

Otto Benkert, Hanns Hippus

**Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie**

7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Otto Benkert · Hanns Hippus

# Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie

7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

Unter Mitarbeit von

I. Anghelescu · E. Davids · C. Fehr · G. Gründer · P. Heiser · C. Hiemke  
C. Lange-Asschenfeldt · O. Möller · M.J. Müller · F. Regen

Mit 7 Abbildungen und 60 Tabellen

Professor Dr. med. Otto Benkert, Mainz  
Professor Dr. med. Hanns Hippus, München  
Professor Dr. med. Ion Anghelescu, Berlin  
Priv.-Doz. Dr. med. Eugen Davids, Oberhausen  
Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Fehr, Mainz  
Professor Dr. med. Gerhard Gründer, Aachen  
Priv.-Doz. Dr. med. Philip Heiser, Freiburg  
Professor Dr. rer. nat. Christoph Hiemke, Mainz  
Dr. med. Christian Lange-Asschenfeldt, Düsseldorf  
Dr. med. Olaf Möller, Aachen  
Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Psych. Matthias J. Müller, Marburg  
Dr. med. Francesca Regen, Berlin

**Anregungen bitte unter: [www.ottobenkert.de](http://www.ottobenkert.de)**

**ISBN-13 978-3-540-78470-8 Springer Medizin Verlag Heidelberg**

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek. Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.d-nb.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**

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2000, 2001, 2002, 2003, 2005, 2007, 2009

Printed in Germany

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: Karin Dembowsky, München

Design: deblik Berlin

Coverbild: Paco Knöllner, Ölkreide/Holz, 1996, o. T., 100 × 120 cm, Ausschnitt

Satz: medionet Publishing Services Ltd., Berlin

Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

Gedruckt auf säurefreiem Papier

SPIN 12214372

2126 – 5 4 3 2 1 0

# Vorwort

Das *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* liegt jetzt in der 7. Auflage vor. Es ist in der Nachfolge der seit 1974 in sechs Auflagen erschienenen *Psychiatrischen Pharmakotherapie* geschrieben worden.

Das Kompendium fasst die Kenntnis der klinischen Praxis und der psychopharmakologischen Wissenschaft in einem **kompakten, zuverlässigen** und **aktuellen** Leitfaden zusammen. Die Aktualität wird durch die regelmäßig, im Zwei-Jahres-Rhythmus erscheinende Neuauflage gesichert sowie durch einen parallel dazu publizierten frei zugänglichen Psychopharmakoblog ([www.kompendium-news.de](http://www.kompendium-news.de)).

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; sie wird auch in dieser Auflage sehr gezielt eingesetzt. Mit unserem Bewertungsvorgehen stehen wir zwar zum Prinzip der evidenzbasierten Medizin, lassen uns aber nicht in ein steifes, längst nicht abgesichertes Kriteriengerüst zwingen. Efficacy-Studien haben für uns einen hohen Stellenwert, die klinische Erfahrung geht aber immer mit in die endgültige Empfehlung ein.

Die Off-label-Anwendung von Psychopharmaka nimmt einen breiten Raum ein. Wir bemühen uns, auf wissenschaftliche und klinisch bedeutsame Erkenntnisse bei der Indikation von Psychopharmaka, auch ohne BfArM-Zulassung, frühzeitig aufmerksam zu machen. Durch eine Kennzeichnung des Zulassungsstatus im Präparateteil kann der Leser die Indikationen und Dosierungen 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.

Über den Psychopharmakoblog hinaus gibt es folgende **Neuerungen** in der 7. Auflage:

- Das Kapitel 6 zu den Antidementiva wurde, weil sich jetzt die essenziellen Antidementiva von den weniger wichtigen Präparaten eindeutig trennen lassen, in der Struktur den Kapiteln 1–5 angepasst.
- In den Kapiteln 1–5 wurde jetzt in einem jeweils eigenen Abschnitt auf die Besonderheiten im höheren Lebensalter hingewiesen.
- Das bisherige Kapitel 10 wurde wegen der Zulassung mehrerer Dopaminagonisten in zwei Kapitel aufgeteilt: Psychostimulanzien und

weitere Medikamente zur Behandlung von ADHS und Hypersomnien **und** Medikamente zur Behandlung von Bewegungsstörungen in der Psychiatrie. Jetzt können Grenzdiagnosen zur Neurologie und zur Kinder- und Jugendpsychiatrie ausführlicher beschrieben werden. Ein Koautor aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie konnte hinzu gewonnen werden.

- Kontrollierte Studien zur Behandlung von Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen in Kapitel 12 sind jetzt so zahlreich geworden, dass die gleiche Ordnungsstruktur wie in den anderen Kapiteln auch, nämlich der Bezug auf die Medikamentengruppe, favorisiert wurde. Die Behandlung der Borderline-Persönlichkeitsstörung findet sich jetzt hervorgehoben in einem eigenen Abschnitt.
- In Kapitel 14 zu den Psychopharmaka im Alter und bei internistischen Erkrankungen wurde ein weiterer Abschnitt zum Diabetes mellitus hinzugefügt.
- In das Kapitel 15 zu den Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit wurden zusätzlich die Sucht- und Substitutionsmittel und die Elektrokrampfbehandlung aufgenommen. Weiterhin wurden ausnahmsweise sehr detailliert die neuen Studien zu den Risiken unter Antidepressiva beschrieben. So kann der Leser unsere Empfehlung selbst nachvollziehen.
- Das Kapitel 18 zu den Intoxikationen wurde jetzt vollständig in Tabellenform gestaltet.

Für die Treue zu nunmehr 34 Jahren *Psychiatrischer Pharmakotherapie* bedanken wir uns bei unseren Lesern sehr. Wir hoffen, dass wir mit den Aktualisierungen, den vielen, auch formalen Neuerungen und den *KompodiumNews* weiterhin den Standard bei der Verordnung von Psychopharmaka vorgeben können. Der erstmalige Vierfarbdruck und das neue Cover mit dem Ausschnitt eines Bildes von Paco Knöller sollen diese Hoffnung untermauern und das Lesen erleichtern.

Der Leser, der sein Wissen in unserem Fachgebiet vertiefen möchte, hat dazu jetzt im *Handbuch der Psychopharmakotherapie* (Hrsg.: Holsboer, Gründer, Benkert) Gelegenheit. Dort findet sich die gleiche Gliederung und Terminologie wie im Kompendium. Wer eher eine reduzierte Darstellungsform, aber mit Erwähnung der wichtigen klinischen Literaturstellen, wünscht, findet sie im *Psychopharmakologischen Leitfaden für Psychologen und Psychotherapeuten* (Benkert, Hautzinger, Graf-Morgenstern). Das Ordnungsprinzip richtet sich hier einmal wie im Kompendium nach den Medikamenten, zum anderen aber auch zusätzlich nach den psychiatrischen Diagnosen.

In das Kompendium ist das Wissen, die Erfahrung und die sorgfältige Bewertung neuer wissenschaftlicher Befunde aller Koautoren eingegangen; ohne ihre Arbeit hätte auch diese Neuauflage nicht entstehen können. Es gilt nicht nur ihnen mein Dank, sondern auch der früheren Mitarbeit von H. Wetzel, A. Szegedi und I. Vernaleken.

Mainz, im Herbst 2008

Otto Benkert

# Leseanweisung

- Die Kapiteleinteilung richtet sich primär nach den Psychopharmaka der großen Substanzgruppen (► Kap. 1–11). Am Ende des Buches folgen allgemein wichtige Kapitel der psychiatrischen Pharmakotherapie (► Kap. 12–18).
- Die Kapitel 1–6 (Antidepressiva, Medikamente zur Behandlung bipolarer Störungen, Antipsychotika, Anxiolytika, Hypnotika, Antidementiva) sind einheitlich gegliedert: Nach Übersichtsdarstellungen im jeweils ersten, allgemeinen Teil werden im zweiten Teil die einzelnen Präparate beschrieben. Kapitel 7 (Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzugssyndromen) ist im allgemeinen Teil nach den einzelnen Suchtmitteln geordnet. In den Kapiteln 9–11 gibt die Diagnose die Ordnungsstruktur vor.
- Die Beschreibung der Präparate folgt immer der gleichen Systematik:
  - Die Auflistung der **Handelspräparate** unter Einschluss der Generika erfolgt leicht auffindbar in den gelb unterlegten Textboxen: Ist die Zahl der Generika hoch, werden die Darreichungsformen nur für das zuerst zugelassene Präparat beschrieben; ist die Zahl der Generika sehr hoch, wird für die Darreichungsformen auf die **Rote Liste** verwiesen. Bei wichtigen Generika werden identische Darreichungsformen in einer Fußnote angegeben.
  - Die Handelsnamen mit ihren Dosierungen und Darreichungsformen sowie ihrem Zulassungsstatus sind der neuesten Roten Liste oder den aktuellen **Fachinformationen** entnommen. Es wurden alle bis zum Sommer 2008 neu eingeführten Präparate berücksichtigt. Die Handelsnamen in Österreich und der Schweiz, soweit sie eigene Bezeichnungen haben, sind in das Sachverzeichnis mit aufgenommen. Für die Angaben kann keine Gewähr übernommen werden.
  - Für die Hauptindikation ist der Zielbereich der **Plasmakonzentration** (mittlere Plasmakonzentrationen bei therapeutischen Dosierungen im Steady State) dann mit einem hochgestellten  $p$  gekennzeichnet, wenn therapeutisch wirksame Konzentrationen in Studien nachgewiesen wurden. Wenn der therapeutische Bereich weniger gut belegt ist, sind die zu erwartenden mittleren Plasmakonzentrationen mit einem hochgestellten ( $p$ ) hervorgehoben.
  - Unter Indikationen ist der **Zulassungsstatus** beim BfArM mit einem hochgestellten  $z$  gekennzeichnet. Die Ausweisung bezieht sich

immer auf das zuerst zugelassene Präparat. Der Zulassungsstatus für die Generika und für nichtpsychiatrische Indikationen wird in der Regel nicht berücksichtigt. Bei Altzulassungen 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 mit einem hochgestellten (z) aufmerksam gemacht werden.

- Die Definition der **Evidenzgrade** ist in der wissenschaftlichen Literatur nicht einheitlich. Gegenwärtiger Zulassungsstatus und Ergebnisse der wissenschaftlichen Literatur spiegeln sich unter »Indikationen« in folgenden Kennzeichnungen wider:
  - z: In der Regel Evidenzgrad Ia,b – mindestens zwei randomisierte, kontrollierte Studien aus unabhängigen Gruppen, d. h., die Wirksamkeit ist für die Indikation gesichert, das Präparat ist für die Indikation zugelassen.
  - (z): Es besteht zwar Zulassung für die Indikation, aber die Wirksamkeit ist nicht gesichert, oder es handelt sich um eine Altzulassung.
  - »Hinweise« entspricht in der Regel Evidenzgrad IIa – mindestens eine randomisierte Studie weist auf die Wirksamkeit hin, aber das Präparat ist nicht zugelassen.
  - »Erste Hinweise« entspricht in der Regel Evidenzgrad IIb – es existiert eine Serie von gut angelegten Studien, Fallkontrollstudien, experimentellen Einzelfallstudien, manchmal auch Evidenzgrad III (deskriptive Studien); alle Studien reichen aber für einen Wirksamkeitsnachweis bei der betreffenden Indikation noch nicht aus.
- Die Angabe der **maximal zugelassenen Dosis**, bezogen auf das zuerst zugelassene Präparat, ist ebenfalls mit einem hochgestellten z gekennzeichnet. Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich, wenn nicht anders erwähnt, auf alle zugelassenen Indikationen.
- Die **Zulassungsdiagnosen**, auch bei neuen Substanzen, sind für verschiedene Präparate oft nicht identisch und beziehen sich nicht unbedingt auf die ICD-10-Nomenklatur; es wird in der Regel die Zulassungsdiagnose übernommen (*kursiv*). Ansonsten werden in der Regel ICD-10-Diagnosen verwendet; falls Studien überwiegend an Patienten mit DSM-Diagnosen durchgeführt wurden, werden auch diese benutzt.
- Die wichtigen **Nebenwirkungen** sind der Fachinformation, auch mit Angabe der üblichen Häufigkeitsangaben – sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (> 1/1000 bis < 1/100), selten (> 1/10000 bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10000) – entnommen. Oft ist eine Auswahl getroffen, oder typische Nebenwirkungen sind zusam-



mengefasst. Auch wichtige Einzelfallbeschreibungen aus der neuesten Literatur werden zusätzlich erwähnt. Zeichnet sich ein Präparat durch (weitgehend) fehlende Nebenwirkungen aus, wird dieser Vorteil im Abschnitt »Indikationen und Behandlungshinweise« erwähnt.

- Die wichtigen **Kontraindikationen** werden aufgezählt; darüber hinaus erfolgen jeweils Verweise auf die ergänzenden Ausführungen. Vollständige Angaben finden sich in der Fachinformation.
- Im Präparateteil werden die klinisch relevanten **Interaktionen** erwähnt. Die weiteren Interaktionen finden sich in den Tabellen der einzelnen Kapitel und in ► Kap. 17.
- Die Präparate werden **bewertet**. Wenn sie zwar zugelassen, aber unseres Erachtens entbehrlich oder mit zu großen Risiken behaftet sind, werden nur unerlässliche Informationen gegeben.
- Zu **aktuellen Themen** gibt es an mehreren Stellen den Hinweis auf die ausführliche Darstellung mit Literaturangaben in den Kompendium-News ([www.kompendium-news.de](http://www.kompendium-news.de)).
- Die Empfehlungen des Kompendiums gelten für das Erwachsenenalter.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Antidepressiva</b> . . . . .	<b>1</b>
1.1	Übersicht . . . . .	1
1.2	Wirkmechanismen . . . . .	3
1.3	Allgemeine Therapieprinzipien . . . . .	5
1.4	Indikationen . . . . .	9
1.4.1	Depressive Störungen . . . . .	9
1.4.2	Andere Medikamente und Verfahren zur Depressionsbehandlung . . . . .	18
1.4.3	Panikstörung mit/ohne Agoraphobie . . . . .	23
1.4.4	Generalisierte Angststörung . . . . .	24
1.4.5	Phobische Störungen . . . . .	25
1.4.6	Zwangsstörung . . . . .	26
1.4.7	Posttraumatische Belastungsstörung . . . . .	28
1.4.8	Somatoforme Störungen . . . . .	29
1.4.9	Schmerzsyndrome . . . . .	30
1.4.10	Chronic-Fatigue-Syndrom . . . . .	32
1.4.11	Prämenstruell-dysphorisches Syndrom . . . . .	32
1.4.12	Entzugssyndrome verschiedener Substanzgruppen und Rezidivprophylaxe der Alkoholabhängigkeit . . . . .	33
1.4.13	Essstörungen . . . . .	33
1.4.14	Schlafstörungen . . . . .	33
1.4.15	Klimakterische Beschwerden . . . . .	34
1.4.16	Persönlichkeitsstörungen . . . . .	34
1.5	Antidepressiva und Psychotherapie bei der Depression . . . . .	34
1.6	Nebenwirkungen . . . . .	38
1.7	Kontraindikationen . . . . .	48
1.8	Interaktionen . . . . .	49
1.8.1	Interaktionen von TZA . . . . .	50
1.8.2	Interaktionen von SSRI . . . . .	53
1.8.3	Interaktionen von neuen Antidepressiva . . . . .	56
1.9	Routineuntersuchungen . . . . .	57
1.10	Dosierung . . . . .	58
1.10.1	Plasmakonzentrationen . . . . .	59
1.10.2	Wirkungseintritt . . . . .	60
1.10.3	Antidepressiva im höheren Lebensalter . . . . .	61

1.11	Behandlungsdauer . . . . .	62
1.11.1	Akuttherapie und Erhaltungstherapie . . . . .	65
1.11.2	Rezidivprophylaxe . . . . .	65
1.12	Therapieresistenz und unzureichende Response . . . . .	66
1.12.1	Erste Maßnahmen bei unzureichendem Therapieerfolg . . . . .	68
1.12.2	Wechsel des Antidepressivums und Dosiserhöhung . . . . .	69
1.12.3	Kombinationsstrategien . . . . .	69
1.12.4	Augmentationsstrategien . . . . .	70
1.12.5	Andere Strategien bei Therapieresistenz . . . . .	72
1.13	Präparate . . . . .	72
<b>2</b>	<b>Medikamente zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen . . . . .</b>	<b>123</b>
2.1	Übersicht . . . . .	123
2.1.1	Stimmungsstabilisierer . . . . .	124
2.1.2	Adjuvante Pharmakotherapie . . . . .	125
2.2	Wirkmechanismen . . . . .	125
2.3	Allgemeine Therapieprinzipien . . . . .	127
2.4	Indikationen . . . . .	129
2.4.1	Manische Episode . . . . .	129
2.4.2	Bipolare affektive Störung . . . . .	133
2.4.3	Phasenprophylaxe bei schizoaffektiver Störung . . . . .	143
2.5	Stimmungsstabilisierer und Psychotherapie . . . . .	144
2.6	Nebenwirkungen . . . . .	144
2.7	Kontraindikationen . . . . .	145
2.8	Interaktionen . . . . .	146
2.9	Routineuntersuchungen . . . . .	146
2.10	Dosierung . . . . .	148
2.10.1	Stimmungsstabilisierer im höheren Lebensalter . . . . .	149
2.11	Präparate . . . . .	150
<b>3</b>	<b>Antipsychotika . . . . .</b>	<b>175</b>
3.1	Übersicht . . . . .	175
3.1.1	Einteilung der Antipsychotika nach der chemischen Struktur . . . . .	175
3.1.2	Einteilung der Antipsychotika nach der antipsychotischen Wirksamkeit (»neuroleptische Potenz«) . . . . .	176
3.1.3	Einteilung der Antipsychotika nach ihren »atypischen« Eigenschaften . . . . .	176
3.1.4	Klinische Wirkungsprofile der Antipsychotika . . . . .	180
3.2	Wirkmechanismen . . . . .	182
3.3	Allgemeine Therapieprinzipien . . . . .	186
3.4	Indikationen . . . . .	187

3.4.1	Schizophrene Störungen . . . . .	188
3.4.2	Behandlung komorbider psychiatrischer Störungen bei Patienten mit Schizophrenie . . . . .	196
3.4.3	Schizotype Störungen, wahnhafte Störungen, akute vorübergehende psychotische Störungen, induzierte wahnhafte Störungen . . . . .	201
3.4.4	Schizoaffektive Störungen . . . . .	202
3.4.5	Affektive Störungen . . . . .	203
3.4.6	Zwangsstörung . . . . .	204
3.4.7	Angststörungen . . . . .	204
3.4.8	Demenzielle Erkrankungen . . . . .	205
3.4.9	Tief greifende Entwicklungsstörungen . . . . .	206
3.4.10	Alkohol- und drogeninduzierte Psychosen . . . . .	208
3.4.11	Persönlichkeitsstörungen . . . . .	208
3.4.12	Schmerzsyndrome . . . . .	209
3.4.13	Neurologische Erkrankungen . . . . .	209
3.5	Antipsychotika und psychosoziale Interventionen bei Schizophrenien . . . . .	210
3.6	Nebenwirkungen . . . . .	214
3.6.1	Unerwünschte neurologische und zentralnervöse Wirkungen . . . . .	216
3.6.2	Metabolische Wirkungen . . . . .	221
3.6.3	Kardiale Nebenwirkungen . . . . .	225
3.6.4	Vegetative Nebenwirkungen . . . . .	227
3.6.5	Veränderungen des hämatopoetischen Systems . . . . .	229
3.6.6	Sonstige Nebenwirkungen . . . . .	230
3.7	Kontraindikationen . . . . .	231
3.8	Interaktionen . . . . .	232
3.9	Routineuntersuchungen und -hinweise . . . . .	236
3.10	Dosierung . . . . .	240
3.10.1	Pharmakokinetik . . . . .	241
3.10.2	Antipsychotika-Plasmakonzentrationen . . . . .	242
3.10.3	Depotmedikation . . . . .	243
3.10.4	Antipsychotika im höheren Lebensalter . . . . .	244
3.11	Behandlungsdauer . . . . .	246
3.12	Non-Response, Therapieresistenz und Therapieversagen . . . . .	249
3.12.1	Behandlungsoptimierung . . . . .	250
3.12.2	Wechsel des Antipsychotikums . . . . .	251
3.12.3	Kombination von Antipsychotika . . . . .	255
3.12.4	Augmentationsstrategien . . . . .	258
3.13	Präparate . . . . .	259

<b>4</b>	<b>Anxiolytika</b> . . . . .	<b>321</b>
4.1	Übersicht . . . . .	321
4.2	Wirkmechanismen . . . . .	321
4.3	Allgemeine Therapieprinzipien . . . . .	324
4.4	Indikationen . . . . .	325
4.4.1	Depressive Störungen . . . . .	326
4.4.2	Panikstörung mit/ohne Agoraphobie . . . . .	326
4.4.3	Generalisierte Angststörung . . . . .	327
4.4.4	Phobische Störung . . . . .	327
4.4.5	Zwangsstörung . . . . .	327
4.4.6	Posttraumatische Belastungsstörung . . . . .	328
4.4.7	Somatoforme Störungen . . . . .	328
4.4.8	Manische Episode . . . . .	328
4.4.9	Schizophrene Störungen . . . . .	328
4.4.10	Extrapyramidalmotorische und neurologische Störungen . . . . .	329
4.4.11	Benzodiazepine bei organischen psychischen Störungen und im höheren Lebensalter . . . . .	329
4.5	Anxiolytika und Psychotherapie . . . . .	330
4.6	Nebenwirkungen . . . . .	330
4.6.1	Abhängigkeitsrisiko bei Benzodiazepinen . . . . .	332
4.6.2	Absetzproblematik bei Benzodiazepinen . . . . .	333
4.6.3	Benzodiazepinentzugsbehandlung . . . . .	334
4.7	Kontraindikationen . . . . .	335
4.8	Pharmakokinetik und Interaktionen . . . . .	335
4.8.1	Pharmakokinetik der Benzodiazepine . . . . .	335
4.8.2	Interaktionen der Benzodiazepine . . . . .	337
4.9	Routinehinweise . . . . .	337
4.10	Dosierung und Behandlungsdauer . . . . .	339
4.11	Präparate . . . . .	340
<b>5</b>	<b>Hypnotika</b> . . . . .	<b>361</b>
5.1	Übersicht . . . . .	361
5.2	Wirkmechanismen . . . . .	362
5.2.1	Veränderungen von Schlaf-EEG-Parametern unter Hypnotika . . . . .	364
5.3	Allgemeine Therapieprinzipien . . . . .	366
5.4	Indikationen . . . . .	369
5.5	Hypnotika und Psychotherapie . . . . .	371
5.6	Nebenwirkungen . . . . .	373
5.7	Kontraindikationen . . . . .	374
5.8	Pharmakokinetik und Interaktionen . . . . .	374
5.8.1	Pharmakokinetik der Benzodiazepinhypnotika . . . . .	374
5.8.2	Pharmakokinetik der Non-Benzodiazepinhypnotika . . . . .	376

5.8.3	Interaktionen . . . . .	376
5.9	Routinehinweise . . . . .	378
5.10	Dosierung und Behandlungsdauer . . . . .	378
5.10.1	Hypnotika im höheren Lebensalter . . . . .	378
5.11	Präparate . . . . .	379
<b>6</b>	<b>Antidementiva . . . . .</b>	<b>401</b>
6.1	Übersicht . . . . .	401
6.2	Wirkmechanismen . . . . .	402
6.3	Allgemeine Therapieprinzipien . . . . .	403
6.4	Indikationen . . . . .	407
6.4.1	Demenz vom Alzheimer-Typ . . . . .	409
6.4.2	Vaskuläre Demenz und gemischte Demenz . . . . .	412
6.4.3	Frontotemporale Demenz . . . . .	414
6.4.4	Demenz mit Lewy-Körperchen . . . . .	415
6.4.5	Demenz bei Parkinson-Syndrom . . . . .	416
6.4.6	Leichte kognitive Störung . . . . .	418
6.4.7	Therapie der demenzassoziierten Verhaltensstörungen . . . . .	419
6.5	Nichtmedikamentöse Maßnahmen in der Behandlung demenzieller Syndrome . . . . .	422
6.6	Nebenwirkungen und Kontraindikationen . . . . .	423
6.7	Interaktionen und Dosierung . . . . .	424
6.8	Behandlungsdauer . . . . .	424
6.9	Präparate . . . . .	426
<b>7</b>	<b>Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzugssyndromen . . . . .</b>	<b>441</b>
7.1	Übersicht . . . . .	441
7.1.1	Therapieelemente bei schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit . . . . .	442
7.1.2	Pharmakologische Interventionen bei Abhängigkeitserkrankungen . . . . .	443
7.2	Suchtmittel . . . . .	445
7.2.1	Alkohol (Ethanol) . . . . .	445
7.2.2	Benzodiazepine . . . . .	454
7.2.3	Opiate/Opioide . . . . .	454
7.2.4	Kokain, Amphetamine und andere Substanzen aus der Gruppe der Psychostimulanzien . . . . .	459
7.2.5	Ecstasy und Eve . . . . .	461
7.2.6	Psychotomimetika (LSD, Meskalin, Psilocybin und ähnliche Substanzen) . . . . .	462
7.2.7	Cannabis . . . . .	463
7.2.8	Nikotin . . . . .	464
7.3	Präparate . . . . .	467

<b>8</b>	<b>Medikamente zur Behandlung von sexuellen Störungen</b>	<b>501</b>
8.1	Übersicht . . . . .	501
8.2	Indikationen . . . . .	502
8.2.1	Vermindertes sexuelles Verlangen . . . . .	502
8.2.2	Erektionsstörungen . . . . .	503
8.2.3	Störungen der sexuellen Erregung bei der Frau . . . . .	506
8.2.4	Ejaculatio praecox und andere Ejakulationsstörungen . . . . .	506
8.2.5	Gesteigertes sexuelles Verlangen und Paraphilien . . . . .	508
8.2.6	Substanzinduzierte sexuelle Funktionsstörungen . . . . .	508
8.3	Präparate . . . . .	513
<b>9</b>	<b>Medikamente zur Behandlung von Essstörungen</b>	<b>521</b>
9.1	Übersicht . . . . .	521
9.2	Indikationen . . . . .	523
9.2.1	Anorexia nervosa . . . . .	523
9.2.2	Bulimia nervosa . . . . .	525
9.2.3	Binge-Eating-Störung . . . . .	526
9.2.4	Adipositas . . . . .	527
9.2.5	Gewichtszunahme als Nebenwirkung unter Psychopharmaka . . . . .	529
9.3	Präparate . . . . .	531
<b>10</b>	<b>Psychostimulanzien und weitere Medikamente zur Behandlung von ADHS und Hypersomnien</b>	<b>537</b>
10.1	Übersicht . . . . .	537
10.2	Indikationen . . . . .	539
10.2.1	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen . . . . .	539
10.2.2	Narkolepsie . . . . .	542
10.2.3	Primäre Hypersomnie . . . . .	544
10.2.4	Schlafapnoe-Syndrom . . . . .	544
10.3	Präparate . . . . .	545
<b>11</b>	<b>Medikamente zur Behandlung von Bewegungsstörungen in der Psychiatrie</b>	<b>559</b>
11.1	Übersicht . . . . .	559
11.2	Indikationen . . . . .	559
11.2.1	Restless-legs-Syndrom und <i>periodic limb movement disorder</i> . . . . .	559
11.2.2	Tic-Störungen . . . . .	561
11.2.3	Parasomnien . . . . .	562
11.2.4	Psychogene Bewegungsstörungen und Anfälle . . . . .	563
11.3	Präparate . . . . .	564

<b>12</b>	<b>Medikamente zur Behandlung von Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen</b> . . . . .	<b>569</b>
12.1	Übersicht . . . . .	569
12.2	Allgemeine Therapieprinzipien . . . . .	570
12.3	Indikationen . . . . .	573
	Borderline-Persönlichkeitsstörung . . . . .	573
12.3.1	Affektstörungen (depressive Stimmung und Angst) . . . . .	574
12.3.2	Störungen der Impulskontrolle, Reizbarkeit, Aggressivität und Selbstverletzung . . . . .	577
12.3.3	Kognitive Symptome und Wahrnehmungsverzerrungen . . . . .	580
12.3.4	Verhaltensstörungen bei Intelligenzminderung . . . . .	580
12.3.5	Spezifische Impulskontrollstörungen . . . . .	581
<b>13</b>	<b>Pharmakotherapie psychiatrischer Notfallsituationen</b> . . . . .	<b>583</b>
13.1	Übersicht und allgemeine Gesichtspunkte . . . . .	583
13.2	Psychomotorische Erregungszustände . . . . .	588
13.3	Delirante Syndrome . . . . .	589
13.4	Störungen des Bewusstseins . . . . .	591
13.4.1	Quantitative Bewusstseinsstörungen . . . . .	591
13.4.2	Qualitative Bewusstseinsstörungen . . . . .	592
13.5	Stuporöse Zustände . . . . .	593
13.6	Suizidalität . . . . .	595
13.6.1	Umgang mit suizidalen Patienten . . . . .	596
13.6.2	Suizidprävention . . . . .	598
13.7	Psychopharmaka als Ursache psychiatrischer Akutsituationen . . . . .	598
13.7.1	Allgemeine Störungen . . . . .	598
13.7.2	Spezielle Störungen . . . . .	598
13.8	Arzneimittelinduzierte psychiatrische Akutsituationen durch andere Pharmaka . . . . .	601
<b>14</b>	<b>Psychopharmaka im Alter und bei internistischen Erkrankungen</b> . . . . .	<b>609</b>
14.1	Psychopharmaka im Alter . . . . .	609
14.2	Psychopharmaka bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen . . . . .	612
14.2.1	Allgemeine Gesichtspunkte . . . . .	612
14.2.2	Antidepressiva . . . . .	612
14.2.3	Stimmungsstabilisierer . . . . .	615
14.2.4	Antipsychotika . . . . .	615
14.2.5	Benzodiazepine und Non-Benzodiazepine . . . . .	617
14.2.6	Antidementiva . . . . .	617
14.2.7	Andere Pharmaka/Psychopharmaka . . . . .	618
14.3	Psychopharmaka bei Lebererkrankungen . . . . .	619
14.3.1	Allgemeine Gesichtspunkte . . . . .	619



14.3.2	Antidepressiva . . . . .	620
14.3.3	Stimmungsstabilisierer . . . . .	623
14.3.4	Antipsychotika . . . . .	623
14.3.5	Benzodiazepine und Non-Benzodiazepine . . . . .	625
14.3.6	Antidementiva . . . . .	625
14.3.7	Andere Pharmaka/Psychopharmaka . . . . .	626
14.4	Psychopharmaka bei Nierenerkrankungen . . . . .	627
14.4.1	Allgemeine Gesichtspunkte . . . . .	627
14.4.2	Antidepressiva . . . . .	629
14.4.3	Stimmungsstabilisierer . . . . .	630
14.4.4	Antipsychotika . . . . .	631
14.4.5	Benzodiazepine und Non-Benzodiazepine . . . . .	632
14.4.6	Antidementiva . . . . .	633
14.4.7	Andere Pharmaka/Psychopharmaka . . . . .	633
14.5	Psychopharmaka bei Diabetes mellitus . . . . .	635
<b>15</b>	<b>Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit . . . . .</b>	<b>639</b>
15.1	Übersicht . . . . .	639
15.2	Antidepressiva . . . . .	640
15.2.1	Trizyklische Antidepressiva . . . . .	640
15.2.2	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer . . . . .	641
15.2.3	Monoaminoxidasehemmer . . . . .	643
15.2.4	Andere Antidepressiva . . . . .	643
15.3	Lithium . . . . .	645
15.4	Antikonvulsiva . . . . .	646
15.5	Antipsychotika . . . . .	647
15.6	Anxiolytika . . . . .	649
15.6.1	Benzodiazepine und Non-Benzodiazepinhypnotika . . . . .	649
15.6.2	Andere Anxiolytika . . . . .	650
15.7	Sucht- und Substitutionsmittel . . . . .	650
15.8	Andere Psychopharmaka . . . . .	653
15.9	Elektrokrampfbehandlung und Schwangerschaft . . . . .	653
<b>16</b>	<b>Psychopharmaka und Fahrtüchtigkeit . . . . .</b>	<b>655</b>
<b>17</b>	<b>Pharmakokinetik und Arzneimittelinteraktionen . . . . .</b>	<b>659</b>
<b>18</b>	<b>Intoxikationen . . . . .</b>	<b>669</b>
18.1	Allgemeine Gesichtspunkte . . . . .	669
18.2	Symptomatik und Therapie spezieller Intoxikationen mit Psychopharmaka und Drogen . . . . .	670
	<b>Sachverzeichnis . . . . .</b>	<b>691</b>

# Abkürzungsverzeichnis

AAP	atypisches Antipsychotikum
ACE	Angiotensin-converting-Enzym
ACh	Acetylcholin
AChE-I	Acetylcholinesterasehemmer
ACTH	Adrenokortikotropin
AD	Alzheimer-Demenz
ADAS-cog	<i>Cognitive Section of the Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>
ADH	antidiuretisches Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen
ADME	Absorption-Distribution-Metabolismus-Exkretion
AESB	Alkoholentzugssymptombogen
Amp.	Ampulle(n)
AN	Anorexia nervosa
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Präkursor-Protein
ARDS	<i>adult respiratory distress syndrome</i>
ASP	alkoholismusspezifische Psychotherapie
BB	Blutbild
BES	Binge-Eating-Störung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BLIPS	<i>brief limited intermittent psychotic symptoms</i>
BMI	Body-Mass-Index
BN	Bulimia nervosa
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
BPSD	<i>behavioral and psychological symptoms in dementia</i>
BtMVV	Betäubungsmittelverschreibungsverordnung
BZD	Benzodiazepin
CADASIL	<i>cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy</i>
CBASP	<i>cognitive behavioral analysis system of psychotherapy</i>
CCK	Cholezystokinin
CDLB	<i>Consortium on Dementia with Lewy-Bodies</i>
CERAD	<i>Consortium for the Establishment and Registry of Alzheimer's Disease</i>
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CK	Kreatinphosphokinase
COMT	Katecholamin-O-Methyltransferase
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i>
CPZ	Chlorpromazin

CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon
CYP	Cytochrom P450
D <sub>1</sub>	Dopaminrezeptor Typ 1
DA	Dopamin
DAR	Disulfiram-Alkohol-Reaktion
DAT	Dopamintransporter
DBT	dialektisch-behaviorale Therapie
DD	Differenzialdiagnose
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DLK	Demenz mit Lewy-Körperchen
Drg.	Dragée(s)
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (IV. Revision)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKB	Elektrokrampfbehandlung
EMDR	<i>eye movement desensitization and processing</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EM	<i>extensive metabolizer</i>
EMG	Elektromyogramm
EPS	extrapyramidalmotorische Störungen
ERP	<i>exposure with response prevention</i>
FTD	frontotemporale Demenz
GABA	γ-Aminobuttersäure
GAS	generalisierte Angststörung
GH	Wachstumshormon ( <i>growth hormone</i> )
GHRH	Growth-hormone-Releasing-Hormon
GSK	Glykogensynthase-Kinase
H <sub>1</sub>	Histaminrezeptor Typ 1
HEE	<i>high expressed emotions</i>
HPA-System	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System
HSDD	<i>hypoactive sexual desire disorder</i>
5-HT	Serotonin (5-Hydroxy-Tryptamin)
HWZ	Halbwertszeit
ICD-10	Internationale Klassifikation Psychischer Störungen (10. Revision)
IPT	interpersonelle Psychotherapie
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
LOLA	L-Ornithin-L-Aspartat
LSA	Lysergsäurediethylamid
mACH	muskarinischer Acetylcholinrezeptor
MAOH	Monoaminoxidasehemmer
MCH	melanozytenkonzentrierendes Hormon
MCI	leichte kognitive Störung ( <i>mild cognitive impairment</i> )
MDA	3,4-Methylendioxyamphetamin (»Eve«)
MDMA	3,4-Methylendioxymetamphetamin (»Ecstasy«)
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie

NA	Noradrenalin
NAION	nichtarterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie
NDRI	Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NINCDS-	<i>National Institute of Neurological and Communicative</i>
AD/DRDA	<i>Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Associated</i>
NINDS-	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke/</i>
AIREN	<i>Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences</i>
NK	Neurokinin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
NPY	Neuropeptid Y
NSAID	nichtsteroidale Antiphlogistika
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OROS	<i>osmotic controlled release delivery system</i>
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
PCP	Phencyclidin
PDD	Demenz bei Parkinson-Syndrom
PDE-5	Phosphodiesterase Typ 5
PET	Positronenemissionstomographie
PIP2	Phosphatidylinositoldiphosphat
PLMD	<i>periodic limb movements disorder</i>
PM	<i>poor metabolizer</i>
PMDS	prämenstruell-dysphorisches Syndrom
PRL	Prolaktin
PSD	Post-stroke-Depression
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
REM	<i>rapid eye movement</i>
ROT	Realitätsorientierungstherapie
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
RLS	Restless-legs-Syndrom
SAD	saisonal abhängige affektive Störung
SET	Selbst-Erhaltungs-Therapie
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SKAT	Schwellkörperautoinjektionstherapie
SODAS	<i>spheroidal oral drug absorption system</i>
SPECT	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>
SNRI	selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer
SRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer
SSNRI	selektiver Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer
SSRI	selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer
SSW	Schwangerschaftswoche
Susp.	Suspension

$t_{1/2}$	β-Eliminationshalbwertszeit (bzw. Freisetzungshalbwertszeit bei Depotpräparaten)
TDM	therapeutisches Drug-Monitoring
TFP	<i>transference-focussed psychotherapy</i>
THC	Tetrahydrocannabinol
$T_{max}$	Zeit bis zum maximalen Plasmaspiegel
TSF	Training sozialer Fertigkeiten
TZA	trizyklisches Antidepressivum
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
UM	<i>ultrarapid metabolizer</i>
VD	vaskuläre Demenz
VNS	Vagusnervstimulation
VT	Verhaltenstherapie
ZNS	Zentralnervensystem

# Antidepressiva

## 1.1 Übersicht

---

Antidepressiva 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, sodass der Begriff »Antidepressiva« nur einen Teilaspekt 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. *Duloxetin*, *Venlafaxin*, *Reboxetin*, *Bupropion* oder selektive Serotonin(5-HT)-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).

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

### Einteilung der Antidepressiva nach primärem Angriffspunkt im ZNS

■ Tab. 1.1

#### Nichtselektive Monoaminwiederaufnahmehemmer

- *Amitriptylin*, *Amitriptylinoxid*, *Doxepin*, *Imipramin*: TZA mit Noradrenalin(NA)- und 5-HT-wiederaufnahmehemmung zusammen mit Neurorezeptorwirkungen.

- *Clomipramin*: TZA, überwiegende 5-HT-Wiederaufnahmehemmung, Metabolit *Norclomipramin* bevorzugter NA-Wiederaufnahmehemmer zusammen mit Neurorezeptorwirkungen.
- *Nortriptylin*, *Desipramin*: TZA mit überwiegender NA-Wiederaufnahmehemmung zusammen mit Neurorezeptorwirkungen.

### Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)

- *Citalopram*, *Escitalopram*, *Fluoxetin*, *Fluvoxamin*, *Paroxetin*, *Sertralin*; *Escitalopram*, SSRI mit höchster Selektivität.

### Überwiegende oder selektive NA-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

- *Reboxetin*: selektiver NA-Wiederaufnahmehemmer.
- *Maprotilin*: tetrazyklisches Antidepressivum mit überwiegender NA-Wiederaufnahmehemmung.
- *Mianserin*: NA-Wiederaufnahmehemmer mit zusätzlich Histamin- $H_1$ -, 5-HT $_2$ - und  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -antagonistischen Effekten.

### Kombinierte 5-HT- und NA-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

- *Venlafaxin*: selektiver 5-HT und (in hohen Dosen) NA-Wiederaufnahmehemmer.
- *Milnacipran* und *Duloxetin*.

### Kombinierte selektive NA- und Dopamin(DA)-Wiederaufnahmehemmer (NDRI)

- *Bupropion*

### Noradrenerg/spezifisch serotonerges Antidepressivum mit $\alpha_2$ -Adrenozeptor-antagonistischer Wirkung (NaSSA)

- *Mirtazapin*: Verstärkung der serotonergen und noradrenergen Neurotransmission bei weitgehend fehlender Monoaminwiederaufnahmehemmung; durch antagonistische Eigenschaften an 5-HT $_2$ - und 5-HT $_3$ -Rezeptoren werden antidepressive Effekte wahrscheinlich über indirekte 5-HT $_1$ -Rezeptorstimulation vermittelt,  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-antagonistische Wirkung.

### Monaminoxidase-Hemmer (MAOH)

- *Moclobemid*: reversibler selektiver Hemmer der MAO-A.
- *Tranylcypromin*: irreversibler nichtselektiver MAOH (beeinflusst werden 5-HT und NA über die MAO-A, DA über die MAO-B).

### Andere Wirkprinzipien

- **Trimipramin:** TZA, antagonistische Eigenschaften an Histamin-, Acetylcholin-, 5-HT<sub>2</sub>-, DA- und  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptoren; fehlende Monoaminwiederaufnahmehemmung.
- **Trazodon:** schwache 5-HT-Wiederaufnahmehemmung; antagonistisch an 5-HT<sub>2</sub>- und  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptoren.
- **Agomelatin:** Melatoninrezeptoragonist (MT<sub>1</sub> und MT<sub>2</sub>) mit durch Antagonismus an 5-HT<sub>2c</sub>-Rezeptoren vermittelter Verstärkung der dopaminergen und noradrenergen Neurotransmission bei fehlender Monoaminwiederaufnahmehemmung.
- **Phytopharmaka:** Wirkmechanismus von *Hypericum-Extrakten* beruht nach bisherigen Untersuchungen auf einer Wiederaufnahmehemmung von 5-HT, NA, DA, GABA und Glutamat (*Hyperforin*) und gleichzeitiger Steigerung der Sekretion von GABA, Aspartat und Glutamat, wobei der Hauptmechanismus in einer Modulation von Ionenkanälen besteht; entspricht damit keinem der bislang bekannten Präparate.

## 1.2 Wirkmechanismen

---

Auch wenn sich auf dem Boden zahlreicher pathophysiologischer Erkenntnisse mehrere Erklärungsmodelle der Entstehung depressiver Störungen herausgebildet haben, sind die neurobiologischen Ursachen bislang nicht hinreichend geklärt. **Theorien der Pathogenese depressiver Störungen** umfassen eine **Dysfunktion verschiedener zentralnervöser Neuromodulatoren** (noradrenerges, serotonerges und dopaminerges System; glutamaterges System und proinflammatorische Zytokine; GABAerges System und neuroaktive Steroide; Tachykininsystem), eine **Veränderung neuroendokriner Systeme** (Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System; Wachstumshormon(GH)-Sekretion; gonadale Steroide; Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HPA)-System) sowie einen **Mangel an neurotrophen Faktoren** (Neurotrophinhypothese der Depression).

Die meisten heute gebräuchlichen Antidepressiva folgen dem aus der sog. Monoaminmangelhypothese der Depression abgeleiteten Wirkmechanismus und bewirken durch Hemmung der Wiederaufnahme am jeweiligen Transportermolekül, durch Hemmung des abbauenden Enzyms (MAOH) oder indirekt (z. B. *Mirtazapin*) eine **Verstärkung der serotonergen, noradrenergen und/oder dopaminergen Neurotransmission**. Aufgrund u. a. auch der zusätzlichen Beeinflussung anderer Neurotransmittersysteme (z. B. acetylcholinerg oder histaminerg Systeme) ergeben sich trotz dieses gemeinsamen Wirkansatzes mit grundsätzlicher Ähnlichkeit der klinischen Wirkprofile substanzspezifische Eigenschaften.



Der **eigentliche Wirkmechanismus** von Antidepressiva ist noch unbekannt; für die antidepressive Wirkung werden vielfältige Prozesse angenommen, die den durch eine Beeinflussung verschiedener Neurotransmittersysteme entstehenden Effekten auf Rezeptorebene nachgeschaltet sind. So führt die indirekte oder direkte Stimulation der Rezeptorsysteme auf der Ebene der intrazellulären Second-messenger-Systeme und der nachgeschalteten Genexpression zu einer Fülle von adaptativen Vorgängen, die man mit der antidepressiven Wirkung unter Berücksichtigung verschiedener möglicher neurobiologischer Modelle depressiver Störungen in Zusammenhang bringt. Entsprechend wird anhand eines solchen komplexen, durch Antidepressiva angestoßenen neurobiologischen Geschehens das noch immer weitestgehend unverstandene Phänomen der Wirklatenz der bislang verfügbaren Antidepressiva erklärt.

Derzeit werden auch im Hinblick auf die Entwicklung neuer antidepressiver Wirkansätze (s. unten) u. a. die Ursachen und Folgen einer gesteigerten Aktivität des HPA-Systems, die Rolle von Neuropeptiden sowie die Bedeutung von Neurotrophinen und der adulten Neuroneogenese in der Entstehung depressiver Episoden und ihrer therapeutischen Beeinflussung untersucht. Andere wichtige sekundäre Wirkprinzipien der Antidepressiva beziehen sich auf eine prä- und postsynaptische glutamaterge Beeinflussung, auf die Synthese des Proteins p11, das die 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptordichte erhöht, und auf die Acetylierung von Histonen. Ein weiterer Schwerpunkt der Forschung zur Depressionsentstehung und zu antidepressiven Wirkmechanismen liegt in genetischen Polymorphismen und epigenetischen Modifikationen, so in der Untersuchung von Polymorphismen von Genen, deren Produkte monoaminerge Funktionen ausüben (Serotonintransportergen, Gen für die Katecholamin-O-Methyltransferase COMT, Gen für die MAO-A), und der Untersuchung der Bedeutung von Varianten im Gen für den purinergen P2X7-Rezeptor.

## Neue pharmakologische Ansätze

- **Kortikotropin-Releasing-Hormon(CRH)-Rezeptor-1-Antagonisten** sind ein wichtiger neuer Ansatz. Die Strategie leitet sich aus der Vielzahl von empirischen Befunden ab, die eine Hyperaktivität des HPA-Systems, das u. a. die Ausschüttung des Stresshormons Kortisol reguliert, bei depressiven Störungen annimmt (Kortikosteroidrezeptorhypothese der Depression). Es findet sich während der depressiven Episode häufig eine Hypersekretion von CRH, die sich nach klinischer Besserung wieder zurückbildet. Auch der Einsatz von **Kortisolsynthesehemmern** (*Metyrapon*) sowie von **Glukokortikoidrezeptor(GR)-Antagonisten** (*Mifepristone*) liegt theoretisch hierin begründet. Derzeit sind diese Ansätze klinisch nicht etabliert.

### 1.3 Allgemeine Therapieprinzipien

- Im Hinblick auf Befunde, die auf eine Bedeutung des Tachykininsystems bei Depressionen hindeuten, werden **NK<sub>1</sub>(Substanz-P)-** und **NK<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten** auf ihre antidepressive Wirkung hin untersucht. Die Ergebnisse sind bisher nicht eindeutig; im Gegensatz zu präklinischen Studien ergaben mehrere kontrollierte klinische Studien zur Wirkung des NK<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten *Aprepitant* ein negatives Ergebnis.
- *Dehydroepiandrosteron (DHEA)* ist ein neuroaktives Steroid mit antagonistischer Wirkung am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor und antiglukokortikoidem Effekt. In kleinen offenen Studien wird *DHEA* antidepressive Eigenschaft zugeschrieben; es ist als »Anti-Aging-Substanz«, allerdings ohne nachgewiesene Wirksamkeit, beliebt.
- Auf dem Boden von Hinweisen auf eine Dysfunktion des glutamatergen Systems bei Depressionen (glutamaterge Hypothese der Depression) werden auch antidepressive Eigenschaften von Modulatoren der glutamatergen Neurotransmission diskutiert. So fanden sich in zwei kontrollierten Studien nach i.v.-Gabe des NMDA-Antagonisten *Ketamin* (0,5 mg/kg) bereits innerhalb von Stunden deutliche, wenngleich nur vorübergehende Besserungen depressiver Syndrome. Eine Studie zu *Memantine* erbrachte jedoch im Gegensatz dazu ein negatives Ergebnis. Auf eine positive Wirkung von *D-Cycloserin* in höheren Dosen, *Riluzol* oder *Amantadin* gibt es Hinweise.
- Es gibt auf der Basis eines gestörten Metabolismus der Homocysteinsäure die Hypothese, dass *Folsäure* (800 µg) und *Vitamin B<sub>12</sub>* eine antidepressive Wirkung haben sollen; beide sind an der Bildung von S-Adenosylmethionin (SAM) beteiligt.
- Auf dem Boden von theoretischen Erwägungen, epidemiologischen Daten und klinischen Studien wird *Omega-3-Fettsäuren* eine antidepressive Wirkung zugesprochen; klinische Studien zeigten hinsichtlich einer Gabe von *Omega-3-Fettsäuren* als Augmentation positive Ergebnisse.
- Andere experimentelle Substanzen, die sich in präklinischer Entwicklung in antidepressiver Indikation befinden, sind Vasopressinantagonisten, Neuropeptid-Y-Antagonisten, MCH-1-Rezeptorantagonisten, Ampakine, Phosphodiesterase-4-Inhibitoren (z. B. *Rolipram*) und Glykogen-Synthase-Kinase-3(GSK-3)-Inhibitoren.

### 1.3 Allgemeine Therapieprinzipien

---

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

**Tab. 1.1.** Übersicht der pharmakologischen Angriffspunkte von Antidepressiva

	5-HT <sub>1</sub>	NA-I	DA-I	MAOH	mACH	H <sub>1</sub>	5-HT <sub>2</sub>	DA	α <sub>1</sub>	α <sub>2</sub>
<i>Agomelatin</i>	0	0	0	0	0	0	++	0	0	0
<i>Amitriptylin</i>	++	++	+/-	0	++	+++	++	+/-	+++	0
<i>Amitriptylinoxid</i>	++	++	+/-	0	++	++	++	0	++	0
<i>Bupropion</i>	+/-	+	++	0	+/-	+	+/-	0	+	+/-
<i>Citalopram</i>	+++	+/-	0	0	0	+/-	0	0	+/-	0
<i>Clomipramin</i>	+++	++	+/-	0	++	+	+	+/-	++	0
<i>Desipramin</i>	+	+++	+/-	0	+	+/-	+	+/-	+	0
<i>Doxepin</i>	+	++	+/-	0	+	+++	++	0	+++	0
<i>Duloxetin</i>	+++	++	+	0	+/-	+/-	0	+	+/-	0
<i>Escitalopram</i>	+++	+/-	0	0	0	+/-	0	0	+/-	0
<i>Fluoxetin</i>	+++	+/-	+/-	0	+/-	+/-	0	+/-	+/-	0
<i>Fluvoxamin</i>	+++	+/-	0	0	0	0	0	+/-	+/-	0
<i>Hypericum</i>	++	+	+	0	0	0	?	0	0	0
<i>Imipramin</i>	++	++	+/-	0	+	+/-	+	0	+	0
<i>Maprotilin</i>	0	++	+/-	0	++	+++	+	0	+	0
<i>Milnacipran</i>	++	++	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Mirtazapin</i>	+/-	0	0	0	+/-	+++	++	0	+	++

Tab. 1.1. (Fortsetzung)

	5-HT <sub>1</sub>	NA-I	DA-I	MAOH	mACh	H <sub>1</sub>	5-HT <sub>2</sub>	DA	α <sub>1</sub>	α <sub>2</sub>
Moclobemid	0	0	0	++	0	0	0	0	0	0
Nortriptylin	+	+++	+/-	0	+	+	+	0	+	0
Paroxetin	+++	+/-	+/-	0	+	0	0	+	+/-	0
Reboxetin	0	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
Sertralin	+++	+/-	+	0	+/-	0	0	+	0	0
Tranylcypromin	0	+	0	+++	0	0	0	0	0	0
Trimipramin	0	0	+/-	0	++	+++	+	+	+++	0
Venlafaxin	+++	+	+/-	0	0	0	0	+/-	0	0

5-HT<sub>1</sub>/5-HT<sub>2</sub>-Wiederaufnahmehemmung, NA-I/NA-Wiederaufnahmehemmung, DA-I/DA-Wiederaufnahmehemmung, MAOH Monoaminoxidasehemmung, mACh Antagonismus an muskarinischen Acetylcholinrezeptoren, H<sub>1</sub> Antagonismus an Histaminrezeptoren (Typ 1), 5-HT<sub>2</sub> Antagonismus an 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren, DA Antagonismus an DA-Rezeptoren, α<sub>1</sub> Antagonismus an α<sub>1</sub>-Adrenozeptoren, α<sub>2</sub> Antagonismus an α<sub>2</sub>-Adrenozeptoren  
 +++ sehr stark, ++ stark, + schwach, +/- sehr schwach, 0 nicht wirksam

Es sind nur die Antidepressiva gelistet, die auch ausführlich im Präparatenteil beschrieben werden.

Agomelatin: selektiver Agonismus am Melatoninrezeptor, Antagonismus an 5-HT<sub>2c</sub>-Rezeptoren

- 1
  - Grundsätzlich soll die Verordnung von Antidepressiva im Rahmen eines **Gesamtbehandlungsplans** erfolgen, der neben der medikamentösen Behandlung auch psycho- und soziotherapeutische sowie psychoedukative Maßnahmen umfasst (► 1.5). Therapieziel ist die volle Remission.
  - Die Therapie sollte von Beginn an bei Berücksichtigung der Schwere und Art der aktuellen Symptomatik unter **Vermittlung eines Krankheits- und Behandlungskonzepts** mit dem Patienten besprochen werden:
    - Therapiemotivation,
    - Vermittlung eines Krankheitskonzepts,
    - Förderung und Festigung der Compliance.
  - Die Behandlung depressiver Störungen mit Antidepressiva umfasst eine **Akut-** und eine **Erhaltungstherapie**, ggf. auch eine **Rezidivprophylaxe** (► 1.11).
  - Bei der Behandlung mit Antidepressiva ist damit zu rechnen, dass sich die **maximale Wirkung erst im Verlauf von mehreren Wochen oder Monaten** entwickelt. 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 Antidepressiva besteht kein Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung. Dieser häufig vom Patienten geäußerten Befürchtung sollte der Arzt zur Compliance-Sicherung entgegenreten.
  - Die **Auswahl des Antidepressivums** erfolgt besonders nach:
    - dem früheren Ansprechen und der Patientenpräferenz,
    - dem Nebenwirkungsprofil,
    - dem Zielsyndrom.
  - Prinzipiell ist zur besseren Steuerbarkeit eine **Monotherapie** mit einem Antidepressivum anzustreben. **Kombinationsbehandlungen** werden nach ungenügender Response favorisiert. Sie sollten mit einem klaren Rationale erfolgen, da sie ein erhöhtes Risiko von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen beinhalten (► Kap. 17).
  - Eine Behandlung sollte bei mittelschweren oder schweren depressiven Episoden möglichst **frühzeitig** beginnen. Je schwerer die Depression ist, desto mehr kann von der Behandlung profitiert werden. Bei akuter Suizidalität muss sofort ein Antidepressivum und ggf. begleitend ein Benzodiazepin gegeben werden (► 1.6)
  - Eine zuverlässige Vorhersage eines individuellen Therapieerfolgs bei einem bestimmten Antidepressivum ist auch heute noch nicht möglich.
  - Bei **Non-Compliance** sollte ein Gespräch mit dem Patienten über dessen Gründe für die Nichteinnahme erfolgen; dabei sollte erneut über die Nutzen-Risiko-Abwägung informiert werden sowie ggf. ein Umsetz-

## 1.4 Indikationen

versuch auf ein Antidepressivum mit günstigerem Nebenwirkungsprofil erfolgen.

- Bei der Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe sind folgende **Nebenwirkungen** für die Entwicklung von Non-Compliance **von besonderer Bedeutung**:
  - sexuelle Funktionsstörungen,
  - Gewichtszunahme,
  - Sedierung.
- Da die **Plazeboansprechraten** in den letzten Jahrzehnten bei Depression aus verschiedenen Gründen deutlich zugenommen haben, beträgt der Plazebo-Antidepressivum-Unterschied gegenwärtig nicht mehr als 15%.

## 1.4 Indikationen

---

Antidepressiva sind nosologieübergreifend wirksam. Es ist in den letzten Jahren eine stetige Ausweitung des Indikationsgebiets zu beobachten.

### 1.4.1 Depressive Störungen

---

Die Vielfalt von Symptommustern, die bei depressiven Störungen auftreten können, führte zu Unterteilungen, die jeweils deskriptiv bestimmte Aspekte des depressiven Syndroms hervorheben, z. B. den Längsschnitt (unipolar-bipolar, Dysthymie, *recurrent brief depression*, Rapid Cycling), die aktuelle klinische Symptomatik (gehemmt, ängstlich-agitiert, atypisch, melancholischer Subtyp), den Schweregrad (leichte, mittelschwere, schwere depressive Episode, mit oder ohne psychotische Merkmale, *major depression*, *minor depression*) oder das Auftreten im Rahmen anderer Störungen (bei Schizophrenien, Alkoholabhängigkeit, Demenz).

Hinzu kommt eine immer größer werdende Gruppe von Patienten mit depressiven Störungen und psychiatrischen und nichtpsychiatrischen **Komorbiditäten**. Diese Patienten werden aus klinischen Studien ausgeschlossen, sind aber im klinischen Alltag häufig anzutreffen und können auf Antidepressiva gut ansprechen. Gesichert ist heute, dass eine depressive Symptomatik im Rahmen einer komorbiden Persönlichkeitsstörung oftmals schlechter auf eine antidepressive Therapie anspricht (allerdings nur bei prä-morbider Persönlichkeitsstörung).

### Depressive Episode als einzelne Episode oder im Rahmen einer rezidivierend depressiven Störung (unipolare Depression)

**Unterschiede im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von Antidepressiva bei der depressiven Episode:** Die vielen Studien der letzten Jahre ermöglichen es, Vor- und Nachteile im Wirk- und Nebenwirkungsprofil einzelner Sub-