



Benkert
Hippius



Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie

8. Auflage

Unter Mitarbeit von
C. Fehr · G. Gründer
P. Heiser · C. Hiemke
H. Himmerich
C. Lange-Asschenfeldt
M.J. Müller
M. Paulzen · F. Regen
A. Steiger



Springer

Otto Benkert, Hanns Hippus

Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie

8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage

Otto Benkert · Hanns Hippus

Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie

8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage

Unter Mitarbeit von

C. Fehr · G. Gründer · P. Heiser · C. Hiemke · H. Himmerich ·

C. Lange-Asschenfeldt · M.J. Müller · M. Paulzen · F. Regen · A. Steiger



Springer

Professor Dr. med Otto Benkert, Mainz
Professor Dr. med. Hanns Hippus, München
Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Fehr, Frankfurt/Main
Professor Dr. med. Gerhard Gründer, Aachen
Professor Dr. med. Philip Heiser, Frankfurt (Oder)
Professor Dr. rer. nat. Christoph Hiemke, Mainz
Professor Dr. med. Hubertus Himmerich, Leipzig
Priv.-Doz. Dr. med. Christian Lange-Asschenfeldt, Düsseldorf
Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.Psych. Matthias J. Müller, Marburg/Gießen
Dr. med. Dipl.-Kfm. Michael Paulzen, Aachen
Dr. med. Francesca Regen, Berlin
Professor Dr. med. Axel Steiger, München

Anregungen bitte unter: www.ottobenkert.de

ISBN-13 978-3-642-13043-4 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

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

Springer-Verlag GmbH
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2011

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, 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.

Planung: Renate Scheddin, Heidelberg
Projektmanagement: Renate Schulz, Heidelberg
Lektorat: Karin Dembowski, München
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Coverbild: Dieter Krieg, Strenge Bettruhe, 2004, Kohle/Silikon/Acryl/Papier/Leinwand,
140 x 100 cm, Ausschnitt

Satz: medionet Publishing Services Ltd., Berlin
SPIN: 12787760

Gedruckt auf säurefreiem Papier

SPIN 12787760

18/5135 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort

Das *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* liegt jetzt in der 8. Auflage vor. Es ist in der Nachfolge der seit 1974 in 6 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 ein parallel dazu publiziertes frei zugängliches Psychopharmakablog (www.kompendium-news.de). Dem Leser wird weiterhin seit 2009 die Gelegenheit gegeben, sich in den Jahren, die zwischen den Neuauflagen des Kompendiums liegen, über den neuesten Stand zu den einzelnen Präparaten im *Pocket Guide: Psychopharmaka von A bis Z* mit eigenen Schwerpunkten für die Praxis zu informieren.

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 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 hingewiesen. Auch die Nutzenbewertung einiger Psychopharmaka durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird diskutiert.

In dieser 8. Auflage steht die Neuordnung der Wechselwirkungen (Interaktionen) ganz im Vordergrund. Die für den klinischen Alltag wichtigsten pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Wechselwirkungen finden sich jetzt gesammelt im Abschnitt »Interaktionen« unter jedem Präparat. In diesen gehen auch die bisherigen Informationen aus den Tabellen im jeweiligen allgemeinen Teil eines jeden Kapitels mit ein, weshalb sie

dort entfallen. Zusätzlich kann der Leser das pharmakokinetische Wechselwirkungsrisiko mittels neuer Tabellen im ► **Anhang INT** des Buches (und in ► **Kap. 17**) für jedes Präparat überprüfen und den zugrundeliegenden enzymatischen Prozess genau nachvollziehen. Eine Anleitung findet sich in der Legende der Anhangstabellen.

Ein eigener Abschnitt »Interaktion« für jedes Präparat findet sich im *Kompedium* erst seit der Auflage aus dem Jahre 2000 und ein eigenes Kapitel zu den Wechselwirkungen wurde zuerst in der Auflage 1995 geschrieben. Unser Wissen zu diesem Thema – gerade für die Anwendung im klinischen Alltag – hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Unser Ziel ist es, dem Leser einen Rahmen vorzugeben, der ihm kenntlich macht, wo die Risiken bei einer Kombinationstherapie beginnen. Erfreulicherweise gibt es in vielen Fällen risikoärmere Kombinationen, die durch unser neues Informationssystem leicht erkennbar sind. Jedem Arzt bleibt natürlich vorbehalten, den von uns empfohlenen Rahmen zu akzeptieren oder die Grenzen für sich weiter zu stecken.

Für die Treue zu nunmehr 36 Jahren Psychiatrischer Pharmakotherapie bedanken wir uns bei unseren Lesern sehr. Wir hoffen, dass wir mit den Aktualisierungen, den formalen Neuerungen und den regelmäßigen *KompediumNews* weiterhin den Standard bei der Verordnung von Psychopharmaka vorgeben können. Eine Gelegenheit zur weiteren Vertiefung des Wissens in unserem Fachgebiet wird dem Leser durch eine in Arbeit befindliche Neuauflage des *Handbuchs der Psychopharmakotherapie* (Hrsg.: G. Gründer und O. Benkert) gegeben sein.

Auf dem Cover dieser Auflage findet sich ein Ausschnitt aus dem Bild »Strenge Bettruhe« von Dieter Krieg.

In das *Kompedium* 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 großer Dank, sondern auch I. Anghelescu, E. Davids, O. Möller, A. Szegedi, I. Vernaleken und H. Wetzels für ihre frühere Mitarbeit.

Mainz, im Herbst 2010

Otto Benkert

Leseanweisung

- Die Kapiteileinteilung 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 ► Kap. 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. ► Kap. 7 (Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzugssyndromen) ist im allgemeinen Teil nach den einzelnen Suchtmitteln geordnet. In den ► Kap. 8–11 geben die Diagnosen 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 Spätsommer 2010 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** mit einem hochgestellten z gekennzeichnet. Die Ausweisung bezieht sich immer auf das zuerst zugelassene Präparat. Der Zulassungsstatus für die Gene-

rika 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. Zugelassene psychiatrische Indikationen sind kursiv gedruckt, andere Zulassungen für ein Psychopharmakon oder Randindikationen für die Psychiatrie erscheinen in Normaldruck.

- 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 eine 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.
- Der Abschnitt »Nebenwirkungen« wurde in dieser Auflage erweitert: die Angaben zu **Nebenwirkungen** sind den Fachinformationen, 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. Die Nebenwirkungen der Gruppen »sehr häufig« bis »gelegentlich« ent-

sprechen in der Regel (bis auf Zusammenfassungen, Vermeidung von Wiederholungen, Gewichtungen) den Originalangaben der Hersteller. Für die seltenen Nebenwirkungen ist unter der Rubrik »Sonstige Nebenwirkungen« eine subjektive Auswahl getroffen. 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« oder in der Bewertung erwähnt.
- Die wichtigen **Kontraindikationen** werden aufgezählt; darüber hinaus erfolgen jeweils Verweise auf ergänzenden Ausführungen. Kontraindikationen, die sich auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen beziehen, finden sich ab dieser Auflage jeweils im Abschnitt »Interaktionen«. Vollständige Angaben sind darüber hinaus den Fachinformationen zu entnehmen.
- Im Präparateteil werden die klinisch relevanten Interaktionen erwähnt. Neu sind die **Interaktionstabellen** im Anhang (► **Anhang INT**, Legende).
- 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).
- Die Empfehlungen des Kompendiums gelten für das Erwachsenenalter.

Leseanweisung für das Kompendium

Farbleitsystem für die einzelnen Kapitel

Warnhinweise

Achtung!

Wichtige Übersichten

Wirkstoff in ausführlicher Beschreibung im Präparateteil

Handelsnamen mit Darreichungsformen inkl. Generika

^p Zielbereich der Plasmakonzentration für die Hauptindikation

^z Zulassungsstatus beim BfArM, immer bezogen auf das zuerst zugelassene Präparat

Mindestens eine randomisierte Studie weist auf Wirksamkeit hin; das Präparat ist nicht zugelassen; Evidenzgrad IIa

Es existiert eine Serie von gut angelegten Studien, Fallkontrollstudien, experimentellen Einzelfallstudien; diese reichen aber für einen Wirksamkeitsnachweis bei der betreffenden Indikation noch nicht aus; Evidenzgrad IIb, z. T. auch III

Weiteres Interaktionsrisiko in Anhang INT überprüfen

322 Kapitel 4 - Anxiolytika

CAVE

Bei schneller i.v.-Verabreichung von Benzodiazepinen kann es zu vorübergehender Atemdepression, zu Blutdruckabfall und u. U. sogar zum Herzstillstand kommen.

Abhängigkeitsentwicklungen ist durch strenge Indikationsstellung, Wahl der niedrigsten notwendigen Dosis und einer Verordnung möglichst nicht über 4–6 Wochen hinaus vorzubeugen.

4

Leichte Absetzsymptome	Schwere Absetzsymptome	1
— Vermehrte Angst — Schlaflosigkeit — ...	— Verwirrheitszustände — Depersonalisation/Derealisation — ...	

Buspiron

Azapiron

Anxut (Eisai) Tbl. 5/ 10 mg	Busp (Hexal) Tbl. 5/ 10 mg
---	--

Pharmakokinetik

- Plasmakonzentration: 100–300 ng/ml^p.
- Plasmakonzentration: im Mittel 3 ng/ml^p.

Indikationen und Behandlungshinweise

- Angstzustände^z.
- Alkoholentzugssyndrom^(z): ▶ 7.2.1.
- Hinweise auf Wirksamkeit bei → GAS *leichter bis mittlerer Ausprägung* (▶ 1.4.1).
- Erste Hinweise auf Wirksamkeit bei → PTBS und zerebellärer Ataxie.

Dosierung

- Empfohlene Höchstdosis ambulant 20 mg in abendlicher Einzelgabe^z. Stationär können höhere Dosen gegeben werden (bis zu 150 mg^(z))
- CYP3A4-Inhibitoren, z. B. Erythromycin, können den Buspiron-Plasmaspiegel erhöhen (▶ Anhang INT).

^(z) Zwar Zulassung für die Indikation, aber Wirksamkeit nicht gesichert, oder Altzulassung

^(p) Zu erwartende mittlere Plasmakonzentrationen bei weniger gut belegtem therapeutischem Bereich

^z Angabe der max. zugelassenen Dosis, bezogen auf zuerst zugelassenes Präparat; Dosierungsangaben beziehen sich, wenn nicht anders erwähnt, auf alle zugelassenen Indikationen

Inhaltsverzeichnis

1	Antidepressiva	1
1.1	Übersicht	1
1.1.1	Einteilung der Antidepressiva nach ihrer chemischen Struktur	1
1.1.2	Einteilung der Antidepressiva nach primärem Angriffspunkt im ZNS	2
1.2	Wirkmechanismen	3
1.3	Allgemeine Therapieprinzipien	8
1.4	Indikationen	10
1.4.1	Depressive Störungen	10
	Unterschiede im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von Antidepressiva bei der depressiven Episode	11
1.4.2	Andere Medikamente und Verfahren zur Depressionsbehandlung	22
1.4.3	Panikstörung mit/ohne Agoraphobie	27
1.4.4	Generalisierte Angststörung	29
1.4.5	Angst und depressive Störung, gemischt	30
1.4.6	Phobische Störungen	30
1.4.7	Zwangsstörung	31
1.4.8	Posttraumatische Belastungsstörung	33
1.4.9	Somatoforme Störungen	35
1.4.10	Schmerzsyndrome	35
1.4.11	Chronic-Fatigue-Syndrom	38
1.4.12	Depressive Störungen bei Abhängigkeitserkrankungen	38
1.4.13	Essstörungen	39
1.4.14	Schlafstörungen	39
1.4.15	Klimakterische Beschwerden	39
1.4.16	Persönlichkeitsstörungen	40
1.5	Antidepressiva und Psychotherapie bei der Depression	40
1.5.1	Gesamtbehandlungsplan der Depression	40
1.5.2	Psychotherapeutische Verfahren bei Depressionen	41
1.5.3	Antidepressiva und Psychotherapie im Vergleich	42
1.6	Nebenwirkungen	45
1.6.1	Kardiale Nebenwirkungen	45
1.6.2	Vegetative Nebenwirkungen	47
1.6.3	Sedierung	47
1.6.4	Hämatopoetisches System	48
1.6.5	Neurologische Störungen	49

1.6.6	Allergische Reaktionen	49
1.6.7	Gewichtszunahme	49
1.6.8	Endokrine Begleitwirkungen und sexuelle Funktionsstörungen	50
1.6.9	Osteoporose und Frakturen, Gelenkbeschwerden	50
1.6.10	Absetzsyndrome	51
1.6.11	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion	51
1.6.12	Induktion einer (hypo)manischen Episode und eines häufigen Phasenwechsels	52
1.6.13	Suizidalität	52
1.6.14	Zentrales Serotoninsyndrom	55
1.7	Kontraindikationen	55
1.8	Interaktionen	56
1.8.1	Pharmakokinetische Interaktionen	56
1.8.2	Pharmakodynamische Interaktionen	56
1.9	Routineuntersuchungen	57
1.10	Dosierung	59
1.10.1	Dosierungsrichtlinien	59
1.10.2	Plasmakonzentrationen	61
1.10.3	Wirkungseintritt	61
1.10.4	Antidepressiva im höheren Lebensalter	63
1.11	Behandlungsdauer	64
1.11.1	Akuttherapie	64
1.11.2	Erhaltungstherapie	66
1.11.3	Rezidivprophylaxe	66
1.12	Therapieresistenz und unzureichende Response bei der depressiven Episode	68
1.12.1	Erste Maßnahmen bei unzureichendem Therapieerfolg	70
1.12.2	Wechsel des Antidepressivums und Dosiserhöhung	70
1.12.3	Kombinationsstrategien	71
1.12.4	Augmentationsstrategien	72
1.12.5	Andere Strategien bei Therapieresistenz	75
1.13	Präparate	76
2	Medikamente zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen	133
2.1	Übersicht	133
2.1.1	Zugelassene Arzneimittel bei bipolaren affektiven Störungen	134
2.2	Wirkmechanismen	136
2.3	Allgemeine Therapieprinzipien	138
2.4	Indikationen	139
2.4.1	Manische Episode	139
2.4.2	Bipolare affektive Störung	144
2.4.3	Rezidivprophylaxe bei schizoaffektiver Störung	154

2.5	Stimmungsstabilisierer und Psychotherapie	155
2.6	Nebenwirkungen	156
2.7	Kontraindikationen	156
2.8	Interaktionen	157
2.9	Routineuntersuchungen	157
2.10	Dosierung	160
2.10.1	Stimmungsstabilisierer im höheren Lebensalter	161
2.11	Präparate	162
3	Antipsychotika	181
3.1	Übersicht	181
3.1.1	Einteilung der Antipsychotika nach der chemischen Struktur	181
3.1.2	Einteilung der Antipsychotika nach der antipsychotischen Wirksamkeit (»neuroleptische Potenz«)	182
3.1.3	Einteilung der Antipsychotika nach ihren »atypischen« Eigenschaften	182
3.1.4	Klinische Wirkungsprofile der Antipsychotika	186
3.2	Wirkmechanismen	189
3.3	Allgemeine Therapieprinzipien	192
3.4	Indikationen	193
3.4.1	Schizophrene Störungen	194
3.4.2	Behandlung komorbider psychiatrischer Störungen bei Patienten mit Schizophrenie	204
3.4.3	Schizotype Störungen, wahnhafte Störungen, akute vorübergehende psychotische Störungen, induzierte wahnhafte Störungen	208
3.4.4	Schizoaffektive Störungen	209
3.4.5	Affektive Störungen	211
3.4.6	Zwangsstörung	212
3.4.7	Angststörungen	212
3.4.8	Demenzielle Erkrankungen	213
3.4.9	Tief greifende Entwicklungsstörungen	214
3.4.10	Alkohol- und drogeninduzierte Psychosen	215
3.4.11	Persönlichkeitsstörungen	216
3.4.12	Schmerzsyndrome	216
3.4.13	Neurologische Erkrankungen	216
3.5	Antipsychotika und psychosoziale Interventionen bei Schizophrenien	217
3.6	Nebenwirkungen	221
3.6.1	Unerwünschte neurologische und zentralnervöse Wirkungen	223
3.6.2	Metabolische Wirkungen	227
3.6.3	Kardiale Nebenwirkungen	232

3.6.4	Vegetative Nebenwirkungen	234
3.6.5	Veränderungen des hämatopoetischen Systems	235
3.6.6	Sonstige Nebenwirkungen	236
3.7	Kontraindikationen	237
3.8	Interaktionen	238
3.9	Routineuntersuchungen und -hinweise	239
3.10	Dosierung	243
3.10.1	Pharmakokinetik	244
3.10.2	Antipsychotika-Plasmakonzentrationen	245
3.10.3	Depotmedikation	246
3.10.4	Antipsychotika im höheren Lebensalter	247
3.11	Behandlungsdauer	248
3.11.1	Wirkungseintritt	248
3.11.2	Medikationsdauer	249
3.11.3	Indikation für eine Langzeitmedikation	250
3.11.4	Dosisreduktion und Absetzversuch	251
3.12	Non-Response, Therapieresistenz und Therapieversagen	252
3.12.1	Behandlungsoptimierung	253
3.12.2	Wechsel und Umstellen des Antipsychotikums	254
3.12.3	Kombination von Antipsychotika	257
3.12.4	Augmentationsstrategien	260
3.13	Präparate	262
4	Anxiolytika	327
4.1	Übersicht	327
4.2	Wirkmechanismen	327
4.3	Allgemeine Therapieprinzipien	330
4.4	Indikationen	332
4.4.1	Depressive Störungen	332
4.4.2	Panikstörung mit/ohne Agoraphobie	333
4.4.3	Generalisierte Angststörung	333
4.4.4	Phobische Störungen	334
4.4.5	Zwangsstörungen	334
4.4.6	Posttraumatische Belastungsstörung	334
4.4.7	Somatoforme Störungen	335
4.4.8	Manische Episode	335
4.4.9	Schizophrene Störungen	335
4.4.10	Extrapyramidalmotorische Störungen	335
4.5	Anxiolytika und Psychotherapie	336
4.6	Nebenwirkungen	336
4.6.1	Abhängigkeitsrisiko bei Benzodiazepinen	338
4.6.2	Absetzproblematik bei Benzodiazepinen	339
4.6.3	Benzodiazepinentzugsbehandlung	340
4.7	Kontraindikationen	341

4.8	Pharmakokinetik und Interaktionen	341
4.8.1	Pharmakokinetik der Benzodiazepine	341
4.8.2	Interaktionen der Benzodiazepine	343
4.9	Routinehinweise	343
4.10	Dosierung und Behandlungsdauer	343
4.10.1	Anxiolytika im höheren Lebensalter	344
4.11	Präparate	345
5	Hypnotika	367
5.1	Übersicht	367
5.2	Wirkmechanismen	368
5.2.1	Veränderungen von Schlaf-EEG-Parametern unter Hypnotika	370
5.3	Allgemeine Therapieprinzipien	372
5.3.1	Spezielle Therapiehinweise	372
5.4	Indikationen	376
5.4.1	Primäre Schlafstörung	376
5.4.2	Schlafstörungen bei psychiatrischen Erkrankungen und Stressoren	377
5.4.3	Schlafstörungen bei körperlichen Erkrankungen	378
5.4.4	Schlafstörungen und Substanzeffekte	379
5.5	Hypnotika und Psychotherapie	379
5.6	Nebenwirkungen	381
5.7	Kontraindikationen	382
5.8	Pharmakokinetik und Interaktionen	382
5.8.1	Pharmakokinetik der Benzodiazepinhypnotika	382
5.8.2	Pharmakokinetik der Non-Benzodiazepinhypnotika	384
5.8.3	Pharmakokinetik der übrigen Hypnotika	384
5.8.4	Interaktionen	384
5.9	Routinehinweise	384
5.10	Dosierung und Behandlungsdauer	385
5.10.1	Hypnotika im höheren Lebensalter	385
5.11	Präparate	386
6	Antidementiva	407
6.1	Übersicht	407
6.2	Wirkmechanismen	408
6.3	Allgemeine Therapieprinzipien	410
6.4	Indikationen	413
6.4.1	Alzheimer-Demenz	415
6.4.2	Vaskuläre Demenz und gemischte Demenz	418
6.4.3	Frontotemporale Demenz	420
6.4.4	Lewy-Körperchen-Demenz	421
6.4.5	Demenz bei M. Parkinson	423

6.4.6	Leichte kognitive Störung	424
6.4.7	Therapie der demenzassoziierten Verhaltensstörungen	425
6.5	Nichtmedikamentöse Maßnahmen in der Behandlung demenzieller Syndrome	428
6.6	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	429
6.7	Interaktionen und Dosierung	430
6.8	Behandlungsdauer und Therapieresistenz	430
6.9	Präparate	432
7	Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzugssyndromen	445
7.1	Übersicht	445
7.1.1	Therapieelemente bei schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit	446
7.1.2	Pharmakologische Interventionen bei Abhängigkeitserkrankungen	447
7.2	Suchtmittel	449
7.2.1	Alkohol (Ethanol)	449
7.2.2	Benzodiazepine	458
7.2.3	Opiate/Opioide	458
7.2.4	Kokain, Amphetamine und andere Substanzen aus der Gruppe der Psychostimulanzien	463
7.2.5	Ecstasy und Eve	465
7.2.6	Psychotomimetika (LSD, Meskalin, Psilocybin und ähnliche Substanzen)	466
7.2.7	Cannabis	467
7.2.8	Nikotin	467
7.3	Präparate	470
8	Medikamente zur Behandlung von sexuellen Störungen	505
8.1	Übersicht	505
8.2	Indikationen	506
8.2.1	Vermindertes sexuelles Verlangen	506
8.2.2	Erektionsstörungen	507
8.2.3	Störungen der sexuellen Erregung bei der Frau	509
8.2.4	Ejaculatio praecox und andere Ejakulationsstörungen	510
8.2.5	Gesteigertes sexuelles Verlangen und Paraphilien	511
8.2.6	Substanzinduzierte sexuelle Funktionsstörungen	512
8.3	Präparate	517
9	Medikamente zur Behandlung von Essstörungen	527
9.1	Übersicht	527
9.2	Indikationen	528
9.2.1	Anorexia nervosa	528

9.2.2	Bulimia nervosa	530
9.2.3	Binge-Eating-Störung	531
9.2.4	Adipositas	532
9.2.5	Gewichtszunahme als Nebenwirkung unter Psychopharmaka	534
9.3	Präparate	536
10	Psychostimulanzien und weitere Medikamente zur Behandlung von ADHS und Hypersomnien	539
10.1	Übersicht	539
10.2	Indikationen	541
10.2.1	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen	541
10.2.2	Narkolepsie	545
10.2.3	Primäre Hypersomnie	546
10.2.4	Schlafapnoe-Syndrom	547
10.3	Präparate	548
11	Medikamente zur Behandlung von Bewegungsstörungen in der Psychiatrie	561
11.1	Übersicht	561
11.2	Indikationen	561
11.2.1	Restless-legs-Syndrom und <i>periodic limb movement disorder</i>	561
11.2.2	Tic-Störungen	563
11.2.3	Parasomnien	564
11.2.4	Psychogene Bewegungsstörungen und Anfälle	566
11.3	Präparate	566
12	Medikamente zur Behandlung von Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen	573
12.1	Übersicht	573
12.2	Allgemeine Therapieprinzipien	574
12.3	Indikationen	576
12.3.1	Persönlichkeitsstörungen	576
	Borderline-Persönlichkeitsstörung	577
12.3.2	Verhaltensstörungen bei Intelligenzminderung	582
12.3.3	Spezifische Impulskontrollstörungen	583
13	Pharmakotherapie psychiatrischer Notfallsituationen	585
13.1	Übersicht und allgemeine Gesichtspunkte	585
13.2	Psychomotorische Erregungszustände	591
13.3	Delirante Syndrome	594
13.4	Störungen des Bewusstseins	596
13.4.1	Quantitative Bewusstseinsstörungen	596
13.4.2	Qualitative Bewusstseinsstörungen	597

13.5	Stuporöse Zustände	598
13.6	Suizidalität	600
13.6.1	Umgang mit suizidalen Patienten	601
13.6.2	Suizidprävention	603
13.7	Akute Belastungsreaktion	603
13.8	Psychopharmaka als Ursache psychiatrischer Akutsituationen	605
13.8.1	Allgemeine Störungen	605
13.8.2	Spezielle Störungen	605
13.8.3	Arzneimittelinduzierte psychiatrische Akutsituationen durch andere Pharmaka (»Nichtpsychopharmaka«)	608
14	Psychopharmaka im Alter und bei internistischen Erkrankungen	611
14.1	Psychopharmaka im Alter	611
14.2	Psychopharmaka bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen	614
14.2.1	Allgemeine Gesichtspunkte	614
14.2.2	Antidepressiva	615
14.2.3	Stimmungsstabilisierer	617
14.2.4	Antipsychotika	618
14.2.5	Anxiolytika	619
14.2.6	Antidementiva	620
14.2.7	Andere Pharmaka/Psychopharmaka	620
14.3	Psychopharmaka bei Lebererkrankungen	621
14.3.1	Allgemeine Gesichtspunkte	621
14.3.2	Antidepressiva	622
14.3.3	Stimmungsstabilisierer	624
14.3.4	Antipsychotika	625
14.3.5	Anxiolytika	626
14.3.6	Antidementiva	627
14.3.7	Andere Pharmaka/Psychopharmaka	627
14.4	Psychopharmaka bei Nierenerkrankungen	629
14.4.1	Allgemeine Gesichtspunkte	629
14.4.2	Antidepressiva	630
14.4.3	Stimmungsstabilisierer	632
14.4.4	Antipsychotika	632
14.4.5	Anxiolytika	633
14.4.6	Antidementiva	634
14.4.7	Andere Pharmaka/Psychopharmaka	634
14.5	Psychopharmaka bei Diabetes mellitus	636
15	Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit	639
15.1	Übersicht	639
15.2	Antidepressiva	640

15.2.1	Trizyklische Antidepressiva	640
15.2.2	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer	640
15.2.3	Monoaminoxidasehemmer	643
15.2.4	Andere Antidepressiva	643
15.3	Lithium	644
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
16	Psychopharmaka und Fahrtüchtigkeit	655
17	Pharmakokinetik und Arzneimittelinteraktionen	659
17.1.1	Pharmakokinetik	659
17.1.2	Genvarianten	661
17.1.3	Arzneimittelwechselwirkungen	663
17.1.4	Psychopharmaka bei Rauchern	665
17.1.5	Substrate von CYP-Enzymen	667
18	Intoxikationen	669
18.1	Allgemeine Gesichtspunkte	669
18.2	Symptomatik und Therapie spezieller Intoxikationen mit Psychopharmaka und Drogen	670
18.2.1	Antidepressiva	670
18.2.2	Stimmungsstabilisierer	673
18.2.3	Antipsychotika	675
18.2.4	Anxiolytika	677
18.2.5	Antidementiva	678
18.2.6	Psychostimulanzien/Medikamente zur Behandlung von ADHS und Hypersomnien	679
18.2.7	Medikamente zur Behandlung von Bewegungsstörungen in der Psychiatrie	680
18.2.8	Drogenintoxikationen	681
	Anhang INT	685
	Sachverzeichnis	691

Abkürzungsverzeichnis

A

AADC	aromatische Aminosäuredecarboxylase
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
AE	Alkoholembryopathie
AESB	Alkoholentzugssymptombogen
Amp.	Ampulle
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
AN	Anorexia nervosa
ApoE	Apolipoprotein E
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
APP	Amyloid-Präkursor-Protein
APS	attenuierte psychotische Symptome
ARDS	<i>adult respiratory distress syndrome</i>
ASP	alkoholismusspezifische Psychotherapie

B

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

C

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
COPD	chronische obstruktive Lungenerkrankungen
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i>
CPZ	Chlorpromazin
CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom P450

D

D₁	Dopaminrezeptor Typ 1
DA	Dopamin
DAR	Disulfiram-Alkohol-Reaktion
DAT	Dopamintransporter
DBT	dialektisch-behaviorale Therapie
DD	Differenzialdiagnose
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DLK	Lewy-Körperchen-Demenz
Drg.	Dragée(s)
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (IV. Revision)

E

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>

F

FAS	fetales Alkoholsyndrom
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMS	Fibromyalgiesyndrom
FTD	frontotemporale Demenz

G

GABA	γ -Aminobuttersäure
GAS	generalisierte Angststörung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GH	Wachstumshormon (<i>growth hormone</i>)
GHRH	Growth-hormone-Releasing-Hormon
GSK	Glykogensynthase-Kinase

H

H ₁	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

I

ICD-10	Internationale Klassifikation Psychischer Störungen (10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPT	interpersonelle Psychotherapie
IVIG	intravenöse Immunglobuline

K

KAP	konventionelle Antipsychotika
KHK	koronare Herzerkrankung
Kps.	Kapseln
KVT	kognitive Verhaltenstherapie

L

LOLA	L-Ornithin-L-Aspartat
LSD	Lysergsäurediethylamid
Lsg.	Lösung

M

mACH	muskarinischer Acetylcholinrezeptor
MBT	<i>mentalization-based therapy</i>
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

N

NA	Noradrenalin
NAION	nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie
NaSSA	noradrenerg/spezifisch serotonerges Antidepressivum mit α_2 -adrenozeptorantagonistischer Wirkung
NDRI	Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Associated</i>

NINDS-AIREN	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences</i>
NK	Neurokinin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNT	<i>number needed to treat</i>
NO	Stickstoffmonoxid
NPY	Neuropeptid Y
NSAID	nichtsteroidale Antiphlogistika
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

O

OR	Odds Ratio
OROS	<i>osmotic controlled release delivery system</i>
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

P

PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
PAOSS	<i>Positive and Negative Symptoms Scale</i>
PCK	Proteinkinase C
PCP	Phencyclidin
PDD	Demenz bei M. Parkinson
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
PPHN	primäre pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen
PPHN	primäre pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen
PRL	Prolaktin
PSD	Post-stroke-Depression
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung

R

RCT	randomisierte klinische Studie
REM	<i>rapid eye movement</i>
ROT	Realitätsorientierungstherapie
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
RLS	Restless-legs-Syndrom

S

SAD	saisonal anhängige affektive Störung
SET	Selbst-Erhaltungs-Therapie
SFT	<i>schema-focussed therapy</i>
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

t_{1/2}	β-Eliminationshalbwertszeit (bzw. Freisetzungshalbwertszeit bei Depotpräparaten)
Tbl.	Tablette
TDM	therapeutisches Drug-Monitoring
TEAS	<i>treatment-emergent switch</i>
TEI	Training emotionaler Intelligenz
TFP	<i>transference-focussed psychotherapy</i>
THC	Tetrahydrocannabinol
T_{max}	Zeit bis zum maximalen Plasmaspiegel
Trpf.	Tropfen
TSF	Training sozialer Fertigkeiten
TTS	transdermales therapeutisches System
TZA	trizyklisches Antidepressivum
TSH	Thyreotropin

U

UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
UM	<i>ultrarapid metabolizer</i>

V

VD	vaskuläre Demenz
VLPO	ventrolaterales präoptisches Areal
VNS	Vagusnervstimulation
VT	Verhaltenstherapie

W

WFSBP	<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>
--------------	---

Z

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 **Einteilung** antidepressiv wirksamer Arzneimittel basiert in der Regel auf chemischen Struktureigenschaften und/oder auf pharmakologischen Wirkprofilen und berücksichtigt damit nur einige der verschiedenen Eigenschaften einzelner Substanzen. Somit geben die nachfolgend aufgeführten Einteilungen (► 1.1.1 und ► 1.1.2; ■ Tab. 1.1) nur ein grobes Raster vor. Die frühere Klassifikation bezog sich auf die **chemische Struktur** (► 1.1.1). Heute werden die Antidepressiva nach dem **primären Angriffspunkt im ZNS** kategorisiert (► 1.1.2; ■ Tab. 1.1). Dieses Einteilungsprinzip ist zu bevorzugen, da es pharmakologisch aussagekräftiger ist. Dabei gestaltet sich die Klassifikation antidepressiv wirksamer Substanzen zunehmend komplexer: zum einen werden Antidepressiva mit neuen Wirkmechanismen eingeführt (z. B. *Agomelatin*), zum anderen wird der **Vereinigung multipler Wirkansätze** zunehmend eine entscheidende Bedeutung zugeschrieben (z. B. *Mirtazapin*, *Duloxetine*, *Trimipramin*). Unterstützung erhält die Annahme einer besonderen Bedeutung multipler Wirkansätze durch positive Befunde zu **Kombinationstherapien** von Antidepressiva sowie auch durch den Einsatz von atypischen Antipsychotika (AAP) mit ihrer primären Blockade der Dopamin-D₂- und Serotonin(5-HT)_{2A}-Rezeptoren in der Behandlung depressiver Störungen. Schließlich gewinnt die Vereinigung multipler Wirkansätze einzelner Substanzen dadurch an Bedeutung, dass dosisabhängig verschiedene Wirkmechanismen mit entsprechend unterschiedlichen Wirkungen im Vordergrund stehen können (z. B. bei *Doxepin* oder *Quetiapin* schlafanstoßend oder antidepressiv/antipsychotisch).

1.1.1 Einteilung der Antidepressiva nach ihrer chemischen 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 strukturell häufig nur gering, doch resul-

tieren 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. *Agomelatin*, *Bupropion*, *Duloxetin*, *Reboxetin*, *Venlafaxin* oder selektive Serotonin(5-HT)-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).

1.1.2 Einteilung der Antidepressiva nach primärem Angriffspunkt im ZNS

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*: TZA mit überwiegender NA-Wiederaufnahmehemmung zusammen mit Neurorezeptorwirkungen.

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)

- *Citalopram*, *Escitalopram*, *Fluoxetin*, *Fluvoxamin*, *Paroxetin*, *Sertralin*. *Escitalopram* hat die höchste Selektivität.

Überwiegende oder selektive NA-Wiederaufnahmehemmer

- *Reboxetin*: selektiver NA-Wiederaufnahmehemmer.
- *Maprotilin*: tetrazyklisches Antidepressivum mit überwiegender NA-Wiederaufnahmehemmung.
- *Mianserin*: tetrazyklisches Antidepressivum, NA-Wiederaufnahmehemmer mit zusätzlich Histamin- H_1 -, 5-HT $_2$ - und α_1 - und α_2 -antagonistischen Effekten.

Kombinierte 5-HT- und NA-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

- *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 α_2 -adrenozeptorantagonistischer Wirkung (NaSSA)

- *Mirtazapin*: Verstärkung der serotonergen und noradrenergen Neurotransmission bei weitgehend fehlender Monoaminwieder-

aufnahmehemmung; durch antagonistische Eigenschaften an 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren werden antidepressive Effekte wahrscheinlich über indirekte 5-HT₁-Rezeptorstimulation vermittelt, α₂-adrenozeptorantagonistische Wirkung.

Monoaminoxidasehemmer (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-HT₂-, DA- und α₁-adrenergen Rezeptoren; fehlende Monoaminwiederaufnahmehemmung.
- *Trazodon*: schwache 5-HT-Wiederaufnahmehemmung; antagonistisch an 5-HT₂- und α₁-adrenergen Rezeptoren.
- *Agomelatin*: Melatoninrezeptoragonist (MT₁ und MT₂) mit durch Antagonismus an 5-HT_{2C}-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, γ-Aminobuttersäure (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.
- AAP: für *Aripiprazol*, *Olanzapin* und *Quetiapin* ► 3.13, 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 Wirkmecha-

nismus 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 adaptiven Vorgängen, die sich mit der antidepressiven Wirkung unter Berücksichtigung verschiedener möglicher neurobiologischer Modelle depressiver Störungen in Zusammenhang bringen lassen. Dabei scheinen Antidepressiva wie auch Placebo letztlich einen Heilungsprozess anzustoßen, der bei einer Gabe von Antidepressiva eine größere Anzahl an Patienten als bei einer Gabe von Placebo betrifft.

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 ihre therapeutische Beeinflussung untersucht. Andere wichtige sekundäre Wirkprinzipien der Antidepressiva beziehen sich auf eine prä- und postsynaptische glutamaterge Beeinflussung, auf die Synthese des Proteins p11, welches die 5-HT_{1B}-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 finden sich beispielsweise genomweite Assoziationsstudien zur Identifizierung neuer genetischer Varianten, die einen Einfluss z. B. auf die Therapie-Response ausüben, Untersuchungen von Polymorphismen von Genen, deren Produkte monoaminerge Funktionen ausüben (Serotonintransportergen, Gen für die Katecholamin-O-Methyltransferase COMT, Gen für die MAO-A) sowie Untersuchungen der Bedeutung von Varianten im Gen für den purinergen P2X7-Rezeptor.

Neue pharmakologische Ansätze

- **Kortikotropin-Releasing-Hormon(CRH)-Rezeptor-1-Antagonisten** sind ein 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 Depres-

sion). Auch der Einsatz von **Kortisolsynthesehemmern** (*Metyparon*), von **Glukokortikoidrezeptor(GR)-Antagonisten** (*Mifepristone*) sowie die Untersuchung der Bedeutung des FK506-bindenden Proteins 51 (**FKBP51**) und die Entwicklung von FKBP51-Inhibitoren liegt theoretisch hierin begründet. Diese Ansätze sind klinisch nicht etabliert.

- Im Hinblick auf Befunde, die auf eine Bedeutung des Tachykinin-systems bei Depressionen hindeuten, werden **NK₁(Substanz-P)-** und **NK₂-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 NK₁-Rezeptorantagonisten *Aprepitant* ein negatives Ergebnis.
- *Dehydroepiandrosteron (DHEA)* ist ein neuroaktives Steroid mit antagonistischer Wirkung am GABA_A-Rezeptor und antiglukokortikoidem Effekt. In mehreren Studien wird *DHEA* antidepressive Eigenschaft zugeschrieben. Es ist als »Anti-Aging-Substanz« – allerdings ohne nachgewiesene Wirksamkeit – beliebt. In einer kürzlich publizierten, kontrollierten Studie konnten bei gesunden älteren Menschen keine positiven Effekte einer *DHEA*-Gabe auf kognitive Funktionen oder auf das subjektive Wohlbefinden nachgewiesen werden.
- 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* sowie von *Methionin* als direktem Vorläufer von *S-Adenosylmethionin* (SAM) die Hypothese, dass *Folsäure* (800 µg), *Vitamin B₁₂*, *Vitamin B₆* sowie SAM einen protektiven Effekt bezüglich der Entwicklung depressiver Symptome sowie eine antidepressive Wirkung haben sollen.
- Epidemiologische und klinische Studien weisen auf eine antidepressive Wirksamkeit von *Omega-3-Fettsäuren* (► 1.4.2, Fettsäuren) in der Monotherapie sowie als *add-on* zu Antidepressiva hin.
- 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.

■ Tab. 1.1 Übersicht der pharmakologischen Angriffspunkte von Antidepressiva

Antidepressivum	5-HT ₁	NA-I	DA-I	MAOH	mCh	H ₁	5-HT ₂	DA	α_1	α_2
Agomelatin	0	0	0	0	0	0	++	0	0	0
Amitriptylin	++	++	+/-	0	++	+++	++	+/-	+++	0
Amitriptylinoxid	++	++	+/-	0	++	++	++	0	++	0
Bupropion	+/-	+	++	0	+/-	+	+/-	0	+	+/-
Citalopram	+++	+/-	0	0	0	+/-	0	0	+/-	0
Clomipramin	+++	++	+/-	0	++	+	+	+/-	++	0
Doxepin	+	++	+/-	0	+	+++	++	0	+++	0
Duloxetin	+++	++	+	0	+/-	+/-	0	+	+/-	0
Escitalopram	+++	+/-	0	0	0	+/-	0	0	+/-	0
Fluoxetin	+++	+/-	+/-	0	+/-	+/-	0	+/-	+/-	0
Fluvoxamin	+++	+/-	0	0	0	0	0	+/-	+/-	0
Hypericum	++	+	+	0	0	0	?	0	0	0
Imipramin	++	+++	+/-	0	+	+/-	+	0	+	0
Maprotilin	0	++	+/-	0	++	+++	+	0	+	0
Milnacipran	++	++	0	0	0	0	0	0	0	0
Mirtazapin	+/-	0	0	0	+/-	+++	++	0	+	++