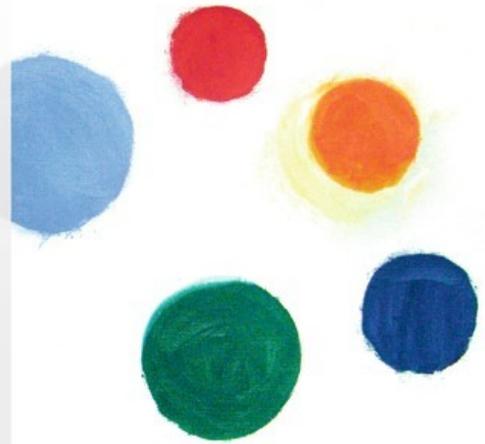


Benkert
Hautzinger
Graf-Morgenstern



Psychopharma- kologischer Leitfaden für Psychologen & Psychotherapeuten

2. Auflage

P. Heiser und E. Schulz
für Kinder- und
Jugendpsychiatrie
und -psychotherapie

C. Hiemke für
Arzneimittelinformation
und -interaktion

 Springer

Psychopharmakologischer Leitfaden für Psychologen und Psychotherapeuten

Otto Benkert
Martin Hautzinger
Mechthild Graf-Morgenstern

Psychopharmako- logischer Leitfaden für Psychologen und Psychotherapeuten

2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage 2012

Unter Mitarbeit von:

P. Heiser und E. Schulz

für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
und

C. Hiemke

für Arzneimittelinformation und -interaktion

Mit Checkfragen und Antworten für Studierende

Prof. Dr. med. Otto Benkert
ehemals Universitätsklinikum Mainz
otto.benkert@t-online.de

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Hiemke
Universitätsklinikum Mainz

Prof. Dr. Dipl.-Psych. Martin Hautzinger
Universität Tübingen

Prof. Dr. med. Philip Heiser
Südharz Klinikum Nordhausen/ Universitätsklinikum
Freiburg

Dr. med. Dipl.-Psych. Mechthild Graf-Morgenstern
Universitätsklinikum Mainz

Prof. Dr. med. Eberhard Schulz
Universitätsklinikum Freiburg

ISBN-13 978-3-642-29877-6
DOI 10.1007/978-3-642-29878-3

ISBN 978-3-642-29878-3 (eBook)

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

SpringerMedizin

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008, 2012

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.

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.

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

Planung: Renate Scheddin, Heidelberg

Projektmanagement: Renate Schulz, Heidelberg

Lektorat: Karin Dembowsky, München

Projektkoordination: Heidemarie Wolter, Heidelberg

Umschlaggestaltung: deblik Berlin deblik

Fotonachweis Umschlag: Coverbild: © Jerry Zeniuk, ohne Titel (No. 298), 2008, Öl/Leinwand, 160x160 cm, Ausschnitt

Herstellung: Crest Premedia Solutions (P) Ltd., Pune, India

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media.
www.springer.com

Vorwort

Dieser Leitfaden ist aus der Idee heraus entstanden, Psychologen und Psychotherapeuten einen kompakten und aktuellen Überblick über das psychopharmakologische Wissen anzubieten. Der Leitfaden liegt jetzt in der überarbeiteten 2. Auflage vor.

Da ein Ziel darin lag, die Prüfungsvorbereitung für den psychologischen Psychotherapeuten zu optimieren, wurden drei wesentliche Änderungen vorgenommen:

1. Der Wissensstoff wurde kompakter dargestellt und die wichtigsten Informationen wurden in speziellen Boxen zusammengefasst.
2. Medizinische und pharmakologische Inhalte wurden deutlich reduziert.
3. Auf Literaturzitate wurde weitgehend verzichtet.

Darüber hinaus wurde der jeweilige Abschnitt »Pharmakotherapie und Psychotherapie« für die wichtigen klinischen Störungen ausgebaut. Die Aussagen zur jeweiligen Kombinationstherapie dieser beiden Behandlungsformen wurden mit aktuellen Literaturangaben belegt, damit der Leser das abschließende »Fazit« nachvollziehen kann.

Die Darstellung des psychopharmakologischen klinischen Wissens geht mit dem Wunsch der Autoren einher, immer auch die Bedeutung einer Psychotherapie oder einer Kombinationstherapie herauszustellen. Diese Strategie nimmt im Leitfaden einen breiten Raum ein. Soweit Studien zu diesem Thema in den klinischen Alltag Einlass gefunden haben, werden sie zitiert und entsprechend ihrer Wichtigkeit auch diskutiert.

Basis unserer Empfehlungen ist die wissenschaftliche Literatur und die klinische Erfahrung, nicht aber allein die Zulassung eines Präparats oder die Zulassung einer Psychotherapiemethode.

Ohne Psychopharmaka ist eine optimale Therapie bei den meisten psychischen Erkrankungen nicht mehr vorstellbar, genauso wie eine Behandlung ohne Psychotherapie in der Psychiatrie heute nicht mehr zeitgemäß ist (► Kap. 4). Über den Synergie-Effekt beider Therapieformen ist sich die Fachwelt weitgehend einig. Für jedes Krankheitsbild werden jeweils die durch Studien belegbaren besten Möglichkeiten für die Pharmakotherapie, die Psychotherapie oder die Kombination beider beschrieben.

Dieses Wissen übersichtlich darzustellen, ist den Autoren deswegen so wichtig, weil die Ergebnisse aus Studien für viele Therapien keineswegs eindeutig das Pro oder Kontra einer Methode belegen. So ist etwa das psychotherapeutische Vorgehen bei chronisch depressiven Störungen noch nicht befriedigend evaluiert, ebenso wenig wie die immer neuen Therapieversuche mit weiteren Antidepressiva bei therapieresistenten Depression empirisch abgesichert sind.

Sehr ausführlich werden die angebotenen Therapiemöglichkeiten bewertet. Bewährte Therapien werden bewusst empfohlen, von anderen wird abgeraten.

Das Besondere an diesem Leitfaden ist sein Ordnungsprinzip, das dem Leser zwei verschiedene Einstiege in die psychiatrische Pharmakotherapie erlaubt: entweder über die

Psychopharmakagruppen mit deren Wirkungsweisen und möglicher Indikation bei den entsprechenden Diagnosen (► Kap. 5–13) oder über die Krankheitsbilder entsprechend den ICD-10-Diagnosen (► Kap. 14–31). Beide Teile ergänzen sich, Überschneidungen betonen in einigen Teilen die klinische Bedeutung.

Der Kern des psychopharmakologischen Wissens wird in Checkfragen und -antworten für den (Kinder- und Jugend-)Psychotherapeuten und Psychologen zusammengefasst. Ihm wird auch in den Eingangsartikeln (► Kap. 1–4, Sektion »Grundlagen«) ein Überblick über das in der Prüfungsordnung für psychologische Psychotherapeuten geforderte Grundlagenwissen über Arzneimittel und den Umgang mit Arzneimitteln bei psychisch kranken Patienten angeboten. In der jeweiligen Sektion »Präparate« (► Kap. 5–13) werden die einzelnen Psychopharmakagruppen wirkstoffspezifisch besprochen. In ► Kap. 14–31 (Sektion »Krankheitsbilder«) wird die Pharmakopsychiatrie von den Diagnosen geleitet und ist ab dann störungsspezifisch. Der Leitfaden schließt mit speziellen Kapiteln zur Pharmakopsychiatrie (► Kap. 32–34, Sektion »Spezielle Aspekte der Psychopharmakotherapie«).

Jedes Kapitel endet mit einem Abschnitt aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie. So kann schnell erkannt werden, wo mögliche Unterschiede im therapeutischen Vorgehen bestehen. Störungen, die nur im Kindes- oder Jugendalter auftreten, werden in einem ergänzenden Kapitel beschrieben (► Kap. 31).

Die Kapitel sind unterschiedlich lang. Ausführlicher werden jene psychischen Krankheiten und deren Therapien beschrieben, mit denen es Psychotherapeuten bzw. Psychologen auch am häufigsten zu tun haben, z. B. die depressiven Störungen oder die Angststörungen.

Durch diesen Leitfaden erhoffen sich die Autoren über die Anwendung des aktuellen Wissens hinaus auch einen Beitrag zur noch besseren Kommunikation zwischen psychologischen und ärztlichen Psychotherapeuten, Psychologen und Psychopharmakologen. Das würde dem Ziel dieses Leitfadens näherkommen, psychisch kranken Patienten die optimale Therapie anzubieten, damit die bestmögliche Lebensqualität erreicht wird.

Dieser Leitfaden geht in Teilen immer wieder auf Texte und Tabellen des *Kompendiums der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, 8. Auflage, zurück. Somit sei auch an dieser Stelle den Koautoren dieses Kompendiums für ihre Mitarbeit gedankt: C. Fehr, G. Gründer, H. Himmerich, C. Lange-Asschenfeldt, M.J. Müller, M. Paulzen, F. Regen und A. Steiger. Durch die grundlegenden Artikel von C. Hiemke (► Kap. 1–3) und die Beiträge zur Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie von P. Heiser und E. Schulz kann das Spektrum der psychiatrischen Pharmakotherapie deutlich erweitert werden.

Otto Benkert

Martin Hautzinger

Mechthild Graf-Morgenstern

Mainz und Tübingen, im Frühjahr 2012

Inhaltsverzeichnis

I Grundlagen

1	Pharmakologische Grundlagen	3
1.1	Pharmaka	4
1.2	Pharmakologisch wirksame Stoffe	4
1.3	Wirkstoffentwicklung	5
1.4	Arzneimittelwirkung	6
1.4.1	Dosis-Wirkungs-Beziehung	6
1.4.2	Therapeutische Breite	6
1.4.3	Toleranzbildung	7
1.5	Therapeutischer Einsatz von Pharmaka	7
1.5.1	Akuttherapie	7
1.5.2	Erhaltungstherapie und Langzeittherapie/Rezidivprophylaxe	8
1.6	Checkliste	9
	Literatur	9
2	Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Interaktionen	11
2.1	Pharmakokinetik und -dynamik im Zusammenspiel	12
2.2	Pharmakokinetik	12
2.2.1	Bioverfügbarkeit	13
2.2.2	Verteilungsvolumen	13
2.2.3	Clearance	14
2.2.4	Eliminationshalbwertszeit	14
2.2.5	Gleichgewichtszustand (Steady State)	14
2.3	Pharmakokinetische Phasen	14
2.3.1	Absorption	14
2.3.2	Distribution	15
2.3.3	Metabolisierung	15
2.3.4	Exkretion	16
2.4	Pharmakodynamik	16
2.4.1	Rezeptoren	16
2.5	Arzneimittelwechselwirkungen	19
2.6	Therapeutisches Drug Monitoring	19
2.7	Checkliste	20
3	Arzneimittelinformation	21
3.1	Information und Aufklärung	22
3.1.1	Informationen für Therapeuten	22
3.1.2	Informationen für Patienten und Angehörige	22
3.2	Informationsquellen	22
3.2.1	Wissenschaftlich überwachte Information	22
3.2.2	Primärliteratur	23
3.2.3	Sekundärliteratur	23
3.2.4	Tertiärliteratur	23
3.2.5	Institutionell überwachte Information	23

3.2.6	Datenbankgestützte Information	25
3.3	Bewertung von Informationen und evidenzbasierter Medizin	26
3.3.1	Cochrane-Datenbank und evidenzbasierte Medizin	27
3.4	Neue Informationen	27
3.4.1	Neu beobachtete nützliche Wirkungen	27
3.4.2	Neu beobachtete unerwünschte Wirkungen	28
3.5	Checkliste	28
	Literatur	29
4	Psychopharmaka und Psychotherapie	31
4.1	Einleitung	32
4.2	Grundsätzliche Probleme	33
4.3	Klinische Kompetenzen	33
4.4	Schlussfolgerungen	34
4.5	Checkliste	35
	Literatur	35

II Präparate

5	Antidepressiva	39
5.1	Einteilung	41
5.1.1	Historische Entwicklung	41
5.1.2	Ordnungsprinzip	41
5.2	Wirkungsmechanismus	42
5.2.1	Rezeptorfunktion und pharmakologische Wirkprofile	42
5.3	Allgemeine Therapieprinzipien	44
5.4	Indikationen	49
5.5	Dosierung und Plasmakonzentration	49
5.6	Nebenwirkungen	50
5.6.1	Kardiale Nebenwirkungen	50
5.6.2	Vegetative Nebenwirkungen	50
5.6.3	Sedierung	50
5.6.4	Gewichtszunahme	50
5.6.5	Sexuelle Funktionsstörungen	51
5.6.6	Absetzsyndrome	51
5.6.7	Induktion einer manischen Episode	51
5.6.8	Suizidalität	51
5.6.9	Zentrales Serotoninsyndrom	52
5.7	Kontraindikationen und Intoxikationen	52
5.8	Wechselwirkungen	52
5.9	Routineuntersuchungen	53
5.10	Antidepressiva im höheren Lebensalter	53
5.11	Präparatgruppen	54
5.11.1	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)	54
5.11.2	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)	54
5.11.3	Noradrenerges/spezifisch serotonerges Antidepressivum mit α_2 -Adrenozeptor-antagonistischer Wirkung (NaSSA)	55
5.11.4	Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer	55

5.11.5	Trizyklische Antidepressiva	55
5.11.6	Monoaminoxidasehemmer (MAOH)	55
5.11.7	Pflanzliche Präparate	55
5.11.8	Andere Antidepressiva	56
5.12	Antidepressiva in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	56
5.12.1	Indikationen	56
5.12.2	Wirksamkeit der Antidepressiva bei Depression	56
5.12.3	Wirksamkeit der Antidepressiva bei anderen Indikationen	57
5.12.4	Selektive Serotoninwiederaufnahmememmer und Suizidalität	57
5.13	Checkliste	57
	Literatur	58
6	Stimmungsstabilisierende Pharmaka	59
6.1	Einteilung	60
6.1.1	Ordnungsprinzip	60
6.2	Wirkungsmechanismus	60
6.3	Allgemeine Therapieprinzipien	61
6.4	Indikationen	61
6.4.1	Lithium	62
6.4.2	Antikonvulsiva, Antipsychotika und Antidepressiva	62
6.5	Dosierung, Plasmakonzentration und Behandlungsdauer	62
6.5.1	Lithium	62
6.5.2	Antikonvulsiva und Antipsychotika	62
6.6	Nebenwirkungen	64
6.7	Kontraindikationen und Intoxikationen	64
6.8	Wechselwirkungen	64
6.9	Routineuntersuchungen	64
6.10	Stimmungsstabilisierer im höheren Lebensalter	65
6.11	Präparatgruppen	65
6.12	Stimmungsstabilisierende Pharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	65
6.12.1	Indikationen	65
6.12.2	Lithium	65
6.12.3	Antikonvulsiva	66
6.12.4	Antipsychotika	67
6.12.5	Benzodiazepine	67
6.13	Checkliste	67
	Literatur	67
7	Antipsychotika	69
7.1	Einteilung	70
7.2	Wirkungsmechanismus	71
7.3	Allgemeine Therapieprinzipien	71
7.4	Indikationen	71
7.5	Dosierung, Plasmakonzentration und Behandlungsdauer	72
7.6	Nebenwirkungen	75
7.6.1	Unerwünschte neurologische und zentralnervöse Wirkungen	75
7.6.2	Metabolische Nebenwirkungen	76
7.6.3	Endokrine Begleitwirkungen und sexuelle Funktionsstörungen	76

7.6.4	Kardiale Nebenwirkungen	76
7.6.5	Vegetative Nebenwirkungen.....	76
7.6.6	Veränderungen des hämatopoetischen Systems	77
7.6.7	Leber-Gallengangs-System und allergische Reaktionen.....	77
7.6.8	Muskuläres System: Myalgien und Rhabdomyolysen	77
7.7	Kontraindikationen und Intoxikationen	77
7.8	Wechselwirkungen	77
7.9	Routineuntersuchungen	77
7.10	Antipsychotika im höheren Lebensalter	78
7.11	Präparategruppen	78
7.12	Antipsychotika in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	79
7.12.1	Indikationen	79
7.12.2	Auswahl und Wirksamkeit der Antipsychotika.....	79
7.12.3	Handlungsschritte unter der Therapie	79
7.13	Checkliste	80
8	Anxiolytika	81
8.1	Einteilung	82
8.2	Wirkungsmechanismus	82
8.2.1	Benzodiazepine	82
8.2.2	Buspiron.....	83
8.2.3	Pregabalin	83
8.2.4	Andere Anxiolytika	83
8.3	Allgemeine Therapieprinzipien	84
8.4	Indikationen	84
8.4.1	Benzodiazepine	84
8.4.2	Buspiron.....	86
8.4.3	Pregabalin	86
8.4.4	Andere Anxiolytika	86
8.5	Dosierung, Plasmakonzentration und Behandlungsdauer	87
8.6	Nebenwirkungen	87
8.6.1	Abhängigkeitsrisiko unter Benzodiazepinen	88
8.6.2	Absetzprobleme unter Benzodiazepinen	88
8.6.3	Vorbeugung von Benzodiazepinentzugssymptomen	89
8.7	Kontraindikationen und Intoxikationen	89
8.8	Wechselwirkungen	89
8.9	Routinehinweise	89
8.10	Anxiolytika im höheren Lebensalter	90
8.11	Präparategruppen	90
8.11.1	Benzodiazepine	90
8.11.2	Andere Anxiolytika	90
8.12	Anxiolytika in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	90
8.13	Checkliste	91
9	Medikamente zur Behandlung von Schlafstörungen	93
9.1	Hypnotika	94
9.1.1	Einteilung.....	94
9.1.2	Wirkungsmechanismus.....	95

9.1.3	Allgemeine Therapieprinzipien.....	95
9.1.4	Indikationen	96
9.1.5	Dosierung und Behandlungsdauer	97
9.1.6	Nebenwirkungen.....	98
9.1.7	Kontraindikationen und Intoxikationen.....	99
9.1.8	Wechselwirkungen	99
9.1.9	Routinehinweise	99
9.1.10	Hypnotika im höheren Lebensalter.....	100
9.1.11	Präparategruppen.....	100
9.1.12	Hypnotika in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	100
9.2	Medikamente zur Behandlung von Hypersomnien	101
9.2.1	Modafinil	101
9.2.2	Natriumoxybat	102
9.3	Medikamente zur Behandlung von schlafbezogenen Bewegungsstörungen	102
9.4	Checkliste	102
10	Antidementiva	103
10.1	Einteilung	104
10.2	Wirkungsmechanismus	104
10.2.1	Acetylcholinesterasehemmer	104
10.2.2	NMDA-Antagonisten	104
10.2.3	Ginkgo biloba.....	104
10.3	Allgemeine Therapieprinzipien	104
10.4	Indikationen	105
10.5	Dosierung und Behandlungsdauer	106
10.6	Präparategruppen	106
10.7	Checkliste	106
11	Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzug	107
11.1	Medikamente zur Behandlung von Alkoholkrankheiten	108
11.1.1	Clomethiazol.....	108
11.1.2	Benzodiazepine	108
11.1.3	Andere Medikamente	108
11.2	Medikamente zur Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit	109
11.2.1	Acamprosat.....	109
11.2.2	Naltrexon	110
11.2.3	Disulfiram.....	110
11.3	Medikamente zur Behandlung von Benzodiazepinabhängigkeit	110
11.4	Medikamente zur Behandlung von Opiatabhängigkeit	110
11.4.1	Buprenorphin.....	110
11.4.2	Methadon/Levomethadon.....	111
11.4.3	Clonidin	111
11.4.4	Naltrexon	111
11.5	Medikamente zur Behandlung von Kokain- und Amphetaminabhängigkeit	111
11.6	Medikamente zur Behandlung von Ecstasy- und Eve-Abhängigkeit	111
11.7	Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeiten von Psychotomimetika (LSD, Meskalin, Psilocybin)	112
11.8	Medikamente zur Behandlung von Cannabisabhängigkeit	112

11.9	Medikamente zur Behandlung von Nikotinabhängigkeit	112
11.9.1	Nikotinersatzstoffe	112
11.9.2	Bupropion	112
11.9.3	Vareniclin	112
11.10	Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzug in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	112
11.11	Checkliste	113
12	Medikamente zur Behandlung von sexuellen Störungen	115
12.1	Einteilung	116
12.2	Wirkungsmechanismus	116
12.2.1	PDE-5-Hemmer	116
12.2.2	Sexualhormone	116
12.3	Allgemeine Therapieprinzipien	117
12.4	Indikationen	117
12.4.1	Erektionsstörungen	117
12.4.2	Vermindertes sexuelles Verlangen	118
12.4.3	Störungen der sexuellen Erregung bei der Frau	118
12.4.4	Ejaculatio praecox und Orgasmusstörungen	118
12.4.5	Gesteigertes sexuelles Verlangen und Paraphilie	118
12.5	Präparatgruppen	118
12.5.1	PDE-5-Hemmer	118
12.5.2	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer	119
12.6	Medikamente zur Behandlung von sexuellen Störungen im Kindes- und Jugendalter	119
12.7	Checkliste	120
13	Medikamente zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörungen (ADHS)	121
13.1	Einteilung	122
13.2	Präparatgruppen	122
13.2.1	Atomoxetin	122
13.2.2	Methylphenidat	122
13.2.3	Amphetamin	122
13.2.4	Antidepressiva	122
13.3	Medikamente zur Behandlung von ADHS in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	123
13.4	Checkliste	124
III	Krankheitsbilder	
14	Depressive Störungen	127
14.1	Akuttherapie mit Antidepressiva	129
14.1.1	Wirkungseintritt	130
14.2	Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe mit Antidepressiva	130
14.2.1	Erhaltungstherapie	131
14.2.2	Rezidivprophylaxe	132
14.3	Ungenügende Response, Therapieresistenz und chronische Depression	132
14.3.1	Häufigste Strategien bei ungenügender Response	134

14.3.2	Kombination zweier Antidepressiva	135
14.3.3	Augmentationsstrategien	135
14.4	Andere Medikamente und Verfahren zur Depressionsbehandlung	135
14.5	Pharmakotherapie bei spezifischen Syndromen im Rahmen einer depressiven Störung	136
14.5.1	Depressive Episode und rezidivierende depressive Störung	136
14.5.2	Dysthymie und Double Depression	137
14.5.3	Minor Depression und unterschwellige Depression	137
14.5.4	Rezidivierende kurze depressive Episoden	137
14.5.5	Atypische Depression	137
14.5.6	Prämenstruell-dysphorisches Syndrom	138
14.5.7	Psychotische Depression	138
14.5.8	Saisonal abhängige affektive Störung (SAD, Winterdepression)	138
14.5.9	Suizidalität	138
14.5.10	Depression bei körperlichen Erkrankungen	139
14.6	Antidepressiva und Psychotherapie	140
14.7	Depression und Stress	143
14.8	Behandlung depressiver Störungen im Kindes- und Jugendalter	144
14.9	Checkliste	145
	Literatur	145
15	Panikstörung	147
15.1	Gesamtbehandlungsplan	148
15.2	Therapie	149
15.2.1	Antidepressiva	149
15.2.2	Benzodiazepine	150
15.2.3	β -Rezeptorenblocker	150
15.2.4	Psychotherapie	150
15.3	Behandlung der Panikstörung im Kindes- und Jugendalter	151
15.4	Checkliste	151
	Literatur	152
16	Generalisierte Angststörung	153
16.1	Gesamtbehandlungsplan	154
16.2	Therapie	154
16.2.1	Antidepressiva	154
16.2.2	Benzodiazepine	155
16.2.3	Buspiron	155
16.2.4	Pregabalin	155
16.2.5	Psychotherapie	155
16.3	Behandlung der generalisierten Angststörung im Kindes- und Jugendalter	156
16.4	Checkliste	156
	Literatur	156
17	Phobische Störungen	157
17.1	Gesamtbehandlungsplan	158
17.2	Therapie	158
17.2.1	Antidepressiva und andere Medikamente	158
17.2.2	Psychotherapie	159

17.3	Behandlung der phobischen Störungen im Kindes- und Jugendalter	159
17.4	Checkliste	159
18	Zwangsstörung	161
18.1	Gesamtbehandlungsplan	162
18.2	Therapie	162
18.2.1	Antidepressiva	163
18.2.2	Psychotherapie	164
18.3	Behandlung der Zwangsstörung im Kindes- und Jugendalter	165
18.4	Checkliste	165
	Literatur	165
19	Posttraumatische Belastungsstörung	167
19.1	Gesamtbehandlungsplan	168
19.2	Therapie	168
19.2.1	Antidepressiva	168
19.2.2	Andere Psychopharmaka	169
19.2.3	Psychotherapie	169
19.2.4	Zeitpunkt der Intervention	170
19.3	Behandlung der PTBS im Kindes- und Jugendalter	170
19.4	Checkliste	170
	Literatur	171
20	Akute Belastungsstörung und Anpassungsstörung	173
20.1	Therapie	174
20.2	Behandlung der akuten Belastungsstörung und der Anpassungsstörung im Kindes- und Jugendalter	174
20.3	Checkliste	175
	Literatur	175
21	Somatoforme Störungen	177
21.1	Therapie	178
21.1.1	Antidepressiva	179
21.1.2	Andere Medikamente	179
21.2	Spezifische Syndrome	180
21.2.1	Somatisierungsstörung und somatoforme autonome Funktionsstörung	180
21.2.2	Hypochondrische Störung	180
21.2.3	Somatoforme Schmerzstörung	180
21.2.4	Körperdysmorphie Störung	181
21.2.5	Chronisches Müdigkeitssyndrom	181
21.2.6	Fibromyalgiesyndrom	181
21.2.7	Colon irritabile	182
21.3	Behandlung der somatoformen Störung im Kindes- und Jugendalter	182
21.4	Checkliste	183
	Literatur	183

22	Esstörungen und Adipositas	185
22.1	Anorexia nervosa	187
22.2	Bulimia nervosa	188
22.3	Binge-Eating-Störung	189
22.4	Adipositas	189
22.5	Behandlung der Esstörungen im Kindes- und Jugendalter	190
22.6	Checkliste	190
	Literatur	191
23	Schlafstörungen	193
23.1	Insomnie	194
23.1.1	Primäre Insomnie	195
23.1.2	Insomnie bei psychiatrischen Erkrankungen	197
23.1.3	Stressbedingte Insomnie	197
23.1.4	Insomnie bei körperlichen Erkrankungen	197
23.1.5	Insomnie durch Substanzeffekte	197
23.2	Hypersomnie	198
23.2.1	Hypersomnie bei psychiatrischen Erkrankungen	198
23.2.2	Schlafapnoe-Syndrom	198
23.2.3	Narkolepsie	198
23.2.4	Seltene Hypersomnien	199
23.3	Parasomnien	199
23.4	Zirkadiane Rhythmusstörungen	199
23.5	Schlafbezogene Bewegungsstörungen	199
23.6	Behandlung der Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter	200
23.7	Checkliste	201
	Literatur	201
24	Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen	203
24.1	Therapie	204
24.1.1	Psychopharmakotherapie	205
24.1.2	Psychotherapie	206
24.1.3	Pharmakotherapie bei spezifischen Syndromen	206
24.1.4	Verhaltensstörungen bei Intelligenzminderung	207
24.1.5	Spezifische Impulskontrollstörungen	207
24.2	Behandlung von Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter	208
24.3	Checkliste	209
	Literatur	209
25	Sexuelle Funktionsstörungen	211
25.1	Erektionsstörungen	212
25.2	Vermindert sexuelles Verlangen	213
25.3	Störungen der sexuellen Erregung bei der Frau	213
25.4	Ejaculatio praecox und Orgasmusstörungen	213
25.5	Gesteigertes sexuelles Verlangen und Paraphilie	213
25.6	Substanzinduzierte sexuelle Funktionsstörungen	214

25.7	Behandlung sexueller Funktionsstörungen im Kindes- und Jugendalter	215
25.8	Checkliste	215
26	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen	217
26.1	Therapie	218
26.1.1	Medikamentöse Therapie	219
26.1.2	Psychotherapie	219
26.2	Behandlung von ADHS im Kindes- und Jugendalter	219
26.3	Checkliste	220
	Literatur	220
27	Abhängigkeitsstörungen	221
27.1	Suchtmittel	223
27.1.1	Alkohol	223
27.1.2	Benzodiazepine	225
27.1.3	Opiate/Opioide	225
27.1.4	Kokain und Amphetamin	227
27.1.5	Ecstasy und Eve	227
27.1.6	Psychotomimetika (LSD, Meskalin, Psilocybin)	227
27.1.7	Cannabis	228
27.1.8	Nikotin	228
27.2	Behandlung der Abhängigkeitsstörungen im Kindes- und Jugendalter	229
27.3	Checkliste	229
28	Bipolare affektive Störungen	231
28.1	Gesamtbehandlungsplan	232
28.2	Therapie	233
28.2.1	Manische Episode	233
28.2.2	Bipolare affektive Störung	233
28.2.3	Psychotherapie bei bipolaren affektiven Störungen	236
28.3	Behandlung der bipolaren affektiven Störung im Kindes- und Jugendalter	236
28.4	Checkliste	237
	Literatur	237
29	Schizophrenien	239
29.1	Gesamtbehandlungsplan	241
29.2	Therapie	242
29.2.1	Akuttherapie	242
29.2.2	Pharmakotherapie bei spezifischen Syndromen im Rahmen einer Schizophrenie	243
29.2.3	Erhaltungstherapie und Langzeittherapie	245
29.2.4	Ungenügende Response und Therapieresistenz	246
29.3	Psychotherapie und psychosoziale Interventionen bei Schizophrenien	246
29.4	Behandlung der Schizophrenien im Kindes- und Jugendalter	248
29.5	Checkliste	249
	Literatur	250

30	Demenzen	251
30.1	Diagnostisches Vorgehen	252
30.1.1	Leichte kognitive Störung	253
30.1.2	Alzheimer-Demenz	253
30.1.3	Vaskuläre Demenz und gemischte Demenz	254
30.1.4	Spezielle Demenzformen	254
30.2	Gesamtbehandlungsplan	254
30.3	Medikamentöse Therapie	255
30.3.1	Alzheimer-Demenz	255
30.3.2	Vaskuläre Demenz und gemischte Demenz	255
30.3.3	Spezielle Demenzformen	255
30.3.4	Demenzassoziierte Verhaltensstörungen	255
30.4	Nichtmedikamentöse Maßnahmen	256
30.5	Checkliste	257
	Literatur	257
31	Spezielle Störungen im Kindes- und Jugendalter	259
31.1	Tief greifende Entwicklungsstörungen	260
31.1.1	Therapie der tief greifenden Entwicklungsstörungen	262
31.2	Trennungsangst	263
31.2.1	Therapie der Trennungsangst	263
31.3	Enuresis	263
31.3.1	Therapie der Enuresis	264
31.4	Bindungsstörungen	264
31.4.1	Therapie der Bindungsstörungen	265
31.5	Tic-Störungen	265
31.5.1	Therapie der Tic-Störungen	266
31.6	Checkliste	266
IV	Spezielle Aspekte der Psychopharmakotherapie	
32	Notfallpsychiatrie	269
32.1	Psychomotorische Erregungszustände	270
32.2	Delirante Syndrome	270
32.3	Stuporöse Zustände	273
32.3.1	Stupor bei katatoner Schizophrenie	273
32.3.2	Stupor bei organischer katatoner Störung	273
32.3.3	Dissoziativer Stupor (psychogener Stupor)	273
32.4	Suizidalität	274
32.5	Psychopharmaka als Ursache psychiatrischer Notfallsituationen	275
32.5.1	Malignes neuroleptisches Syndrom	275
32.5.2	Zentrales Serotoninsyndrom	275
32.5.3	Zentrales anticholinerges Syndrom	276
32.6	Notfallsituationen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	276
32.7	Checkliste	276
	Literatur	276

33	Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit	277
33.1	Antidepressiva	278
33.2	Lithium	279
33.3	Antikonvulsiva	279
33.4	Antipsychotika	279
33.5	Benzodiazepine und Non-Benzodiazepinhypnotika	279
33.6	Checkliste	280
34	Psychopharmaka und Fahrtüchtigkeit	281
34.1	Checkliste	284
	Literatur	284
V	Serviceteil	
	Antworten zu den Checkfragen	287
	Übersicht über die Wirkstoffe und die entsprechenden Handelsnamen	307
	Pharmakaverzeichnis	311
	Sachverzeichnis	315

Abkürzungsverzeichnis

A β	β -Amyloid
AAP	atypische Antipsychotika
ACh	Acetylcholin
AChE-I	Acetylcholinesterasehemmer
ADAS-cog	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale</i>
ADH	antidiuretisches Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen
ADME	Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
APP	Amyloid-Präkursorprotein
ASP	alkoholismusspezifische Psychotherapie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BLIPS	<i>brief limited intermittent psychotic symptoms</i>
BMI	Body-Mass-Index
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
BPSD	<i>behavioral and psychological symptoms in dementia</i>
BtM	Betäubungsmittel
BZD	Benzodiazepine
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBASP	<i>Cognitive Behavioral Analysis System for Psychotherapy</i>
CERAD	<i>Consortium for the Establishment and Registry of Alzheimer's Disease</i>
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i>
CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon
DBT	dialektisch-behaviorale Therapie
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	evidenzbasierte Medizin
EC	effektive Konzentration
ED	effektive Dosis
EKT	Elektrokrampftherapie
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EMDR	<i>eye movement desensitization and reprocessing</i>
EOS	<i>early onset schizophrenia</i>
EPS	extrapyramidalmotorische Störungen
FFT	familienfokussierte Psychotherapie
FGA	<i>first-generation antipsychotics</i>
GABA	γ -Aminobuttersäure
GAS	generalisierte Angststörung
GCP	gute klinische Praxis
GHRH	Growth-hormone-Releasing-Hormon
HEE	<i>high expressed emotions</i>
HKS	hyperkinetische Störungen
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
5-HT	Serotonin

HWZ	Halbwertszeit
INN	<i>international non-proprietary name</i> (Freiname oder generic name)
IPSRT	interpersonale soziale Rhythmustherapie
IPT	interpersonelle Psychotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
LD	Letaldosis
MAOH	Monoaminoxidasehemmer
MCI	<i>mild cognitive impairment</i> (leichte kognitive Störung)
MDA	3,4-Methylendioxyamphetamin (Eve)
MDMA	3,4-Methylendioxymetamphetamin (Ecstasy)
MMST	Mini-Mental-State-Test
NaSSA	noradrenerge/spezifisch serotonerge Antidepressiva mit α_2 -adrenozeptor-antagonistischer Wirkung
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
PDE-5-Hemmer	Phosphodiesterase-Typ-5-Hemmer
PLMS	<i>periodic limb movements in sleep</i>
PMDS	prämenstruell-dysphorisches Syndrom
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
REM	<i>rapid eye movement</i>
RLS	Restless-Legs-Syndrom
ROT	Realitätsorientierungstherapie
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SET	Selbsterhaltungstherapie
SGA	<i>second-generation antipsychotics</i>
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SNRI	selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmememmer
SPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> (Fachinformationen)
SSRI	selektive Serotoninwiederaufnahmememmer
TDM	therapeutisches Drug Monitoring
TZA	trizyklische Antidepressiva
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VEOS	<i>very early onset schizophrenia</i>
Y-BOCS	<i>Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale</i>
ZNS	Zentralnervensystem

Grundlagen

- Kapitel 1 Pharmakologische Grundlagen – 3
- Kapitel 2 Pharmakokinetik, Pharmakodynamik
und Interaktionen – 11
- Kapitel 3 Arzneimittelinformation – 21
- Kapitel 4 Psychopharmaka und Psychotherapie – 31

Pharmakologische Grundlagen

- 1.1 **Pharmaka – 4**
- 1.2 **Pharmakologisch wirksame Stoffe – 4**
- 1.3 **Wirkstoffentwicklung – 5**
- 1.4 **Arzneimittelwirkung – 6**
 - 1.4.1 Dosis-Wirkungs-Beziehung – 6
 - 1.4.2 Therapeutische Breite – 6
 - 1.4.3 Toleranzbildung – 7
- 1.5 **Therapeutischer Einsatz von Pharmaka – 7**
 - 1.5.1 Akuttherapie – 7
 - 1.5.2 Erhaltungstherapie und Langzeittherapie/Rezidivprophylaxe – 8
- 1.6 **Checkliste – 9**
 - Literatur – 9**

1.1 Pharmaka

Pharmakologie – Lehre von den Wechselwirkungen zwischen Stoffen und Lebewesen

Pharmakon – Im Sinne der Pharmakologie ein Stoff mit Wirkung auf ein Lebewesen

Psychopharmaka – Pharmaka, die auf das Zentralnervensystem wirken und psychische Funktionen verändern

Pharmakotherapie – Anwendung von Pharmaka bei Mensch oder Tier

1.2 Pharmakologisch wirksame Stoffe

Ein Stoff ist im Sinne der Pharmakologie dann ein Pharmakon, wenn er auf den Organismus einwirkt. Die Wirkung kann nützlich sein, also erwünscht, und ist so für eine therapeutische Anwendung geeignet. Sie kann aber auch schädlich und damit unerwünscht sein, weil sie toxisch auf den Organismus wirkt. Mit den Stoffen mit erwünschter Wirkung, den Arzneistoffen, befasst sich die experimentelle und klinische Pharmakologie, mit den schädlichen Eigenschaften von Stoffen und Wirkungen die Toxikologie. Die Unterscheidung, ob ein Stoff nützlich oder schädlich ist, hängt wesentlich von der Konzentration ab, in der er eingesetzt wird. Daher ist die Bewertung, ob ein Stoff als therapeutisch oder als toxisch einzuordnen ist, nicht nur von der Qualität des Stoffs, sondern ganz wesentlich auch von seiner Quantität abhängig. Ein Pharmakon kann ein chemisch reiner Stoff sein, aber auch ein Stoffgemisch. Es kann ein chemisch präparativ hergestellter oder ein aus der Natur, z. B. aus Pflanzenteilen, extrahierter Stoff sein.

Während früher die meisten Arzneimittel aus der Natur extrahierte Stoffe waren, werden sie heute chemisch-präparativ dargestellt. Für einen neu synthetisierten Stoff wird zunächst vom Hersteller ein Code generiert. Wenn er sich bei pharmakologischen Tests als potenziell wirksam erweist, wird ein Name erzeugt, der von der WHO als Freiname festgelegt und dann in der wissenschaftlichen Literatur für den Wirkstoff durchgängig verwendet wird. Wird der Wirkstoff zur Zulassung gebracht, wird ein gesetzlich geschützter Markenname für das Fertigarzneimittel (s. unten) neu erzeugt.

Arzneistoffe werden so gut wie nie als reiner Stoff verabreicht. Sie werden zusammen mit sog. Hilfsstoffen in eine für den Menschen anwendbare Arzneiform gebracht. Bis vor gut 100 Jahren wurden Arzneimittel für den individuellen Patienten ad hoc vom Apotheker zubereitet. Letzterer war damit auch verantwortlich für die Qualität des Präparats. Die heute bei uns therapeutisch eingesetzten Pharmaka sind in der Regel Arzneistoffe, die pharmazeutisch-technologisch hergestellt wurden. Die Rede ist dann von einem Fertigarzneimittel. Diese werden im Voraus produziert und in einer für den Verbraucher bestimmten Form in den Verkehr gebracht. Den Verkehr mit Arzneimitteln regelt das Arzneimittelgesetz. Fertigarzneimittel müssen zugelassen sein. Die in Deutschland dafür zuständige Behörde ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Der Zulassungsantrag wird bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingereicht. Für die Zulassung müssen Daten über die pharmazeutische Qualität des Fertigarzneimittels, seine therapeutische Wirksamkeit und seine Sicherheit vorgelegt werden.

Bezeichnung von Stoffen oder Stoffgemischen mit pharmakologischer Wirkung

Pharmakon – Stoff oder Stoffgemisch mit Wirkung auf ein Lebewesen

Arzneistoff – Pharmakon mit therapeutisch nützlicher Wirkung

Arzneimittel = Medikament – Arzneistoff, der technisch mit Hilfsstoffen durch galenische Zubereitung in eine für den Menschen anwendbare Form gebracht wurde

Arzneiform – Zubereitung eines Arzneimittels mit pharmazeutischen Hilfsstoffen, z. B. als Tablette, Injektionslösung, Tropfen oder Salbe

Fertigarzneimittel – Arzneimittel aus industrieller Fertigung

Freiname – Name eines chemisch definierten Wirkstoffs, englisch als *generic name* oder *international non-proprietary name* (INN) bezeichnet und von der WHO festgelegt

Markenname – Bezeichnung eines gesetzlich geschützten Fertigarzneimittels eines bestimmten Herstellers

Generikum – Bezeichnung eines Fertigarzneimittels, welches unter dem Freinamen (*generic name*) nach Ablauf des Patentschutzes auf den Markt gebracht wird

1.3 Wirkstoffentwicklung

Die Entwicklung eines Arzneimittels ist zeit-, personal- und kostenaufwendig. Dies gilt auch und besonders für Psychopharmaka. Für die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen stehen derzeit mehr als 130 Wirkstoffe zur Verfügung. Fast alle innovativen Psychopharmaka wurden zufällig an Patienten entdeckt. Meilensteine waren Chlorpromazin zur Behandlung von Psychosen, Imipramin und Iproniazid zur Behandlung der unipolaren Depression und Lithium zur Behandlung von bipolaren affektiven Störungen. Einzig bei Benzodiazepinen schloss man vor der Anwendung am Menschen aus tierexperimentellen Befunden, dass sie zur Behandlung von Angsterkrankungen geeignet sein könnten. Für die notwendige Entwicklung neuer Psychopharmaka mit verbesserter Wirkung besteht das Problem, dass es für die meisten psychiatrischen Erkrankungen keine guten Tiermodelle gibt. Daher sind die Folgeentwicklungen der o. g. Meilensteinmedikamente zunächst bevorzugt durch Abwandlung der chemischen Struktur (trizyklische Antidepressiva) entstanden. Nach Aufklärung, über welche Zielstrukturen (Rezeptoren, abbauende Enzyme oder Transporter für Neurotransmitter) die unterschiedlichen erwünschten und unerwünschten klinischen Wirkungen zustande kommen, wurde gezielt nach rezeptor selektiven Verbindungen gesucht. So wurden z. B. selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer entwickelt, wobei der Fortschritt der Entwicklung in der Hauptsache in der erhöhten Sicherheit und nicht in einer verbesserten Wirkstärke bestand.

Für die Suche nach neuen Psychopharmaka wird heute die technische Möglichkeit genutzt, Rezeptoren für humane Neurotransmitter in Zellsystemen zu exprimieren. An diesen Zellsystemen kann geprüft werden, ob ein Stoff spezifische Rezeptoren erkennt. Über das In-vitro-Bindungsverhalten ist es sogar möglich, die Wirkstärke und Wirksamkeit eines Stoffs einzuschätzen. Mit solchen Bindungsstudien kann eine Vielzahl von Stoffen innerhalb kurzer Zeit charakterisiert werden. Auch pharmakokinetische Eigenschaften werden in vitro getestet. Es handelt sich um Zellsysteme mit einer definierten Ausstattung an arzneimittelmetabolisierenden Enzymen. Mit diesen Untersuchungen wird festgestellt, welche Enzyme

an der Metabolisierung der Medikamente beteiligt sind, und es können mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen für die In-vivo-Situation am Menschen vorhergesagt werden.

Tierexperimente, die den In-vitro-Untersuchungen folgen, liefern Hinweise auf mögliche therapeutische Anwendungen, aber auch auf die Sicherheit der Substanzen. Bei Psychopharmakaentwicklungen sind die Tierexperimente auch informativ bezüglich der Hirngängigkeit der Testsubstanzen.

Im Stadium der frühen Testung erfolgt in der Regel die Patentanmeldung, wobei möglichst eine Reihe von Verbindungen eingebracht wird, um nicht nur auf einen Wirkstoff festgelegt zu sein, ähnliche potenzielle Wirkstoffe zu schützen und die Herstellung von Nachahmungspräparaten (*me-too*) zu erschweren. Bereits vor Abschluss der tierexperimentellen Testung beginnt in der Regel die Anwendung am Menschen, die drei Phasen unterscheidet, Phase I–III, welche vor der Zulassung durchlaufen werden müssen. Weitere laufende Tierexperimente prüfen derweil die chronische Toxizität und Effekte auf Reproduktion und Keimentwicklung (Teratogenitätstest).

Phasen der Medikamentenentwicklung am Menschen, die vor Beantragung einer Zulassung durchlaufen werden müssen

Phase I – Überprüfung durch klinischen Pharmakologen, ob die Daten aus den Tiermodellen auf den Menschen übertragbar sind; erste Hinweise bezüglich Sicherheit und biologischer Effekte; erste Daten zu Pharmakokinetik und Metabolisierung; Erstellung von ersten Dosierungsrichtlinien (10–50 Probanden, in der Regel *healthy male subjects*, keine Risikogruppe)

Phase II – Offene Prüfung der Wirksamkeit und der relativen Ungefährlichkeit an selektionierten Patienten durch klinischen Pharmakologen und/oder Facharzt; Hinweise auf therapeutische Wirksamkeit, Dosisbereich, pharmakokinetische Daten und Metabolisierung (20–100 Patienten)

Phase III – Kontrollierte klinische Prüfung (bevorzugt randomisiert, doppelblind) zum Nachweis der Wirksamkeit und Überprüfung der Sicherheit an vielen Patienten mit gut definierten Einschluss- und Ausschlusskriterien durch Facharzt mit Erfahrung in klinischen Prüfungen (meist > 1000 Patienten)

Wenn die Entwicklungsphasen erfolgreich abgeschlossen wurden, kann die Zulassung bei der Behörde beantragt werden.

- Ein Medikament wird dann zugelassen, wenn
- das Einsatzgebiet oder der Wirkmechanismus neu ist,
- eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zur Standardbehandlung nachgewiesen wurde,
- eine bessere Verträglichkeit gezeigt wurde,
- eine neue Darreichungsform entwickelt wurde.

Nach der Markteinführung ist die Erforschung eines Medikaments noch nicht abgeschlossen. Es folgt die **Phase IV**, in der die Patienten nach den zugelassenen Indikationen unter Alltagsbedingungen behandelt werden. Es werden seltene Nebenwirkungen entdeckt und Erfahrungen in Langzeitstudien gesammelt. In Phase IV werden zunehmend auch Untersuchungen zur Kosten-Nutzen-Bewertung angestellt. Sie sind nicht Teil der Arzneimittelzulassung, dienen jedoch der Beurteilung der Erstattungsfähigkeit der Medikamente durch die gesetzlichen Krankenkassen. Für die Bewertung ist in Deutschland das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zuständig. Eine **Phase V** der Medikamentenentwicklung kann sich anschließen, wenn für den Wirkstoff eine neue Indikation gefunden wird.

1.4 Arzneimittelwirkung

1.4.1 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Wirksamkeit eines Medikaments hängt ab von der Konzentration am Ort der Wirkung (*effective concentration*, EC). Da die Konzentration am Wirkort in der Regel nicht messbar ist, wird die Wirkung über die Dosis gesteuert, die sich direkt proportional zur Konzentration verhält. Am Menschen lässt sich die Konzentration eines Psychopharmakons am Wirkort Gehirn allerdings aus der Dosis nur grob abschätzen. Ein geeigneter Indikator für die Konzentration im Gehirn ist Konzentration des Medikaments im Blut (Hiemke et al. 2012). Die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung entspricht einer Sättigungsfunktion. Anfangs- und Endpunkte der Konzentrations-Wirkungs-Kurven sind oft schwierig zu bestimmen. In der Praxis bewährt haben sich Kenngrößen für Medikamente, Konzentrationen bzw. Dosen, bei denen 50% des ma-

ximalen Effekts erzielt werden (EC_{50} , ED_{50} , IC_{50}). Diese Größen kennzeichnen die Wirkstärke von Medikamenten.

Wirkstärke von Medikamenten

ED50 – Dosis, mit der 50% des maximalen Effekts erreicht werden

EC50 – Konzentration des Wirkstoffs, mit der 50% des maximalen Effekts erzielt werden

IC50 – Konzentration des Wirkstoffs, mit der ein Effekt um 50% gehemmt wird

Bei Kindern und Jugendlichen kann nicht davon ausgegangen werden, dass ähnliche Dosierungen wie im Erwachsenenalter zu ähnlichen Wirkungen führen. Deshalb müssen entwicklungsabhängige physiologische und psychopathologische Besonderheiten berücksichtigt werden (► Kap. 2; Schulz u. Fleischhacker 2005).

1.4.2 Therapeutische Breite

Jeder Stoff, der mit dem Organismus Mensch in Wechselwirkung steht und von therapeutischem Nutzen ist, kann auch schädigend, also toxisch wirken. Die toxische Wirkung eines Pharmakons hängt ab von der Konzentration am Wirkort. Die Konzentration am Wirkort ist proportional zur Dosis. Dies ist seit langer Zeit bekannt und wurde durch den Arzt und Philosophen Theophrastus Bombastus von Hohenheim, genannt Paracelsus (1493–1541), formuliert in dem Satz:

» Alle Ding' sind Gift und nicht ohn' Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist. «

Dies gilt auch für das lebensnotwendige Wasser. Bei Überdosierung ist es toxisch, weil es zu einer Verdünnungshyponatriämie kommt. Dies ist beispielsweise bei Marathonläufern zu beobachten, die zu viel Wasser trinken. Daher müssen bei der Anwendung eines Medikaments immer auch die unerwünschten und toxischen Effekte beschrieben werden. Toxische Wirkungen gehorchen wie die therapeutischen einer Sättigungsfunktion. Für Medikamente wird angestrebt, dass toxische Effekte möglichst bei deutlich höheren Konzentrationen auftreten als therapeutische. Eine in der Entwick-

lung von Medikamenten seit langem etablierte Methode ist die Bestimmung der Letaldosis (LD). Die mittlere Dosis, bei der 50% der Tiere nach einer Behandlung sterben, ist die sog. LD₅₀.

Als Kenngrößen, die die Sicherheit eines Wirkstoffs beschreiben, haben sich die Größen **therapeutische Breite** und **therapeutischer Index** bewährt, Quotienten, die aus Kenngrößen zur therapeutischen Wirkstärke und zur toxischen Wirkung gebildet werden. Bei modernen Arzneistoffen wird ein therapeutischer Index von mindestens 1000 angestrebt.

Toxizität und Sicherheit von Medikamenten

LD₅₀ – Dosis des Wirkstoffs, bei der 50% der behandelten Tiere sterben

Therapeutische Breite – Quotient von LD₅₀/ED₅₀

Therapeutischer Index – Quotient von LD₅/ED₉₅, d. h. das Verhältnis der Dosis, bei der 5% der Versuchstiere sterben, zur Dosis, bei der 95% des therapeutischen Effekts erzielt werden

1.4.3 Toleranzbildung

Bei wiederholter Einnahme eines Medikaments kann es zu einer Abschwächung der Wirkung kommen. Um wieder den gleichen Effekt zu erzielen wie zuvor, muss die Dosis gesteigert werden. Dieses Phänomen wird als **Toleranzbildung** bezeichnet. Sie ist reversibel und kehrt nach Absetzen des Medikaments wieder auf die Ausgangswirkstärke zurück. Unterschieden werden **pharmakokinetische** und **pharmakodynamische Toleranz**. Bei **pharmakokinetischer Toleranz** kommt es zu einem beschleunigten Abbau des Medikaments. Gut bekannt ist dies für das Antikonvulsivum Carbamazepin. Pharmakodynamische Toleranz ist bei Einnahme von Opioiden wie Morphin oder Heroin zu beobachten, sie ist auch möglich bei der Anwendung von Benzodiazepinen. Bei therapeutischem Einsatz von Benzodiazepinen zur Anxiolyse entwickelt sie sich in der Regel nicht. Entsprechend ist keine Dosissteigerung notwendig (► Kap. 8). Bei hypnotischer oder muskelrelaxierender Wirkung ist eher eine Dosissteigerung bei wiederholter Gabe notwendig. Gegenüber Antidepressiva oder Antipsychotika entwickelt sich keine Toleranz.

1.5 Therapeutischer Einsatz von Pharmaka

Die Behandlung mit einem Pharmakon wird **Pharmakotherapie** genannt, die Behandlung mit einem Psychopharmakon entsprechend **Psychopharmakotherapie**. Es ist zu unterscheiden zwischen

- Akuttherapie,
- Erhaltungstherapie,
- Langzeittherapie/Rezidivprophylaxe.

1.5.1 Akuttherapie

Eine Akuttherapie hat das Ziel, bestehende Krankheitssymptome zu heilen oder zu lindern. Eine Akutbehandlung mit einem Psychopharmakon setzt das Bestehen einer Indikation voraus. Die Psychopharmakotherapie ist Teil eines **Gesamtbehandlungsplans**, der auch andere Therapieformen einschließt wie Gespräche, Psychotherapie oder sozialpsychiatrische und physikalische Maßnahmen.

Aspekte, die vor Beginn der Behandlung mit einem Psychopharmakon zu beachten sind, um ein bestmögliches Therapieansprechen zu erreichen und das Risiko des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen möglichst gering zu halten

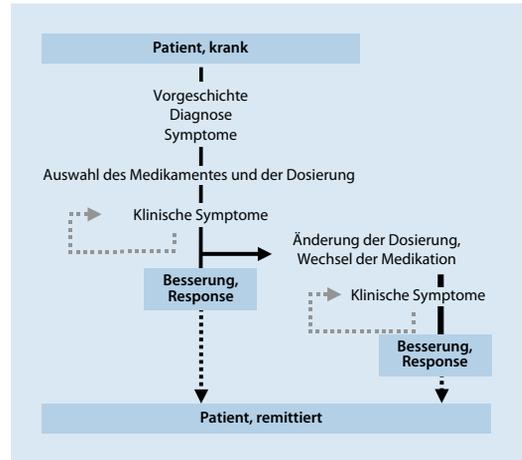
- Diagnosestellung
- Schweregrad der Erkrankung
- Dauer der Erkrankung
- Medikamentöse Vorbehandlungen
- Besonderheiten, die sich auf die Pharmakokinetik auswirken, z. B. eingeschränkte Nierenfunktion oder hohes Alter
- Besonderheiten, die sich auf die Pharmakodynamik auswirken, z. B. Begleiterkrankungen oder hohes Alter
- Suchtanamnese
- Wirkprofil des Psychopharmakons
- Nebenwirkungen und Kontraindikationen des Psychopharmakons
- Mögliche Wechselwirkungen des Psychopharmakons mit anderen Medikamenten
- Aufklärung und Information des Patienten über Dosis, Wirkung und mögliche

Nebenwirkungen, bei Bedarf Hinweis auf Wechselwirkung mit anderen Medikamenten einschließlich Alkohol oder anderen Stoffen

Wenn eine Indikation für eine Behandlung mit einem Psychopharmakon besteht, ist es das Ziel der Behandlung, für den Patienten den bestmöglichen Funktionszustand – möglichst eine Remission – herbeizuführen. Was maximal erreichbar ist, hängt wesentlich von der Erkrankung und den individuellen Gegebenheiten des Patienten ab. Bei einem Patienten mit einer Alzheimer-Demenz ist mit den derzeit verfügbaren Medikamenten nicht mehr als eine Stabilisierung oder eine Verlangsamung des Verlaufs möglich, während bei vielen Patienten mit einer Depression eine vollständige Remission erreichbar ist. Nach Feststellung der Diagnose und des Schweregrads der Erkrankung und ihrer Vorgeschichte mit früheren Behandlungen (Medikation und Ansprechen bzw. Nichtansprechen) werden Medikation und Zieldosis festgelegt. Die Besserung wird durch regelmäßige klinische Kontrollen überwacht. Bei fehlender oder unzureichender Besserung wird eine Änderung der Dosierung oder ein Wechsel der Medikation vorgenommen. Oftmals ist die Behandlung mit nur einem Medikament nicht ausreichend (■ Abb. 1.1). Bei den meisten psychiatrischen Erkrankungen, so bei der Behandlung depressiver oder schizophrener Erkrankungen, tritt eine klinisch relevante Besserung oft erst mit einer Verzögerung von einigen Wochen ein.

1.5.2 Erhaltungstherapie und Langzeittherapie/ Rezidivprophylaxe

Psychiatrische Erkrankungen erfordern oft eine Therapie über Monate, oft auch Jahre (z. B. ► Abschn. 14.2). Während durch die Erhaltungstherapie in den ersten 4–6 Monaten versucht wird, das Wiederauftreten der Symptome (»Rückfall«) durch fortgesetzte medikamentöse Therapie zu verhindern, soll die Langzeittherapie einen möglichst überdauernden, oft lebenslangen Schutz bieten. Bei der Rezidivprophylaxe ist es das Ziel,



■ Abb. 1.1 Schematische Darstellung des Verlaufs einer Psychopharmakotherapie

das Auftreten von neuen Episoden (»Rezidiv«) bei einer unipolaren oder bipolaren Depression oder bei einer Schizophrenie zu verhindern. Die Dosen für die Erhaltungstherapie sind in der Regel gleich hoch wie die bei der Akutbehandlung. In der Langzeittherapie kann es aus Gründen der Arzneimittelsicherheit und -verträglichkeit manchmal sinnvoll sein, eine minimal effektive Dosis einzusetzen. Dann muss aber darauf geachtet werden, dass es nicht zu einem Wirkungsverlust kommt.

In Phasen der Erhaltung- und Langzeittherapie ist eine regelmäßige klinische Überwachung der Pharmakotherapie notwendig, um das Risiko des Auftretens von Rezidiven zu verringern. Die ärztliche Überwachung beinhaltet auch regelmäßige Kontrollen von Laborparametern und ggf. die Messung von Medikamentenspiegeln im Blut (Hiemke et al. 2012), bei Lithium insbesondere aus Gründen der Sicherheit. Bei anderen Psychopharmaka ist eine Blutspiegeluntersuchung während der Erhaltungstherapiephase angezeigt, wenn eine Symptomverschlechterung beobachtet wird. Die Wirksamkeit einer antipsychotischen oder antidepressiven Behandlung kann aus verschiedenen, teils unbekanntenen Gründen, nachlassen; ein Grund kann die fehlende Compliance sein. Daher sollten Patienten, die an Depression, Schizophrenie oder einer bipolaren affektiven Störung leiden, nachdrücklich darin bestärkt werden, ihre Medikamente regelmäßig einzunehmen.

1.6 Checkliste

1. Definieren Sie den Begriff »Arzneimittel«.
2. Definieren Sie den Begriff »Fertigarzneimittel«.
3. Definieren Sie den Begriff »therapeutische Breite«.
4. Welche Art von Untersuchung wird in der Phase III durchgeführt?
5. Definieren Sie den Begriff »pharmakokinetische Toleranz«.
6. Bei welchen Psychopharmaka besteht kein Risiko der Entwicklung einer Toleranz?
7. Beschreiben Sie die Aspekte, die vor Einstellung auf ein Psychopharmakon beachtet werden müssen.
8. Bei vielen Patienten ist nach Ansprechen auf die Akuttherapie eine Weiterführung der medikamentösen Einstellung notwendig. Begründen Sie diesen Sachverhalt.

Literatur

- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al (2012) AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. *Psychopharmakotherapie* 19:91–122
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al (2011) AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 44:195–235
- Schulz E, Fleischhacker C (2005) Entwicklungspsychopharmakologie. In: Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A (Hrsg) *Entwicklungspsychiatrie. Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen*. Schattauer, Stuttgart, S 253

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Interaktionen

- 2.1 Pharmakokinetik und -dynamik im Zusammenspiel – 12**
- 2.2 Pharmakokinetik – 12**
 - 2.2.1 Bioverfügbarkeit – 13
 - 2.2.2 Verteilungsvolumen – 13
 - 2.2.3 Clearance – 14
 - 2.2.4 Eliminationshalbwertszeit – 14
 - 2.2.5 Gleichgewichtszustand (Steady State) – 14
- 2.3 Pharmakokinetische Phasen – 14**
 - 2.3.1 Absorption – 14
 - 2.3.2 Distribution – 15
 - 2.3.3 Metabolisierung – 15
 - 2.3.4 Exkretion – 16
- 2.4 Pharmakodynamik – 16**
 - 2.4.1 Rezeptoren – 16
- 2.5 Arzneimittelwechselwirkungen – 19**
- 2.6 Therapeutisches Drug Monitoring – 19**
- 2.7 Checkliste – 20**

2.1 Pharmakokinetik und -dynamik im Zusammenspiel

Pharmakokinetik – Der Begriff umfasst die Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion von Medikamenten (ADME).

Pharmakodynamik – Der Begriff beschreibt die Wirkungen der Medikamente auf den Organismus und deren Wirkmechanismen.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Medikaments können bei Patienten sehr variabel sein. Ursache hierfür kann eine unterschiedliche genetische Ausstattung mit arzneimittelabbauenden Enzymen oder mit Wirkstrukturen sein. Bei Kombination von Medikamenten kann es zu pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen kommen.

Um einen pharmakologischen Effekt zu erzielen, werden Medikamente in der Regel nicht direkt am Ort der Wirkung appliziert. In den meisten Fällen werden sie oral verabreicht. Nach der Einnahme werden sie vom Körper aufgenommen (Absorption), über den Blutstrom verteilt (Distribution) und gelangen so an ihren Wirkort. Welche Konzentration am Wirkort ankommt, hängt von der Dosis, aber darüber hinaus auch von den Gegebenheiten des Organismus ab. Die Medikamente müssen Organbarrieren überwinden, den Abbau in der Leber überstehen und im Körper verteilt werden. Durch Bindung an Zielstrukturen (»Rezeptoren«) entfalten sie ihre Wirkungen, erwünschte ebenso wie unerwünschte. Die Bindung ist nicht dauerhaft anhaltend. Die Medikamente lösen sich wieder von ihren Zielstrukturen und werden schließlich unverändert oder nach Biotransformation über die verfügbaren Wege ausgeschieden. In der Regel werden die Wirkungen durch Abbau der Medikamente (Metabolisierung) und anschließende Ausscheidung (Exkretion) über Niere oder Galle beendet (■ Abb. 2.1). Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion (ADME) sind die wesentlichen Prozesse der Pharmakokinetik, über die der Organismus auf den Fremdstoff wirkt. Diese haben Auswirkungen auf die Pharmakodynamik, die Wirkung von Pharmaka auf den Organismus.

Pharmakokinetische Prozesse bestimmen wesentlich die Intensität und Dauer von pharmakodynamischen Prozessen. Eine seltene, aber häufig ge-

fürchtete Veränderung ist bei Dauermedikation die Entwicklung einer Toleranz. Sie ist in der Praxis für Benzodiazepine, Psychostimulanzien oder Opiate bedeutsam. Bei Kombination von Medikamenten kann es zu pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen kommen, die beachtet werden müssen.

In der Kinder- und Jugendpsychiatrie muss auch der jeweilige Entwicklungsstand des Kindes bzw. Adoleszenten bei der Behandlung mit Psychopharmaka berücksichtigt werden. Es gibt entwicklungsabhängige physiologische und psychopathologische Besonderheiten. Sowohl die Pharmakokinetik als auch die Pharmakodynamik unterliegen von der Neonatalperiode über das Kindesalter und die Pubertät hinweg bis hinein in die Adoleszenz bedeutenden Entwicklungsprozessen. Plasmaspiegelbestimmungen zeigen für psychotrope Substanzen, dass dosisabhängige Plasmakonzentrationen altersabhängig variieren. Ursachen hierfür sind u. a. Veränderungen der Hormone, des autonomen Nervensystems, der Fettmasse und der Proteinbindung. Zusätzlich bestehen noch alters-typische Veränderungen im ZNS, wie z. B. unterschiedliche Rezeptordichten und -affinitäten.

2.2 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt und erklärt insbesondere den zeitlichen Konzentrationsverlauf der Medikamente und ihrer Metaboliten in Flüssigkeiten und Geweben des Körpers. Medikamente und so auch Psychopharmaka werden vom Organismus in der Regel als Fremdstoffe erkannt. Viele Mechanismen sorgen dafür, dass unser Körper mit diesen Fremdstoffen nicht oder nur wenig belastet wird. Psychopharmaka müssen nach meist oraler Einnahme im Magen oder im Darm freigesetzt werden (Liberation). Während der Passage durch den Magen-Darm-Trakt werden sie aufgenommen (Absorption). In der Leber werden sie chemisch modifiziert (Metabolismus) und schließlich während der Verteilung im Körper (Distribution) die Blut-Hirn-Schranke überwinden, um im Gehirn wirksam zu werden, bevor sie dann wieder ausgeschieden werden (Exkretion).