4.9	Neurologische Erkrankungen	282
4.4.10	Alkoholentzugssyndrom	282
4.4.11	Psychiatrische Akutsituationen	282
4.4.12	Benzodiazepine im Alter und bei organischen Erkrankungen	282
4.5	Anxiolytika und Psychotherapie	283
4.6	Nebenwirkungen.	284
4.6.1	Abhängigkeitsrisiko bei Benzodiazepinen	284
4.6.2	Absetzproblematik bei Benzodiazepinen	285
4.6.3	Vorbeugung von Benzodiazepinentzugssymptomen und Benzodiazepinentzugsbehandlung.	286
4.6.4	Andere Nebenwirkungen von Benzodiazepinen	287
4.6.5	Symptome bei Überdosierung von Benzodiazepinen	288
4.6.6	Symptome bei chronischer Einnahme von Benzodiazepinen.	288
4.7	Kontraindikationen	288
4.8	Pharmakokinetik und Interaktionen	289
4.8.1	Pharmakokinetik der Benzodiazepine	289
4.8.2	Interaktionen der Benzodiazepine.	291
4.9	Routinehinweise bei Benzodiazepingabe	291
4.10	Dosierung und Behandlungsdauer	293
4.11	Präparate	294
5	Hypnotika (Antiinsomnika)	313
5.1	Übersicht	313
5.2	Wirkmechanismen	315
5.3	Allgemeine Therapieprinzipien	317
5.4	Indikationen	321
5.5	Hypnotika und Psychotherapie	322
5.6	Nebenwirkungen.	323
5.7	Kontraindikationen	324
5.8	Pharmakokinetik und Interaktionen	325
5.8.1	Pharmakokinetik der Benzodiazepinhypnotika	325
5.8.2	Pharmakokinetik der Non-Benzodiazepinhypnotika	327
5.8.3	Pharmakokinetik der übrigen Hypnotika	327

5.8.4	Interaktionen	327
5.9	Routinehinweise	329
5.10	Dosierung und Behandlungsdauer	329
5.11	Präparate	329
6	Antidementiva	351
6.1	Übersicht	351
6.2	Wirkmechanismen	352
6.3	Allgemeine Therapieprinzipien	353
6.4	Indikationen	356
6.4.1	Demenz bei Alzheimer-Krankheit	357
6.4.2	Vaskuläre Demenz	359
6.4.3	Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ	359
6.4.4	Frontotemporale Demenz.	360
6.4.5	Leichte kognitive Störung (»mild cognitive impairment«).	361
6.5	Antidementiva, Psycho-/Soziotherapie und pflegerische Maßnahmen	361
6.6	Präparate	362
7	Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzugssyndromen	375
7.1	Übersicht	375
7.2	Suchtmittel	378
7.2.1	Alkohol	378
7.2.2	Benzodiazepine	384
7.2.3	Opiate	384
7.2.4	Kokain, Amphetamine und andere Substanzen aus der Gruppe der Psychostimulanzien.	387
7.2.5	Ecstasy (MDMA, 3,4-Methylenedioxyamphetamin) und Eve (MDA, 3,4-Methylenedioxyamphetamin)	388
7.2.6	Psychotomimetika (LSD, Meskalin, Psilocybin und ähnliche Substanzen)	389
7.2.7	Cannabis (THC, Δ -9-Tetrahydrocannabinol).	390
7.2.8	Nikotin	390
7.3	Weitere Medikamente in der Behandlung von Abhängigkeit und Entzugssyndromen	391
7.4	Präparate	393
8	Medikamente zur Behandlung von sexuellen Störungen	421
8.1	Übersicht	421
8.2	Indikationen	422

8.2.1	Vermindertes sexuelles Verlangen	422
8.2.2	Erektionsstörungen	423
8.2.3	Störungen der sexuellen Erregung bei Frauen	426
8.2.4	Ejaculatio praecox und andere Ejakulationsstörungen	427
8.2.5	Gesteigertes sexuelles Verlangen und Paraphilien	428
8.2.6	Substanzinduzierte sexuelle Funktionsstörungen	429
8.3	Präparate	434
9	Medikamente zur Behandlung von Essstörungen	445
9.1	Übersicht	445
9.2	Indikationen	447
9.2.1	Anorexia nervosa	447
9.2.2	Bulimia nervosa	448
9.2.3	Binge-eating-Störung	449
9.2.4	Adipositas.	450
9.3	Präparate	452
10	Psychostimulanzien und weitere Medikamente zur Behandlung von ADHS und Hypersomnien	457
10.1	Übersicht	457
10.2	Indikationen	457
10.2.1	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen.	457
10.2.2	Narkolepsie.	460
10.2.3	Schlaf-Apnoe-Syndrom	461
10.2.4	Restless-legs-Syndrom (RLS) und Periodic limb movements in sleep (PLMS)	461
10.2.5	Primäre Hypersomnie.	463
10.3	Präparate	463
11	Medikamente zur Behandlung von Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen	471
11.1	Übersicht	471
11.2	Allgemeine Therapiehinweise	472
11.3	Spezifische Therapiehinweise	474
11.3.1	Therapie von spezifischen Persönlichkeitsstörungen	474
11.3.2	Zielsyndromorientierte Psychopharmakotherapie bei Persönlichkeitsstörungen.	475
11.4	Psychopharmaka bei Persönlichkeits- und Verhaltens- störungen	479
11.4.1	Antidepressiva	479
11.4.2	Antipsychotika	480

11.4.3	Benzodiazepine	480
11.4.4	Betarezeptorenblocker und Clonidin	481
11.4.5	Stimmungsstabilisierer	481
11.4.6	Naltrexon	482
12	Pharmakotherapie psychiatrischer Akutsituationen . . .	483
12.1	Übersicht und allgemeine Gesichtspunkte	483
12.2	Psychomotorische Erregungszustände	488
12.3	Delirante Syndrome	489
12.4	Störungen des Bewusstseins	492
12.4.1	Quantitative Bewusstseinsstörungen	492
12.4.2	Qualitative Bewusstseinsstörungen	493
12.5	Stuporöse Zustände	493
12.6	Suizidalität	496
12.6.1	Umgang mit suizidalen Patienten	497
12.6.2	Suizidprävention	498
12.7	Psychopharmaka als Ursache psychiatrischer Akutsituationen	499
12.7.1	Allgemeine Störungen.	499
12.7.2	Spezielle Störungen	500
12.8	Andere Pharmaka als Ursache psychiatrischer Akutsituationen	502
13	Psychopharmaka im Alter und bei internistischen Erkrankungen	509
13.1	Psychopharmaka im Alter	509
13.2	Psychopharmaka bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen . .	512
13.2.1	Allgemeine Gesichtspunkte.	512
13.2.2	Antidepressiva	514
13.2.3	Stimmungsstabilisierer	515
13.2.4	Antipsychotika	516
13.2.5	Benzodiazepine und Non-Benzodiazepine	518
13.2.6	Antidementiva	518
13.2.7	Andere Pharmaka/Psychopharmaka	518
13.3	Psychopharmaka bei Lebererkrankungen	520
13.3.1	Allgemeine Gesichtspunkte.	520
13.3.2	Antidepressiva	520
13.3.3	Stimmungsstabilisierer	523
13.3.4	Antipsychotika	523
13.3.5	Benzodiazepine und Non-Benzodiazepine	525
13.3.6	Antidementiva	525
13.3.7	Andere Pharmaka/Psychopharmaka	526

13.4	Psychopharmaka bei Nierenerkrankungen	527
13.4.1	Allgemeine Gesichtspunkte.	527
13.4.2	Antidepressiva	527
13.4.3	Stimmungsstabilisierer	529
13.4.4	Antipsychotika	530
13.4.5	Benzodiazepine und Non-Benzodiazepine	531
13.4.6	Antidementiva	532
13.4.7	Andere Pharmaka/Psychopharmaka	533
14	Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit	535
14.1	Übersicht	535
14.2	Antidepressiva	536
14.2.1	Trizyklische Antidepressiva.	536
14.2.2	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer	536
14.2.3	Monoaminoxidasehemmer	537
14.2.4	Andere Antidepressiva	537
14.3	Lithium	538
14.4	Antikonvulsiva	539
14.5	Antipsychotika	540
14.6	Benzodiazepine und Non-Benzodiazepinhypnotika . .	541
14.7	Elektrokrampfbehandlung	543
15	Psychopharmaka und Fahrtüchtigkeit	545
16	Pharmakokinetik und Arzneimittelinteraktionen	549
17	Intoxikationen	559
17.1	Allgemeine Gesichtspunkte.	559
17.2	Antidepressiva	560
17.2.1	Trizyklische Antidepressiva	560
17.2.2	Selektive Serotoninrückaufnahmehemmer	561
17.2.3	Monoaminoxidasehemmer	562
17.2.4	Andere Antidepressiva	563
17.3	Stimmungsstabilisierer	563
17.3.1	Lithium	563
17.3.2	Carbamazepin	564
17.3.3	Valproinsäure.	565
17.4	Antipsychotika	565
17.4.1	Butyrophenone und Phenothiazine	565
17.4.2	Clozapin.	566
17.4.3	Atypische Antipsychotika (außer Clozapin)	567
17.5	Benzodiazepine	567

17.6	Drogenintoxikationen	568
17.6.1	Opiate	568
17.6.2	Kokain.	569
17.6.3	Amphetamine und -derivate	570
17.6.4	Ecstasy (MDMA) und Eve (MD)	571
17.6.5	Cannabis (Δ -9-Tetrahydrocannabinol, THC)	572
17.6.6	Psychomimetika (Halluzinogene: Lysergsäure- diethylamid, LSD)	572
Anhang		575
	Diagnoseverzeichnis	577
	Pharmakaverzeichnis	581
	Sachverzeichnis	593

Abkürzungsverzeichnis

AAP	atypische Antipsychotika
ACE	»angiotensin converting enzyme«
ACH	Azetylcholin
AD	Antidepressiv(a/-um)
ADAS-Cog	»Cognitive Section of the Alzheimer's Disease Assessment Scale«
ADH	antidiuretisches Hormon
ADHD	»attention deficit hyperactivity disorder
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
ADL	»activities of daily living«
AIDS	»acquired immune deficiency syndrome«
Amp.	Ampulle(n)
AP	Antipsychotik(a/-um)
ApoE	Apolipoprotein
ARDS	»adult respiratory distress syndrome«
ASS	Azetylsalizylsäure
BB	Blutbild
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
BPSD	»behavioral and psychological symptoms in dementia«
BRA	Benzodiazepinrezeptoragonisten
BtM	Betäubungsmittel
BtMVV	Betäubungsmittelverschreibungsverordnung
BZ	Benzodiazepin
CBT	kognitiv-behaviorale Therapie
CCK	Cholezystokinin
CCT	kraniale Computertomographie
CERAD	Consortium to Establish a Registry for DAT
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CPAP	»continuous positive airways pressure«
CPZ	Chlorpromazin
CRH	»corticotropin releasing hormone«
CYP	Cytochrom P450
D ₁ -D ₅	Dopaminrezeptor Typ 1–5
DA	Dopamin
DAR	Disulfiram-Alkohol-Reaktion

DAT	Demenz vom Alzheimer-Typ
DD	Differenzialdiagnose
DHEA	Dehydroepiandrosteron
Diff.-BB	Differenzialblutbild
DLB	Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ
Drg.	Dragée(s)
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (IV. Revision)
EBM	evidenzbasierte Medizin
EE	»expressed emotions«
EEG	Elektroenzephalogramm
EKB	Elektrokrampfbehandlung
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
EPS	extrapyramidal-motorische Störung(en) oder extrapyramidal-motorische(s) Symptom(e)
FSAD	»female sexual arousal disorder«
GABA	Gammaaminobuttersäure
GAD	generalisierte Angststörung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GH	»growth hormone«
GHRH	»growth hormone releasing hormone«
H1	Histaminrezeptor Typ 1
HAMD-17	Hamilton-Depressionsskala (17-Itemversion)
HDS	hyperkinetisches Syndrom
HEE	»high expressed emotions«
HLA	»human leucocyte antigen«
5-HT	5-Hydroxy-Tryptophan (Serotonin)
5-HTT	Serotonintransporter
ICD-10	Internationale Klassifikation Psychischer Störungen (10. Revision)
INR	International Normalized Ratio
IPT	interpersonelle Psychotherapie
KT	kognitive Therapie
LSD	Lysergsäurediethylamid
mACH	muskarinischer Azetylcholinrezeptor
MAO	Monoaminoxidase
MAOH	MAO-Hemmer (Monoaminoxidasehemmer)
MCI	»mild cognitive impairment«, leichte kognitive Störung
mCPP	meta-Chlorophenylpiperazin
MDA	3,4-Methylenedioxyamphetamin, »Eve«
MDMA	3,4-Methylenedioxyamphetamin, »Ecstasy«
MMSE	»mini-mental state examination«
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Noradrenalin
NAT	Noradrenalintransporter
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke –Alzheimer's Disease and Related Disorders Associated

NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffoxid
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
NYHA	New York Heart Association
OROS	»osmotic controlled release delivery system«
OSAS	obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
PDE	Phosphodiesterase
PET	Positronenemissionstomographie
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PLMS	»periodic limb movements during sleep«
PMDs	prämenstruell-dysphorisches Syndrom
PRL	Prolaktin
PT	Psychotherapie
PTSD	posttraumatische Belastungsstörung
REM	»rapid eye movement«
RLS	Restless-leg-Syndrom
SAD	»seasonal affective disorder«
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SIDAM	»strukturiertes Interview zur Diagnostik der DAT«
s.l.	sublingual
SKAT	Schwellkörper-Autoinjektionstherapie
SKT	Syndrom-Kurz-Test
SODAS	»spheroidal oral drug absorption system«
SRI	Serotoninrückaufnahmehemmer
SSRI	selektive(r) Serotoninrückaufnahmeinhibitor(en)/ -hemmer
Susp.	Suspension
SVV	selbstverletzendes Verhalten
t _{1/2}	β-Eliminationshalbwertszeit bzw. bei Depotpräparaten: Freisetzungshalbwertszeit
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin (Tetraiodthyronin)
^{99m} Tc-DTPA	Technetium-99m-Diethylenetriaminpentaantat
TDM	therapeutisches Drug-Monitoring
TFDD	Test zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsa- bgrenzung
THC	Tetrahydrocannabinol
T _{max}	Zeit bis zum maximalen Plasmaspiegel
TMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
TRH	»thyreotropin releasing hormone«
TSH	thyreostimulierendes Hormon (Thyreotropin)
TZA	trizyklische(s) Antidepressiv(a/-um)
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
VD	vaskuläre Demenz
VT	Verhaltenstherapie
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom
ZNS	Zentralnervensystem
ZVD	zentraler Venendruck

Leseanweisung

- Die Kapiteleinteilung richtet sich primär nach den Psychopharmaka der großen Substanzgruppen (► Kapitel 1–11). Am Ende des Buches folgen allgemein wichtige Kapitel der psychiatrischen Pharmakotherapie (► Kapitel 12–17).
- Die ersten sechs Kapitel (Antidepressiva, Medikamente zur Behandlung bipolarer Störungen, Antipsychotika, Anxiolytika, Hypnotika, Antidementiva) sind einheitlich gegliedert: Nach Übersichtskapiteln im jeweils ersten Teil werden im zweiten Teil die einzelnen Präparate beschrieben. Das Kapitel 7 (Medikamente zur Behandlung von Entzugssyndromen und Abhängigkeit) ist im Allgemeinen Teil nach den einzelnen Suchtmitteln geordnet. In den Kapitel 9–11 gibt die Diagnose die Ordnungsstruktur vor.
- Die Beschreibung der Präparate folgt immer der gleichen Systematik:
 - Auflistung der Handelspräparate unter Einschluss der Generika: ist die Zahl der Generika hoch, werden die Darreichungsformen nur für das zuerst zugelassene Präparat beschrieben; ist die Zahl der Generika sehr hoch (z. B. bei Vitamin E), wird für die Darreichungsformen auf die Rote Liste verwiesen.
Die Handelsnamen mit ihren Dosierungen und Darreichungsformen sind der neuesten Roten Liste entnommen. Es wurden alle bis zum Sommer 2004 neu eingeführten Präparate berücksichtigt. Die Handelsnamen in Österreich und der Schweiz, soweit sie eigene Bezeichnungen haben, sind in das Pharmakaverzeichnis mit aufgenommen. Präparate, die für die Therapie wichtig, aber noch nicht zugelassen sind oder demnächst erst zugelassen werden, sind in Kurzfassung (und mit einer weißen statt blauen Überschriftenhinterlegung) dargestellt.
 - Pharmakokinetik: Neu sind Angaben zu mittleren Plasmakonzentrationen bei therapeutischen Dosierungen im Steady State. Für die Hauptindikation ist der Zielbereich der Plasmakonzentration dann mit **p** gekennzeichnet, wenn therapeutisch wirksame Konzentrationen in Studien nachgewiesen wurden. Wenn der therapeutische Be-

reich durch Studien weniger gut belegt ist, sind die zu erwartenden mittleren Plasmakonzentrationen mit (p) hervorgehoben.

- Indikationen und Behandlungshinweise: Neu ist in der 5. Auflage der Hinweis auf den Zulassungsstatus beim BfArM. Das zugelassene Medikament und die entsprechende zugelassene Indikation sind mit z gekennzeichnet. Die Ausweisung bezieht sich immer auf das zuerst zugelassene Präparat. Der Zulassungsstatus für die Generika und für nicht-psychiatrische Indikationen wird nicht berücksichtigt. Bei Alt-Zulassungen ist oft die Diagnose nicht hinreichend definiert (z. B. Neurose) oder kann nicht mit einer ICD-10-Diagnose in Einklang gebracht werden; auf diese Fälle soll durch die Kennzeichnung (z) aufmerksam gemacht werden.

Die Zulassungsdiagnosen auch bei neuen Substanzen sind für verschiedene Präparate oft nicht immer identisch und beziehen sich nicht unbedingt auf die ICD-10-Nomenklatur; es wird i. d. R. die Zulassungsdiagnose übernommen. Für die Zuordnung kann keine Gewähr übernommen werden.

Durchgängig werden ICD-10-Diagnosen verwendet; falls Studien überwiegend an Patienten mit DSM-Diagnosen durchgeführt wurden, werden auch diese benutzt.

- Dosierung: Die Angaben beziehen sich, wenn nicht anders erwähnt, auf alle zugelassenen Indikationen.
- Nebenwirkungen: Die wichtigsten und oft auch sehr seltenen Nebenwirkungen werden beschrieben, aber es können nicht alle Nebenwirkungen erfasst werden; sie müssen aus der Roten Liste und den Fachinformationen entnommen werden. Zeichnet sich ein Präparat durch (weitgehend) fehlende Nebenwirkungen aus, wird dieser Vorteil im Abschnitt »Indikationen und Behandlungshinweise« erwähnt.
- Kontraindikationen: Die wichtigen Kontraindikationen werden aufgezählt; darüber hinaus erfolgt jeweils ein Seitenverweis auf die ergänzenden Ausführungen im Allgemeinen Teil.
- Interaktionen: Es werden im Präparateteil ab der 5. Auflage neu nur mehr die klinisch relevanten Interaktionen erwähnt. Die weiteren Interaktionen finden sich in den Tabellen der einzelnen Kapitel und im Kapitel 17.
- Bewertung: Zu Präparaten, die zwar zugelassen, aber unseres Erachtens nach entbehrlich oder mit zu großen Risiken behaftet sind, werden nur kurze unerlässliche Informationen gegeben.

- Im Anhang finden sich drei Verzeichnisse:
 - Diagnosenverzeichnis: Der Leser, der primär die Therapie für eine bestimmte Diagnose sucht, findet hier den Seitenverweis.
 - Pharmakaverzeichnis: Präparate, die sich nur in Österreich und der Schweiz im Handel befinden, sind gesondert gekennzeichnet.
 - Sachverzeichnis.
- Die Empfehlungen des Kompendiums gelten für das Erwachsenenalter.

Antidepressiva

1.1 Einteilung der Antidepressiva

Antidepressiva (AD) sind eine heterogene Gruppe von Pharmaka, die bei depressiven Syndromen unterschiedlicher nosologischer Zuordnung und Charakteristik einen stimmungsaufhellenden und/oder antriebsverbessernden Therapieeffekt haben. Zusätzlich sind sie bei einer Reihe weiterer Störungsbilder wirksam, so dass der Begriff »Antidepressiva« nur einen Aspekt ihrer therapeutischen Potenz darstellt.

Die frühere Einteilung bezog sich auf die chemische Struktur:

- *Trizyklische Antidepressiva (TZA)*: abgeleitet von Imipramin; in der chemischen Struktur charakteristische Anordnung von 3 Ringen (»Trizyklus«); Unterschiede der Substanzen am Zentralring und/oder an der Seitenkette sind zwar strukturchemisch häufig nur gering, doch resultieren daraus oft erhebliche qualitative Änderungen des pharmakologischen und klinischen Wirkungsbildes.
- *Tetrazyklische Antidepressiva*: Maprotilin, Mianserin, strukturchemisch auch Mirtazapin.
- *Chemisch neuartige Antidepressiva*: Sie zeigen untereinander keine strukturchemische Ähnlichkeit mehr, z. B. Reboxetin, Venlafaxin oder verschiedene selektive 5-HT-Rückaufnahmehemmer (SSRI).

Heute werden die Antidepressiva nach dem primären Angriffspunkt im ZNS eingeteilt. Dieses Einteilungsprinzip ist zu bevorzugen, da es pharmakologisch aussagekräftiger ist.

- Überwiegende oder selektive 5-HT-Rückaufnahmehemmer,
- überwiegende oder selektive Noradrenalin- (NA) Rückaufnahmehemmer,
- kombinierte 5-HT- und NA-Rückaufnahmehemmer,
- Monoaminoxidasehemmer,
- andere Wirkmechanismen.

Bislang gibt es keinen eindeutigen Nachweis einer Überlegenheit einer Substanz/Substanzklasse bei allen Indikationen, aber Hinweise für differenzielle Wirksamkeit bei besonderen Symptomkonstellationen.

1.2 Wirkmechanismen

- Bei der Pathophysiologie depressiver Syndrome sind Veränderungen des zentralnervösen Stoffwechsels einiger Neurotransmitter (als Ursache oder als Folge anderer Einflussgrößen wie etwa psychosozialer Stressoren) besonders relevant für die Entstehung oder Unterhaltung klinischer Symptome. Dies gilt für *Serotonin (5-HT)*, *Noradrenalin (NA)* und *Dopamin (DA)*; für DA wahrscheinlich bei einer Untergruppe von Patienten.
- Der eigentliche Wirkmechanismus von AD ist noch unbekannt. Die meisten heute bekannten AD beeinflussen pharmakologisch eines oder mehrere dieser Neurotransmittersysteme im ZNS. Darauf wird u. a. ihre *Wirksamkeit* zurückgeführt.
- Viele AD beeinflussen daneben auch andere Neurotransmittersysteme im ZNS (z. B. azetylcholinerge oder histaminerge Systeme). Effekte auf diese Transmittersysteme bestimmen das klinische Wirkprofil der Substanz neben dem eigentlichen antidepressiven Effekt und werden für eine Reihe *unerwünschter Wirkungen* verantwortlich gemacht. Antagonistische Effekte an bestimmten Rezeptorsystemen bewirken jeweils typische Effekte; für die eigentliche antidepressive Wirkung scheinen sie aber nicht immer notwendig zu sein (► Kap. 1.3).
- *Komplexe Zusammenhänge* ergeben sich dadurch, dass für jedes Neurotransmittersystem Untergruppen von Rezeptoren, die die zelluläre Wirkung des Transmitters vermitteln, und Inaktivierungsmechanismen des Neurotransmitters (z. B. Rückaufnahmemechanismen und Abbauvorgänge) bekannt sind. So hat z. B. die Lokalisation eines Rezeptors Bedeutung für seine funktionelle Wirkung; ebenso ergibt sich eine differenzielle Wirkung, je nachdem, welcher Rezeptorsubtyp eines Neurotransmittersystems aktiviert wird. Darüber hinaus entfalten die einzelnen Pharmaka eine unterschiedlich starke Wirkung an den Komponenten eines Neurotransmittersystems. Die indirekte oder direkte Stimulation der Rezeptorsysteme führt auf der Ebene der intrazellulären Second-messenger-Systeme und der nachgeschalteten Genexpression zu einer Fülle von adaptativen Vorgängen, die man mit der antidepressiven Wirkung in Zusammenhang bringt. Zusätzlich stehen die verschiedenen Neurotransmittersysteme miteinander in funktionellen Beziehungen, so dass bei Beeinflussung eines Systems eine indirekte Wirkung auf ein zweites ausgeübt werden kann. Die Wirkung eines Medikaments hängt somit von einer Vielzahl von Faktoren ab.
- Den meisten bekannten AD ist eine Aktivierung eines oder mehrerer Neurotransmittersysteme gemeinsam. Dies geschieht entweder durch *Hemmung der Rückaufnahme* des Transmitters (am jeweiligen Trans-

portermolekül) oder durch *Hemmung eines abbauenden Enzyms* (z. B. der Monoaminoxidase). Es gibt aber AD mit anderem zentralnervösen Angriffspunkt (z. B. Mirtazapin, Trimipramin). Bei manchen Substanzen ist der zentralnervöse Angriffspunkt noch weitgehend ungeklärt (z. B. Phytopharmaka).

- *Neue pharmakologische Ansätze* antidepressiver Therapie stellen *Corticotropin-releasing-Hormon-(CRH-)Rezeptor-1-Antagonisten* dar. Diese Strategie leitet sich aus der Vielzahl von empirischen Befunden ab, die eine Hyperaktivität des hypothalamisch-hypophysär-adrenalen (HPA) Systems, das u. a. die Ausschüttung des Stresshormons Kortisol reguliert, bei depressiven Störungen annimmt. Auch der Einsatz von *Kortisolsynthesehemmern* liegt theoretisch hierin begründet. Eine weitere Strategie stellen *Substanz-P-Antagonisten* dar. Derzeit sind diese Ansätze klinisch noch nicht etabliert.
- Nach wie vor besteht das Problem, dass bei allen verfügbaren medikamentösen Therapien der Depression die Wirkung nur sukzessive bei regelmäßiger Behandlung eintritt. Die Gründe für dieses Phänomen sind noch immer weitgehend unverstanden. Es werden komplexe Mechanismen der Adaptation von Signaltransduktionsmechanismen angenommen. Derzeit wird die Rolle von *Neurotropinen* und die Bedeutung der *adulten Neuroneogenese* für die Entstehung depressiver Episoden und der therapeutischen Beeinflussung intensiv untersucht. Besonders wichtig scheint die Neuroneogenese im Hippocampus zu sein.

Einteilung der Antidepressiva nach dem primären Angriffspunkt im ZNS

■ Tabelle 1.1)

- *Überwiegende oder selektive 5-HT-Rückaufnahmehemmer*
 - Clomipramin als TZA mit überwiegender 5-HT-Rückaufnahmehemmer-Wirkung,
 - Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin als selektive Inhibitoren der 5-HT-Rückaufnahme (SSRI),
 - Venlafaxin als selektiver 5-HT- und NA-Rückaufnahmehemmer mit überwiegender 5-HT-Rückaufnahmehemmung.
- *Überwiegende oder selektive NA-Rückaufnahmehemmer*
 - TZA: Nortriptylin, Desipramin, Lofepramin und Reboxetin mit überwiegender NA-Rückaufnahmehemmer-Wirkung,
 - Maprotilin als tetrazyklisches AD mit überwiegender NA-Rückaufnahmehemmung,
 - Viloxazin als AD, das seine Wirkung vermutlich über eine überwiegende NA-Rückaufnahmehemmung entfaltet,
 - Mianserin als NA-Rückaufnahmehemmer mit zusätzlich Histamin-1-, 5-HT₂- und $\alpha_{1/2}$ -antagonistischen Effekten.

Tabelle 1.1. Übersicht der pharmakologischen Angriffspunkte von Antidepressiva

	5-HTT	NAT	MAO	mACH	H ₁	5-HT ₂	DA	α_1	α_2
Amitriptylin	++	++	0	++	+++	++	(+)	+++	0
Amitriptylinoxid	++	++	0	++	++	++	0	++	0
Citalopram	+++	(+)	0	0	(+)	0	0	(+)	0
Clomipramin	+++	++	0	++	+	+	(+)	++	0
Desipramin	+	+++	0	+	+	+	(+)	+	0
Doxepin	+	++	0	+	+++	++	0	+++	0
Duloxetin	+++	++	0	(+)	(+)	0	+	(+)	0
Escitalopram	+++	(+)	0	0	(+)	0	0	(+)	0
Fluoxetin	+++	+	0	(+)	(+)	0	(+)	(+)	0
Fluvoxamin	+++	(+)	0	0	0	0	(+)	(+)	0
Hypericum	+	+	0	?	?	?	?	?	?
Imipramin	+++	++	0	+	(+)	+	0	+	0
Maprotilin	0	++	0	++	+++	+	0	+	0
Milnacipran	++	++	0	0	0	0	0	0	0
Mirtazapin	0	0	0	0	+++	++	0	+	++
Moclobemid	0	0	++	0	0	0	0	0	0

■ Tabelle 1.1. (Fortsetzung)

	5-HTT	NAT	MAO	mACh	H ₁	5-HT ₂	DA	α ₁	α ₂
Nortriptylin	+	+++	0	+	+	+	0	+	0
Paroxetin	+++	0	0	+	0	0	0	0	0
Reboxetin	0	+++	0	0	0	0	0	0	0
Sertralin	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
Tranlylcyp. r.	0	+	+++	0	0	0	0	0	0
Trimipramin	0	0	0	++	+++	+	+	+++	0
Venlafaxin	+++	++	0	0	0	0	0	0	0

5-HTT 5-HT-Transporter; NAT NA-Transporter; MAO Monoaminoxidase. Blaue Markierung zeigt an, dass diese Strukturen für den antidepressiven Effekt verantwortlich gemacht werden; Fettdruck= TZA; Ausnahme Mirtazapin, Trimipramin s. 3. mACh Antagonismus an muskarinischen Acetylcholinrezeptoren, H₁ Antagonismus an Histaminrezeptoren (Typ 1), 5-HT₂ Antagonismus an 5-HT₂-Rezeptoren, DA Antagonismus an DA-Rezeptoren, α₁ Antagonismus an α₁-Adrenorezeptoren, α₂ Antagonismus an α₂-Adrenorezeptoren, +++: stark wirksam, ++: wirksam, +: schwach wirksam, (0): sehr schwach wirksam 0: nicht wirksam
Es sind nur die AD aufgelistet, die im Präparatanteil ausführlich besprochen werden.

- *Kombinierte 5-HT- und NA-Rückaufnahmehemmer*
 - TZA: Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Dibenzepin, Doxepin, Imipramin,
 - Milnacipran und Duloxetin als selektive kombinierte 5-HT- und NA-Rückaufnahmehemmer.
- *Überwiegende oder selektive DA-Rückaufnahmehemmer*
 - Bupropion (in Deutschland zur Depressionsbehandlung nicht zugelassen).
- *Monoaminoxidasehemmer*
 - Tranylcypromin als irreversibler nichtselektiver MAO-Hemmer (beeinflusst werden 5-HT und NA über die MAO-A, DA über die MAO-B),
 - Moclobemid als reversibler selektiver Hemmer der MAO-A.
- *Andere Wirkmechanismen*
 - Trimipramin: fehlende Monoaminrückaufnahmehemmung; antagonistische Eigenschaften an Histamin-, Azetylcholin-, 5-HT₂-, DA- und α_1 -adrenergen Rezeptoren
 - Trazodon: schwache 5-HT-Rückaufnahmehemmung; antagonistisch an 5-HT₂- und α_1 -adrenergen Rezeptoren.
 - Mirtazapin: Verstärkung der serotonergen und noradrenergen Neurotransmission bei weitgehend fehlender Monoaminrückaufnahmehemmung; durch antagonistische Eigenschaften an 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren werden antidepressive Effekte wahrscheinlich über indirekte 5-HT₁-Rezeptorstimulation vermittelt.
 - Phytopharmaka: Wirkmechanismus von Hypericum-Extrakten beruht nach bisherigen Untersuchungen auf einer insgesamt schwachen, aber etwa gleich stark ausgeprägten Rückaufnahmehemmung von 5-HT, NA und DA (Hyperforin) sowie MAO-Hemmung (Hypericin); entspricht damit keinem der bislang bekannten Präparate.

1.3 Allgemeine Therapieprinzipien

Die hier aufgeführten allgemeinen Therapieprinzipien beziehen sich auf den Einsatz von AD zur Behandlung von *depressiven Störungen*. Soweit sich in anderen Indikationen abweichende Empfehlungen ergeben, sind diese bei den jeweiligen Indikationen gesondert aufgeführt.

- Grundsätzlich soll die Verordnung von AD im Rahmen eines *Gesamtbehandlungsplans* erfolgen, der neben der medikamentösen Behandlung auch psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen umfasst (► Kap. 1.5).

- Die Therapie sollte von Beginn an unter Berücksichtigung der Schwere und Art der aktuellen Symptomatik unter Vermittlung eines Krankheits- und Therapiekonzepts mit dem Patienten besprochen werden:
 - Therapiemotivation,
 - Vermittlung eines Krankheitskonzepts,
 - Förderung und Festigung der Compliance.
- Die Behandlung depressiver Störungen mit AD umfasst eine *Akut- und Erhaltungstherapie*, ggf. eine *Rezidivprophylaxe* (► Kap. 1.11).
- Bei der Behandlung mit AD ist damit zu rechnen, dass sich erwünschte Therapieeffekte erst im Verlauf von 2–4 Wochen voll ausbilden. Typischerweise treten im Behandlungsverlauf zunächst Nebenwirkungen, danach erst der antidepressive Effekt auf. Darüber sollte der Patient informiert werden, um die Compliance zu sichern.
- Bei der Behandlung mit AD besteht *kein* Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung. Dieser häufig vom Patienten geäußerten Befürchtung sollte der Arzt zur Compliancesicherung entgegentreten.
- Die Auswahl des AD erfolgt besonders nach:
 - dem früheren Ansprechen und Bevorzugung durch den Patienten,
 - dem Nebenwirkungsprofil und
 - dem Zielsyndrom.
- Prinzipiell ist zur besseren Steuerbarkeit eine Monotherapie mit *einem* AD anzustreben. Kombinationsbehandlungen sollten mit einem klaren Rationale erfolgen; sie beinhalten ein erhöhtes Risiko von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen (► Kap. 16).
- Behandlungsbeginn bei schwerer depressiver Episode möglichst frühzeitig (mögliche Eigen- oder Fremdgefährdung!). Bei akuter Suizidalität muss sofort ein AD und ggf. ein Benzodiazepin gegeben werden.
- Bei leichter bis mittelschwerer Symptomatik ist ein Aufschub für einige Tage zu Untersuchungsmaßnahmen, zur Diagnosesicherung und zur Vermittlung eines Therapiekonzepts vor Beginn der Medikation erwägenswert.
- Bei Non-Compliance sollte eine Diskussion mit dem Patienten über dessen Gründe für die Nichteinnahme mit gleichzeitiger erneuter Informationsvermittlung über die Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen; ggf. Umsetzversuch auf ein AD mit günstigerem Nebenwirkungsprofil.
- Bei der Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe sind folgende Nebenwirkungen für die Entwicklung von Non-Compliance von besonderer Bedeutung:
 - sexuelle Funktionsstörungen,
 - Gewichtszunahme,
 - Sedierung.