A close-up photograph of several prescription capsules. Some are red, some are blue, and one is white. They are arranged in a cluster, overlapping each other.

Gerd Laux · Otto Dietmaier

Psycho- pharmaka

Ratgeber für Patienten
und Angehörige

 Springer

Psychopharmaka

Gerd Laux
Otto Dietmaier

Psychopharmaka

Ratgeber für Patienten und Angehörige

10., neu bearbeitete Auflage

Mit 45 Abbildungen und 40 Tabellen

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux
Facharzt für Psychiatrie, Psychotherapie und
Neurologie
Institut für Psychologische Medizin (IPM)
83564 Soyen

Zentrum für Neuropsychiatrie
84478 Waldkraiburg

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität
80336 München

Dr. rer. nat. Otto Dietmaier
Ltd. Pharmaziedirektor
Klinikum am Weißenhof
Zentrum für Psychiatrie
74189 Weinsberg

ISBN 978-3-662-55575-0 ISBN 978-3-662-55576-7 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-55576-7>

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

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009, 2013, 2018
Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

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.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Fotonachweis Umschlag: © Dario Lo Presti / fotolia.com

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist Teil von Springer Nature
Die eingetragene Gesellschaft ist Springer-Verlag GmbH Deutschland
Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort zur 10. Auflage

Vier Jahre nach der letzten Auflage können wir aufgrund unverminderter Nachfrage nun die 10. aktualisierte Auflage dieses Psychopharmaka-Leitfadens vorlegen. Offenbar besteht weiterhin ein hoher Bedarf an sachlicher, fachlich fundierter, aber zugleich auch verständlicher Information zur Behandlung mit einer Medikamentenklasse, die häufig emotional bis ideologisch und kontrovers diskutiert wird.

Psychopharmaka gehören, wie in anderen Ländern auch, in Deutschland zu den am häufigsten verordneten Medikamenten – repräsentative Befragungen in der Bevölkerung kommen allerdings nach wie vor zu dem Ergebnis, dass der Informationsstand über Psychopharmaka klischeehaft, oft vorurteilsgeprägt ist. Dies zu verbessern ist ein Anliegen dieses Taschenbuchs.

Als Sachbuch soll es interessierten Laien, Patienten und Angehörigen als Informationsquelle und Ratgeber dienen.

In der Neubearbeitung wurde die bewährte Gliederung in einen allgemeinen und einen speziellen Teil beibehalten.

Im allgemeinen Teil werden in Einzelabschnitten dargestellt: die Wirkungsweise von Psychopharmaka, die Themenkreise Compliance, Neben- und Wechselwirkungen, Kombination, Umstellung und Absetzen, das Thema Abhängigkeit sowie der Einsatz bei Kindern und Jugendlichen, in der Schwangerschaft und im Alter.

Im speziellen Teil werden die Psychopharmaka-Hauptgruppen, Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer, Antipsychotika, Tranquillizer, Hypnotika, Antidementiva und Psychostimulanzien dargestellt, abschließend Entzugs- und Entwöhnungsmittel aufgeführt.

Im Anhang finden sich Internetlinks, ein Glossar zum besseren Verständnis von Fachbegriffen sowie Hinweise auf Literatur für Laien und Fachliteratur.

Eine besonders hohe Nachfrage haben die Merkblätter zur Patientenaufklärung erfahren. Sie wurden umfassend aktualisiert.

Wir würden uns freuen, wenn auch die Neuauflage dieses Taschenbuches dazu beitragen kann, den Wissensstand über Psychopharmaka und den angemessenen Umgang mit ihnen zu verbessern.

Dem Springer-Verlag, hier insbesondere Frau Scheddin und Frau Schulz, sowie der externen Lektorin Frau Dr. Dahmen-Roscher danken wir für die harmonische Zusammenarbeit.

Prof. Dr. Gerd Laux und Dr. Otto Dietmaier

Soyer/München und Weinsberg, im Herbst 2017

Inhaltsverzeichnis

I Allgemeiner Teil

1 Einführung	3
1.1 Seelische Erkrankungen – häufig und kostenintensiv.....	4
1.2 Pro und kontra Psychopharmaka	5
1.2.1 Ablehnung – „nur teure Placebos“	5
1.2.2 Zustimmung	6
1.3 Ein Rückblick auf die Geschichte	6
1.4 Fehlentwicklungen.....	8
1.5 Mehr Antidepressiva, weniger Beruhigungsmittel.....	9
2 Was sind Psychopharmaka?.....	11
2.1 Definition	12
2.2 Einteilung in Substanzgruppen.....	12
3 Wie wirken Psychopharmaka?.....	15
3.1 Die Rolle der Neurotransmitter	16
3.1.1 Depressionen	16
3.1.2 Schizophrene und drogeninduzierte Psychosen.....	17
3.1.3 Unruhezustände, Angst- und Schlafstörungen	17
3.1.4 Demenzen	17
3.2 Rezeptoren, Signalübertragung, Nervenzellplastizität.....	17
4 Psychopharmaka – wann und für wen?	19
4.1 Wann sind Psychopharmaka unverzichtbar?.....	20
4.2 Wann sind Psychopharmaka hilfreich?.....	20
4.3 Grenzen und Gefahren bestimmter Psychopharmaka.....	20
4.4 Individuelle Faktoren.....	21
4.5 „Gute Natur, böse Chemie“	21
4.6 Psychotherapie statt Psychopharmaka?	22
4.7 Gesamtbehandlungsplan, Begleittherapien	22
5 Compliance/Adhärenz (Therapietreue) und Patienteninformation	25
5.1 Definition und Zielsetzung	26
5.2 Patienteninformation (Psychoedukation).....	26
5.3 Medikationsplan und Hilfsmittel	27
5.4 Umgang mit Generika.....	28
5.5 Einfluss von Darreichungsformen	29
5.5.1 Ampullen (zur Injektion oder Infusion).....	29
5.5.2 Tabletten, Kapseln und Dragees	30
5.5.3 Tropfen und Saft	30
5.5.4 Orale Einnahme oder besser Depotgabe?	30

5.6	Dosierung	31
5.7	Einnahmezeitpunkt	31
5.8	Wirkungsbeginn	32
5.9	Einnahmedauer	32
6	Welche Neben- und Wechselwirkungen sind wichtig?	35
6.1	Besonderheiten	36
6.2	Der Beipackzettel	36
6.3	Nebenwirkungen einzelner Psychopharmakagruppen	36
6.4	Überdosierungen und Vergiftungen	37
6.5	Gegenanzeichen	37
6.5.1	Absolute Gegenanzeichen	37
6.5.2	Relative Gegenanzeichen	38
6.6	Wechselwirkungen (Interaktionen)	38
7	Kontrolluntersuchungen	41
7.1	Kontrolluntersuchungen bei Antidepressivatherapie	42
7.2	Kontrolluntersuchungen bei Antipsychotikatherapie	42
7.3	Weitere erforderliche Kontrollen	42
8	Psychopharmaka und Lebensqualität	47
8.1	Fahrtauglichkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen	48
8.1.1	Antidepressiva	49
8.1.2	Antipsychotika/Neuroleptika	49
8.1.3	Tranquillizer und Hypnotika	49
8.1.4	Psychostimulanzen	50
8.2	Störungen der Sexualität	50
8.2.1	Antidepressiva	50
8.2.2	Antipsychotika	51
8.3	Eingeschränkte Wirkung durch Ernährung und Genussmittel	51
8.4	Gewicht	52
8.4.1	Atypische Antipsychotika	53
8.4.2	Stimmungsstabilisierer und Tranquillizer	53
8.5	Sonstige Beeinträchtigungen	53
8.6	Allgemeine Lebensführung	53
9	Psychopharmaka bei körperlichen Krankheiten	55
9.1	Koronare Herzerkrankung	56
9.2	Schlaganfall	56
9.3	Parkinson-Erkrankung	56
9.4	Diabetes mellitus	56
9.5	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, Tumoren	57
10	Sucht – machen Psychopharmaka abhängig?	59
10.1	Gewöhnungsrisiko bei Schlaf- und Beruhigungsmitteln	61
10.2	Modernes Leben – ein Risiko für Medikamentenmissbrauch?	61
10.3	Behandlung	62

11	Wie werden Psychopharmaka sinnvoll kombiniert, umgestellt oder abgesetzt?.....	63
11.1	Chancen und Risiken einer Kombinationsbehandlung.....	64
11.2	Wechsel des Medikaments („Umstellung“).....	65
11.2.1	Antipsychotika	65
11.2.2	Antidepressiva	65
11.3	Absetzen des Medikaments	66
12	Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit.....	69
12.1	Schwangerschaft.....	70
12.1.1	Antidepressiva	71
12.1.2	Antipsychotika/Neuroleptika.....	71
12.1.3	Tranquillizer	72
12.1.4	Stimmungsstabilisierer	72
12.2	Stillzeit.....	72
13	Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen	73
14	Psychopharmaka im Alter.....	77
14.1	Veränderungen im Alter	79
14.2	Hauptindikationen für Psychopharmaka im Alter.....	80
14.3	Nebenwirkungen.....	80
14.4	Grundregeln	81
II	Spezieller Teil	
15	Antidepressiva	85
15.1	Einteilung	86
15.2	Präparateübersicht.....	86
15.3	Pharmakologische Wirkung	86
15.4	Grundzüge der Behandlung.....	90
15.4.1	Beurteilung des Schweregrads	91
15.4.2	Dosierung	92
15.4.3	Wann beginnt die Wirkung?.....	92
15.4.4	Was folgt auf die Akutbehandlung?.....	93
15.4.5	Begleitmedikation.....	93
15.4.6	„Therapieresistenz“	94
15.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Gegenanzeigen	94
15.5.1	Nebenwirkungen.....	94
15.5.2	Gegenanzeigen	96
15.6	Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen	96
15.7	Einzelpräparate	97
16	Stimmungsstabilisierer	103
16.1	Einteilung	104
16.1.1	Lithium	104

16.1.2	Antiepileptika.....	104
16.1.3	Antipsychotika der 2. Generation (SGA).....	104
16.2	Präparateübersicht.....	105
16.3	Pharmakologische Wirkung	105
16.3.1	Lithium	105
16.3.2	Antiepileptika.....	106
16.4	Grundzüge der Behandlung.....	106
16.4.1	Lithium	106
16.4.2	Antiepileptika.....	108
16.4.3	Antipsychotika siehe Kap. 17	109
16.5	Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen	109
16.5.1	Lithium	109
16.5.2	Antiepileptika.....	111
16.6	Gegenanzeigen	111
16.6.1	Lithium	111
16.6.2	Antiepileptika.....	111
16.7	Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen.....	112
16.7.1	Lithium	112
16.7.2	Antiepileptika.....	112
16.8	Einzelpräparate	113
17	Antipsychotika (Neuroleptika)	115
17.1	Einteilung	116
17.1.1	Rückblick	116
17.1.2	Einteilung nach der chemischen Struktur	117
17.1.3	Einteilung nach der „neuroleptischen Potenz“.....	117
17.1.4	Einteilung nach dem Rezeptorprofil	117
17.1.5	Einteilung in Antipsychotika der 1. und 2. Generation (typische und atypische Substanzen) ..	118
17.2	Präparateübersicht.....	119
17.3	Pharmakologische Wirkung	119
17.3.1	Dopamin und seine Rezeptoren	119
17.3.2	Blockade anderer Rezeptoren	120
17.4	Grundzüge der Behandlung.....	121
17.4.1	Probleme vor der Behandlung	122
17.4.2	Akutbehandlung	122
17.4.3	Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe.....	123
17.5	Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	125
17.5.1	Extrapyramidalmotorische Symptome	125
17.5.2	Blut-, Haut-, Augen- und Leerveränderungen	127
17.5.3	Zentralnervöse, vegetative und psychische Nebenwirkungen	128
17.5.4	Hormonelle Nebenwirkungen.....	129
17.5.5	Gewichtszunahme, Diabetes und Dyslipidämie	129
17.5.6	Kardiale Nebenwirkungen	130
17.5.7	Übersicht über die Nebenwirkungen	130
17.5.8	Gegenanzeigen	130
17.6	Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen.....	131
17.7	Einzelpräparate	131

18	Tranquillizer (Beruhigungsmittel)	137
18.1	Einteilung	138
18.1.1	Chemisch-pharmakologische Einteilung	138
18.1.2	Klinische Einteilung	139
18.1.3	Kurze oder lange Halbwertszeit?	139
18.2	Präparateübersicht	139
18.3	Pharmakologische Wirkung	139
18.3.1	Suche nach der Wirkungsweise	139
18.3.2	Neuropharmakologische Wirkungsweise	140
18.4	Grundzüge der Behandlung	142
18.4.1	Benzodiazepine	142
18.4.2	Sonstige Tranquillizer	144
18.5	Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	144
18.5.1	Nebenwirkungen	144
18.5.2	Gegenanzeigen	145
18.6	Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen	146
18.6.1	Benzodiazepine	146
18.6.2	Andere Substanzen	146
18.7	Einzelpräparate	147
19	Hypnotika (Schlafmittel)	151
19.1	Einteilung	152
19.1.1	Hypnotika im engeren Sinn	152
19.1.2	Andere Substanzen, die bei Schlafstörungen zum Einsatz kommen	153
19.2	Präparateübersicht	154
19.3	Pharmakologische Wirkung	154
19.3.1	Natürlicher Schlaf (Physiologie des Schlafes)	154
19.3.2	Schlafprofil	154
19.3.3	Wirkung der Hypnotika	155
19.3.4	Hypnotika im engeren Sinn	157
19.3.5	Andere Substanzen, die bei Schlafstörungen zum Einsatz kommen	157
19.4	Grundzüge der Behandlung	158
19.4.1	Einteilung	158
19.4.2	Ursachen von Schlafstörungen	158
19.4.3	Behandlungsmöglichkeiten	159
19.5	Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	161
19.6	Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen	162
19.7	Einzelpräparate	163
20	Antidementiva	167
20.1	Einteilung	168
20.2	Präparateübersicht	168
20.3	Pharmakologische Wirkung	169
20.4	Grundzüge der Behandlung	170
20.5	Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	171
20.6	Wichtige Wechselwirkungen	172
20.7	Einzelpräparate	172

21	Psychostimulanzien	175
21.1	Einteilung	176
21.2	Präparateübersicht	176
21.3	Pharmakologische Wirkung	176
21.4	Grundzüge der Behandlung	177
21.5	Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen und Gegenanzeigen	178
21.6	Wichtige Wechselwirkungen	180
21.7	Einzelpräparate	180
22	Entzugs- und Entwöhnungsmittel	183
22.1	Einteilung	184
22.2	Präparateübersicht	184
22.3	Pharmakologische Wirkung	184
22.4	Grundzüge der Behandlung	186
22.4.1	Alkoholentzug und -entwöhnung	186
22.4.2	Drogenentzug, -entwöhnung und Substitutionsbehandlung	188
22.4.3	Raucherentwöhnung	189
22.5	Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen, Gegenanzeigen	191
22.6	Wichtige Wechselwirkungen	193
22.7	Einzelpräparate	194
	Serviceteil	197
	Glossar	198
	Merkblätter Patientenaufklärung	201
	Internetlinks	215
	Weiterführende Literatur	216
	Präparate- und Substanzverzeichnis	217
	Stichwortverzeichnis	222

Zehn Goldene Regeln

- Nehmen Sie Psychopharmaka nur auf ärztliche Anweisung und lassen Sie sich vom Arzt Ihres Vertrauens exakt über Wirkungen und Nebenwirkungen informieren.
- Informieren Sie Ihren Arzt darüber, welche Medikamente Sie derzeit einnehmen und sprechen Sie offen über etwaige (auch frühere) Probleme mit Alkohol, Drogen, Schmerz- und Beruhigungsmitteln.
- Wenn Sie das Gefühl haben, dass Ihnen das Medikament nicht hilft oder dass störende Nebenwirkungen auftreten, suchen Sie Ihren Arzt auf.
- Ändern Sie nicht eigenmächtig die Dosis und setzen Sie Psychopharmaka nicht abrupt ab.
- Kombinieren Sie sie nicht eigenmächtig mit (frei verkäuflichen) anderen Medikamenten und verzichten Sie auf Alkohol.
- Beachten Sie die mögliche sedierende (beruhigende/dämpfende) Wirkung von Psycho-pharmaka (Fahrtauglichkeit, Arbeitsfähigkeit) und fragen Sie ggf. Ihren Arzt.
- Eine ununterbrochene, längerfristige Einnahme von Benzodiazepin-Tranquillizern und Schlafmitteln sollte vermieden werden, da sie zu Abhängigkeit führen kann.
- Führen Sie bei Langzeitherapie mit Depotneuroleptika oder Lithium einen Behandlungs-„Pass“ mit sich.
- Hören Sie nicht auf „gut gemeinte Ratschläge“ (von Bekannten, anderen Patienten, Regenbogenpresse), entfernen Sie nicht mehr benötigte Psychopharmaka aus dem Haushalt bzw. bewahren Sie die Medikamente so auf, dass sie für Kinder oder andere Personen nicht zugänglich sind.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche zusätzlichen Therapiemaßnahmen für Sie in Frage kommen, z. B. Entspannungsverfahren, physikalische Maßnahmen, Psycho-therapie, Ratschläge zur Lebensführung (Psychohygiene).

Allgemeiner Teil

- Kapitel 1 Einführung – 3
- Kapitel 2 Was sind Psychopharmaka? – 11
- Kapitel 3 Wie wirken Psychopharmaka? – 15
- Kapitel 4 Psychopharmaka – wann und für wen? – 19
- Kapitel 5 Compliance/Adhärenz (Therapietreue) und Patienteninformation – 25
- Kapitel 6 Welche Neben- und Wechselwirkungen sind wichtig? – 35
- Kapitel 7 Kontrolluntersuchungen – 41
- Kapitel 8 Psychopharmaka und Lebensqualität – 47
- Kapitel 9 Psychopharmaka bei körperlichen Krankheiten – 55
- Kapitel 10 Sucht – Machen Psychopharmaka abhängig? – 59
- Kapitel 11 Wie werden Psychopharmaka sinnvoll kombiniert, umgestellt oder abgesetzt? – 63
- Kapitel 12 Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit – 69
- Kapitel 13 Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen – 75
- Kapitel 14 Psychopharmaka im Alter – 79

Einführung

- 1.1 Seelische Erkrankungen – häufig und kostenintensiv – 4
- 1.2 Pro und kontra Psychopharmaka – 5
- 1.3 Ein Rückblick auf die Geschichte – 6
- 1.4 Fehlentwicklungen – 8
- 1.5 Mehr Antidepressiva, weniger Beruhigungsmittel – 9

Wohl kaum eine andere Arzneimittelgruppe hat durch ihre Einführung so immense therapeutische Möglichkeiten eröffnet wie die Psychopharmaka. In den rund 60 Jahren seit ihrer Entdeckung haben sie vielen psychisch Kranken entscheidend geholfen und dafür gesorgt, dass seelische Krankheiten auch durch Nichtpsychiater/Allgemeinärzte behandelt werden können. Heute sind die Psychopharmaka aus der Therapie psychischer Erkrankungen nicht mehr wegzudenken, die Weltgesundheitsorganisation (WHO, 19. Version 2015) hat 12 Substanzen aus dieser Gruppe in die Liste der unentbehrlichen Medikamente aufgenommen.

1.1 Seelische Erkrankungen – häufig und kostenintensiv

Psychische Erkrankungen wie Depressionen, Demenzen, psychosomatische Störungen, Belastungs- und Anpassungsstörungen, Alkoholismus und Schizophrenie zählen insbesondere in den modernen Industriegesellschaften zu den Hauptgründen für durch Behinderung beeinträchtigte Lebensjahre (Bericht der Weltgesundheitsorganisation WHO,

Hochrechnungen der Weltbank und der Harvard Universität). In Deutschland leidet etwa jeder Dritte innerhalb eines Jahres an psychischen Störungen, die der Behandlung bedürfen, und bei den Patienten eines Allgemeinarztes beträgt der Anteil psychisch Kranker rund ein Drittel. Über 40 % der Krankenbeschreibungen stehen im Zusammenhang mit psychischen Störungen (Abb. 1.1).

Gleichzeitig haben neue Untersuchungen ergeben, dass sich viele körperliche und psychische Erkrankungen gegenseitig bedingen – z. B. erhöhen psychische Erkrankungen das Risiko für koronare Herzerkrankung, Schlaganfall und Diabetes, umgekehrt sind u. a. Herzinfarkt, Schlaganfall, Parkinson-Erkrankung, chronische Lungen- und Rheumaerkrankungen sowie chronische Schmerzzustände zu einem hohen Prozentsatz v. a. mit Depressionen und Angststörungen verbunden.

Auch als Ursache für Frühberentungen haben psychische Störungen stark zugenommen, mit ca. 35 % liegen sie aktuell laut Statistik der Rentenversicherungsträger an der Spitze!

Die Behandlung psychischer Erkrankungen ist sozialmedizinisch von größter Bedeutung.

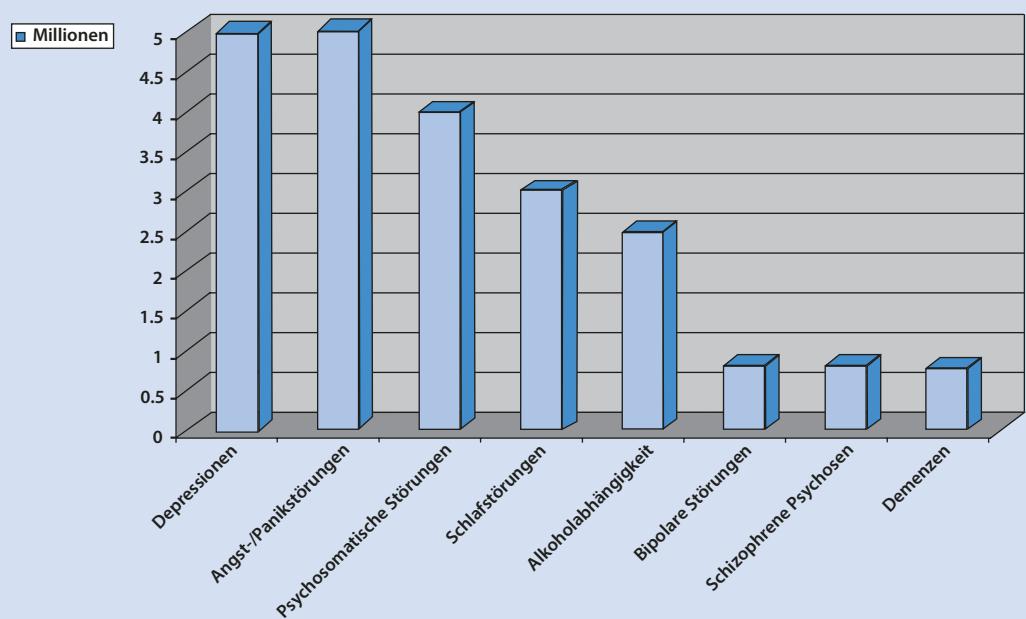


Abb. 1.1 Häufigkeit psychischer Erkrankungen in Deutschland

1.2 • Pro und kontra Psychopharmaka

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes betragen die direkten Krankheitskosten für psychische und Verhaltensstörungen im Jahr 2010 etwa 28,7 Mrd. Euro, damit mehr als 11 % der gesamten Krankheitskosten.

➤ Die Kosten für psychische Erkrankungen steigen überproportional.

Der Kostenfaktor Arzneimittel schlug 2015 mit knapp 40 Mrd. Euro zu Buche (17 % der Leistungsausgaben der GKV), d. h. pro gesetzlich Versichertem werden ca. 500 Euro jährlich für Arzneimittel ausgegeben. Psychopharmaka gehören in Anbetracht der oben skizzierten Häufigkeit und Bedeutung psychischer Erkrankungen zu den meistverordneten Medikamenten (☞ Tab. 1.1), preislich gehören sie mit Tagestherapiekosten von z. B. durchschnittlich ca. 20 Cent für ein Antidepressivum in Deutschland zu den preisgünstigsten Medikamenten.

Bezogen auf die medizinischen Anwendungsbiete (Indikationen) gehören die Psychopharmaka zu den verordnungsstärksten Gruppen: Insgesamt wurden 2016 2 Milliarden Tagesdosen (DDD) Psychopharmaka verschrieben.

Wie in allen europäischen Ländern stehen auch in Deutschland Antidepressiva mit weitem Abstand an der Spitze der Psychopharmakaverordnungen. Ca. 8 % aller Europäer nehmen Antidepressiva ein, davon ca. 5 % der Deutschen (Griechenland 3 %, Portugal 16 %). Hinsichtlich Antidepressiva-Tagesdosen je 1.000 Personen liegt Deutschland im Mittelfeld unter dem OECD-Durchschnitt, deutlich darüber liegen Australien, Kanada, Schweden, Großbritannien, Dänemark und Spanien.

➤ Auch in Deutschland zählen Psychopharmaka zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln. Der Umsatz dieser Arzneimittelgruppe betrug im Jahr 2015 im ambulanten Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mehr als 2,5 Mrd. Euro

1.2 Pro und kontra Psychopharmaka

1.2.1 Ablehnung – „nur teure Placebos“

Keine andere Arzneimittelgruppe ist so umstritten und wird so emotional diskutiert wie die Psychopharmaka, viele Menschen begegnen ihnen mit Skepsis. Sie sollen abhängig machen, ruhigstellen und die Persönlichkeit verändern. Die vertretenen Ansichten sind teilweise sehr undifferenziert. Gefördert durch negative Schlagzeilen und eine häufig unqualifizierte Berichterstattung in den Medien, bestehen erhebliche Vorurteile und Wirksamkeitszweifel gegenüber Psychopharmaka. So werden Studien an ausgewählten Patienten referiert, in denen z. B. Antidepressiva nur bei schweren Depressionen einer Placebogabe überlegen waren. Da in kontrollierten Studien oft ca. 40 % der „Depressionen“ auf Placebo respondieren und ca. 60 % auf ein Antidepressivum, wird ihnen insgesamt nur eine schwache Wirksamkeit attestiert.

Im Falle der referierten Depressionsstudien muss darauf hingewiesen werden, dass die Diagnose „leicht- bis mittelgradige Depression“ unscharf ist und in nicht wenigen Fällen eine stressbedingte, psychoreaktive „Befindlichkeits- oder

☞ Tab. 1.1 Meistverordnete Arzneimittelgruppen in Deutschland. (Adapt. nach Arzneiverordnungsreport 2017)

Rang 2016	Indikationsgruppe	Verordnungen
		(in Millionen)
1	Angiotensinhemmstoffe (ACE-Hemmer, Blutdrucksenker)	58,7
2	Psychopharmaka (Psycholeptika + Psychoanaleptika)	47,3
3	Analgetika	45,6
4	Betarezeptorenblocker	41,4
5	Antiphlogistika/Antirheumatika	40,9

1 Anpassungsstörung“ („Burn-out“, wenn arbeitsplatzbedingt) und keine depressive Erkrankung im eigentlichen Sinne vorlag. Auch wird moniert, dass vonseiten der pharmazeutischen Unternehmen nur positive Studien (wiederholt) publiziert werden („Publication Bias“). Hierzu ist zu bemerken, dass seit einigen Jahren alle Studien in einem öffentlich zugänglichen Internetregister aufgeführt werden und dass die Publikationsverzerrung (leider) auch für Psychotherapiestudien gilt. (<http://clinicaltrials.gov>, EudraCT, PharmNetBund).

Hier muss kurz auf das **Placebophänomen** eingegangen werden: Schon 1955 wurden bemerkenswerte Wirkeffekte von wirkungslosen „Scheinmedikamenten“ u. a. bei Schmerzpatienten beschrieben („the powerful Placebo“). Untersuchungen zur Heilkraft von Vorstellungen konnten zeigen, dass positive Erwartungen („Der Glaube versetzt Berge“), Rituale („konditioniertes Lernen“) und das Vertrauen zum Therapeuten von entscheidender Bedeutung sind. Bemerkenswerterweise sind Scheinmedikamente, von deren hilfreicher Wirkung man überzeugt ist (Heilserwartung), auch dann erfolgreich, wenn der Patient weiß, dass er mit einem Scheinmedikament behandelt wird („offener Placeboeffekt“)! Bei psychosomatischen und psychischen Erkrankungen (z. B. Reizdarmsyndrom, Schlaf-, Angst-, depressive Störungen) spielt der Placeboeffekt eine besondere Rolle, 30–60 % der Patienten sprechen auf diese Behandlung an. Jüngst wurden interessante biologische Effekte von Placebos auf Immunsystem und neurobiochemische Prozesse (Endorphine, Dopamin, Oxytocin) beschrieben.

Umfrageergebnisse

Repräsentative Umfragen, wie die Behandlung mit Psychopharmaka in der deutschen Bevölkerung gesehen wird, ergaben, dass (verglichen mit anderen Industriestaaten) in keinem Land der Wissensstand derartig niedrig ist. Auf die Frage nach der am besten geeigneten Behandlung für psychische Erkrankungen wie Schizophrenie oder Depression nannte nur jeder Siebte Psychopharmaka. Dagegen wurde mehr als doppelt so häufig von ihrem Gebrauch abgeraten.

An den ins Feld geführten Argumenten wird ein erschreckendes Unwissen über Psychopharmaka deutlich. Es zeigt sich, dass nicht zwischen den verschiedenen Psychopharmakagruppen differenziert wird, sondern dass sie offenbar alle mit den Beruhigungsmitteln (Tranquillizern) gleichgesetzt werden.

So wird stereotyp behauptet: Psychopharmaka dienen zur Ruhigstellung, sie liefern die Patienten den Ärzten aus, machen abhängig und verursachen schwere Nebenwirkungen.

1.2.2 Zustimmung

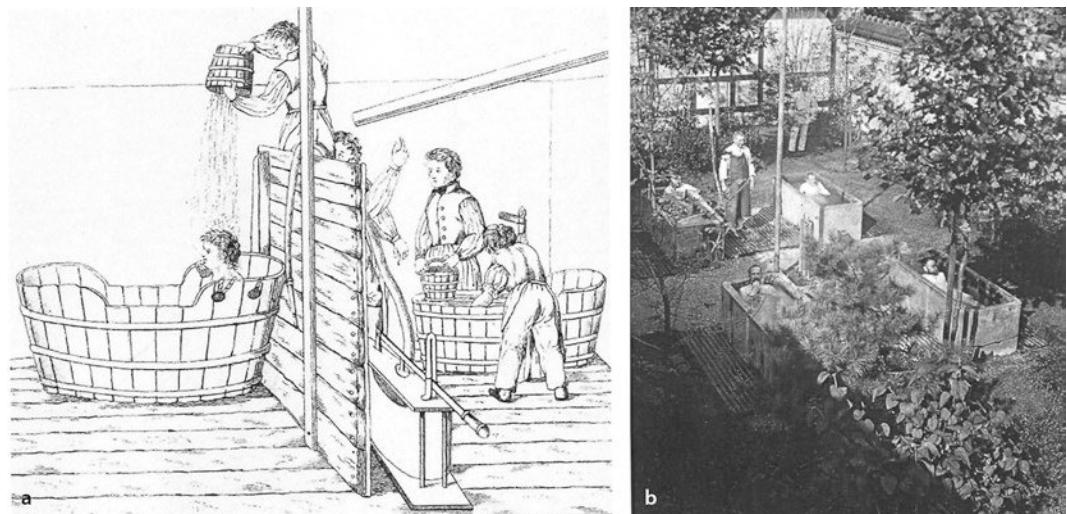
Demgegenüber attestierten Patienten in verschiedenen psychiatrischen Kliniken, wohl basierend auf den gemachten eigenen Erfahrungen, Psychopharmaka positivere Effekte als bei Befragungen der Bevölkerung (Laienpublikum). Die medikamentöse Behandlung nahm knapp hinter den Therapiegesprächen den zweithöchsten Rang unter den Therapiemaßnahmen ein. In der Behandlungsrealität gibt es z. B. an der Wirksamkeit von Antidepressiva keinen Zweifel: So wurden im Rahmen des vom Bundesministerium, industrieunabhängig, geförderten Studienprojektes „Kompetenz Depression“ 1000 Klinikpatienten evaluiert – ca. 70 % der Patienten sprachen erfolgreich auf die Antidepressivatherapie an. Auch in ambulanten Praxisstudien respondieren in der Regel 50–85 % der Patienten auf die Antidepressivatherapie. Eine neue große Studie konnte auch zeigen, dass Psychopharmaka ähnlich gut wirksam sind wie Medikamente gegen körperliche Krankheiten. In den wenigen kontrollierten Studien zur Psychotherapie bei Depressionen und Angststörungen konnten übrigens keinesfalls höhere Erfolgsquoten erzielt werden.

➤ Nur nach vorliegendem **Wirksamkeitsnachweis** in RCT-Studien gegen Standardmedikation oder Placebo werden Medikamente vom **deutschen Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM)** bzw. der **Europäischen Medizin Agentur (EMA)** zugelassen.

1.3 Ein Rückblick auf die Geschichte

Vielen ist nicht mehr bewusst, wie die Lebensumstände und Behandlungsmethoden für Menschen mit psychischen Erkrankungen vor der Zeit der Psychopharmaka waren. Jahrhundertelang war es üblich, sie wegzusperren, und sie wurden häufig als „Hexen“ oder „vom Teufel besessen“ betrachtet. Zur

1.3 • Ein Rückblick auf die Geschichte

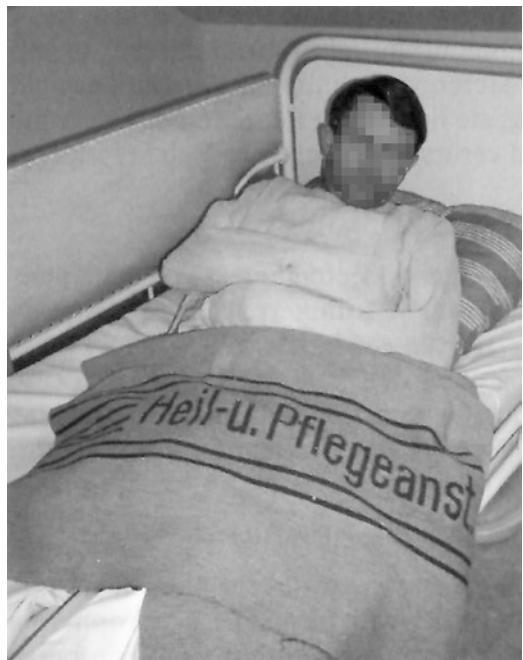


■ Abb. 1.2 a Tropfbad, b Bädertherapie. (Quelle: Bezirkskrankenhaus Gabersee, Archiv; mit freundlicher Genehmigung)

„Therapie“ der Geisteskrankheiten wurden Methoden verwendet, die heute eher als Folter bezeichnet würden, wie z. B. die Drehmaschine, das Tropfbad (■ Abb. 1.2), glühende Eisen oder Stricke. Als Arzneimittel dienten in erster Linie Rauschdrogen, die euphorische Zustände oder Halluzinationen erzeugten, darunter auch Alkohol, Haschisch oder Kokain, die in heutiger Zeit als Suchtdrogen gelten.

Erst nach der Französischen Revolution kam es zur Befreiung der Kranken aus Ketten und Kerkern und zu einem Umschwung in der Behandlung. Angewandt wurden jetzt eher dämpfende Arzneimittel wie Sedativa und Hypnotika, mit deren Hilfe z. B. Aggressivität oder psychotische Unruhe beherrscht werden konnten, ohne den Kranken ständig einsperren zu müssen. Doch der großzügige Einsatz dieser Mittel führte auch dazu, dass die psychiatrischen Krankenhäuser Verwahranstalten glichen, in denen die Kranken in einer Art Dämmerzustand dahingetrieben wurden (■ Abb. 1.3).

Das Zeitalter der modernen Psychopharmaka begann 1952 mit der Entdeckung von Chlorpromazin. ■ Tab. 1.2 zeigt die Meilensteine in der Geschichte der Psychopharmaka im Überblick. Die Entwicklung der modernen Psychopharmaka brachte eine Öffnung der psychiatrischen Krankenhäuser mit sich. Hunderttausende konnten zwar nicht von ihrer Krankheit, aber vom Zwang der Dauерhospitalisierung befreit werden. Heute ist es dank



■ Abb. 1.3 Wie es früher war: Zwangsjacke zur Ruhigstellung erregter Patienten. (Quelle: Bezirkskrankenhaus Gabersee, Archiv; mit freundlicher Genehmigung)

der modernen Psychopharmaka möglich, dass sehr viele psychisch Kranke beruflich und sozial wieder voll integriert werden und die Therapie „humaner“ gestaltet werden kann.

Tab. 1.2 Meilensteine in der Geschichte der Psychopharmaka

Zeitraum vor dem 19. Jh.	Gebrauch psychotrop wirkender Rauschdrogen: Opium, Haschisch, Koka, Peyotl und andere mittelamerikanische Pilz- u. Rauschdrogen, Alkohol Verwendung von Pflanzenextrakten, (z. B. Stechapfel, Mandragora, Eisenhut, Rauwolfia, Hyoscyamus, Belladonna)
19. Jh.	Mitte des 19. Jh. sind Bromide die ersten Substanzen, die als Beruhigungs- und Schlafmittel verordnet werden. Chloralhydrat wird als Schlafmittel eingeführt, Paraldehyd folgt wenig später
1903	Barbital, das erste Barbiturat, wird synthetisiert; Barbiturate stehen in den folgenden Jahrzehnten im Zentrum der medikamentösen Behandlung
1949	J. Cade entdeckt die antimanische Wirkung von Lithium
1952	J. Delay und P. Deniker berichten über die antipsychotische Wirkung von Chlorpromazin (Megaphen); es gilt als das erste „moderne“ Neuroleptikum
1957	R. Kuhn beschreibt die antidepressive Wirksamkeit von Imipramin (Tofranil). Die trizyklischen Antidepressiva beenden die therapeutische Ratlosigkeit früherer Zeiten in der Therapie von Depressionen
1958	P. Janssen entdeckt Haloperidol (Haldol), das erste Neuroleptikum aus der Gruppe der Butyrophenone
1960	Chlordiazepoxid (Librium) wird als erstes Derivat der Benzodiazepine durch Sternbach eingeführt; 3 Jahre später folgen Diazepam (Valium) und in den nächsten Jahren viele weitere Benzodiazepintranquillizer
1972	Clozapin, die erste antipsychotisch wirksame Substanz, die keine klassischen (extrapyramidalen) Nebenwirkungen verursacht, wird zugelassen
Ab 1984	Einführung spezifisch wirkender Antidepressiva (z. B. sog. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin usw.)
Ab 1994	Einführung sog. atypischer Antipsychotika mit deutlich geringeren motorischen Nebenwirkungen und besserer Wirkung auf die sog. Negativsymptomatik der Schizophrenie (z. B. Risperidon, Olanzapin)
Ab 1997	Einführung neuerer Mittel mit spezifischem Wirkansatz gegen Demenzen vom Alzheimerotyp (z. B. Donepezil)

1.4 Fehlentwicklungen

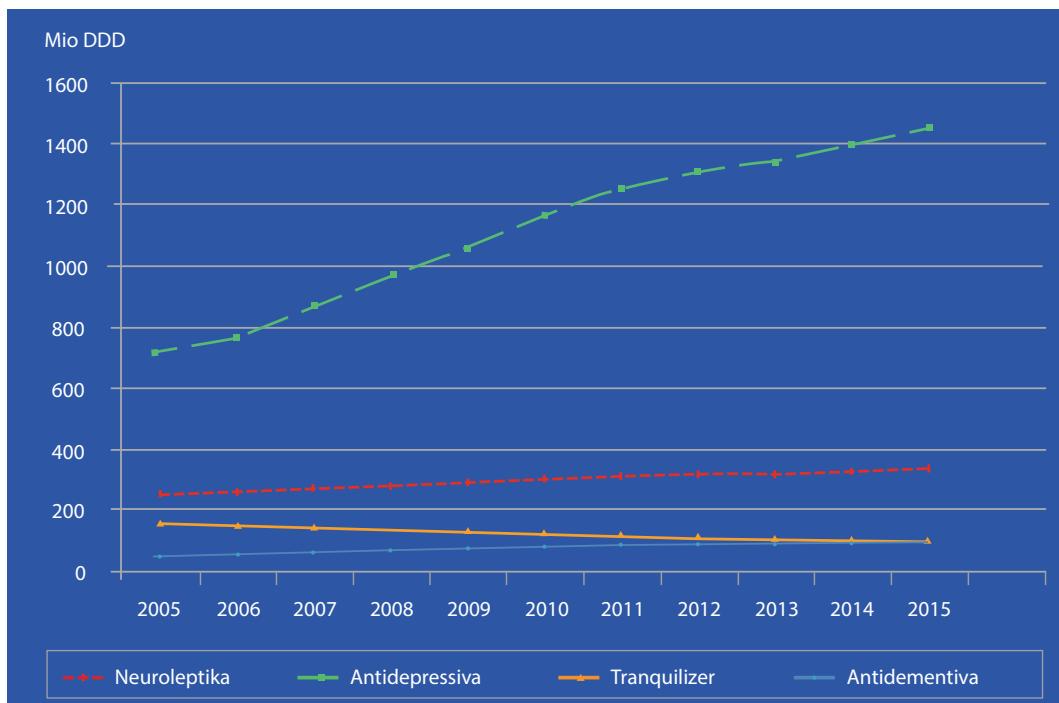
Verständlicherweise lösten die Fortschritte in der Medikamentenentwicklung eine gewisse Psychopharmaka euphorie aus, und es kam häufig zu einer unkritischen und unkontrollierten Anwendung dieser Medikamente.

So wurden z. B. nur noch Neuroleptika eingesetzt und auf begleitende psycho- oder soziotherapeutische Maßnahmen verzichtet, Tranquillizer sah man als medikamentöse Konfliktlöser an.

Die Kritik benutzte undifferenzierte Schlagworte wie „chemische Zwangsjacke“, „verordnete

Anpassung“ oder „Pillekeule“, die leider zum Teil heute noch en vogue sind. Etwa seit 25 Jahren hat sich der inadäquate Einsatz von Psychopharmaka zum Glück geändert und ist einem zumeist differenzierten Verordnungsmuster gewichen. Das verbreitete Negativimage kann allerdings nach wie vor dazu führen, dass Patienten – durch diese Kampagnen verunsichert und irritiert – ihre dringend benötigten Medikamente (z. B. Antipsychotika/Neuroleptika oder Antidepressiva) abrupt absetzen, mit der Folge, dass sie wieder erkranken und in psychiatrische Kliniken aufgenommen werden müssen, einen Selbstmordversuch unternehmen oder Absetsymptome erleiden.

1.5 • Mehr Antidepressiva, weniger Beruhigungsmittel



■ Abb. 1.4 Verordnungen von Psychopharmaka 2006 bis 2015 nach definierten Tagesdosen. (Mod. und erw. nach Schwabe und Paffrath 2016, Abb. 41.1, S. 664)

1.5 Mehr Antidepressiva, weniger Beruhigungsmittel

Die zum Teil berechtigte öffentliche Kritik sowie die fachliche Information der Ärzte haben zu einer Trendwende geführt. ■ Abb. 1.4 zeigt, wie sich die Verordnung von Psychopharmaka über einen Zeitraum von 10 Jahren (2006–2015) entwickelt hat (gilt für den ambulanten GKV-Bereich). Auffällig ist v. a. die kontinuierliche Zunahme der Verordnungszahlen für Antidepressiva, deren Anzahl an definierten Tagesdosen sich in den letzten 10 Jahren fast verdoppelt hat. Antipsychotika haben in diesem Zeitraum eine Zunahme von ca. 35 % zu verzeichnen. Der bereits seit etlichen Jahren zu beobachtende deutliche Rückgang bei der Verordnung von Beruhigungsmitteln (Tranquillizer) setzt sich fort.

Fazit

Es ist unbestritten, dass Psychopharmaka aus der Therapie nicht mehr wegzudenken sind. Bei ihrem

Einsatz sind jedoch bestimmte Regeln zu beachten. Wir möchten mit diesem Buch den interessierten Leser sachlich hierüber informieren und die Möglichkeiten, Grenzen und Gefahren der Psychopharmaka aufzeigen.

Was sind Psychopharmaka?

2.1 Definition – 12

2.2 Einteilung in Substanzgruppen – 12

2.1 Definition

Der Begriff Psychopharmakon taucht bereits im Mittelalter auf, allerdings in einem völlig anderen Zusammenhang, nämlich als Titel einer Sammlung von Trost- und Sterbegaben des Reinhardus Lorichius (1548).

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts untersuchte der Psychiatrie-Ordinarius Kraepelin, wie sich verschiedene Genuss- und Arzneimittel auf einfache psychische Vorgänge auswirken. Dabei befasste er sich mit Alkohol und Tee, aber auch mit Morphinum und Chloralhydrat. Mit diesen Studien wurde er zum Begründer der „Pharmakopsychologie“.

 **Psychopharmaka sind Substanzen, die gestörte Stoffwechselprozesse im Gehirn beeinflussen und sie bei Fehlregulationen normalisieren können.**

Im weitesten Sinne ist jede in therapeutischer Absicht gegebene Substanz, die in die Steuerungsfunktionen des zentralen Nervensystems eingreift und seelische Abläufe verändert („psychotroper Effekt“), ein Psychopharmakon.

Dieser Begriff ist sehr weitgefasst und beinhaltet z. B. auch zentral wirksame Schmerzmittel (Analgetika), Parkinsonmittel und Mittel gegen Epilepsie.

2.2 Einteilung in Substanzgruppen

Psychopharmaka lassen sich nach verschiedenen Gesichtspunkten in Gruppen einteilen und ihre wachsende Zahl hat dazu geführt, dass immer wieder neue Klassifizierungen vorgeschlagen wurden. Manche Einteilungen orientieren sich an der chemischen Struktur, konnten sich jedoch nicht durchsetzen, da chemisch nahe verwandte Stoffe klinisch oft sehr unterschiedliche Wirkungen hervorrufen; andere gehen von den biochemischen oder neurophysiologischen Wirkmechanismen aus.

Heute werden die Psychopharmaka im engeren Sinne (= klassische Psychopharmaka) üblicherweise in die in der nachfolgenden Übersicht dargestellten Gruppen eingeteilt.

Gruppeneinteilung von „klassischen“ Psychopharmaka

- Antidepressiva
- Stimmungsstabilisierer
- Antipsychotika/Neuroleptika
- Tranquillizer (Beruhigungsmittel)
- Hypnotika (Schlafmittel)
- Antidementiva
- Psychostimulanzen
- Entzugs- und Entwöhnungsmittel

Weitere Bezeichnungen, die sich bei der Klassifikation von Psychopharmaka finden, sind u. a. Antimanika (Mittel zur Behandlung der Manie) – hierzu zählen Neuroleptika/Antipsychotika und Stimmungsstabilisierer – Sedativa (Beruhigungsmittel), Anxiolytika (Mittel gegen Angsterkrankungen) sowie Antiaddiktiva (Entzugs- und Entwöhnungsmittel).

Enge Beziehungen zu psychischen Erkrankungen besitzen moderne „Life-Style“-Medikamente wie Sexualtherapeutika (Sildenafil u. a.) sowie Mittel zur Gewichtsreduktion (Orlistat) und Raucherentwöhnung (Bupropion, Vareniclin).

Neue Aktualität hat eine eigentlich schon alte Klassifikation erhalten, die bereits 1957 von Delay vorgeschlagen wurde, da sowohl die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als auch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) in der sog. ATC-Klassifikation (Anatomisch – Therapeutisch – Chemisch) für die Einteilung der Psychopharmaka die Untergruppen „Psycholeptika bzw. Psychoanaleptika“ verwendet:

- **Psycholeptika** – Mittel mit vorwiegend dämpfender Wirkung auf die Psyche – beinhalten Antipsychotika, Tranquillizer/Anxiolytika sowie Hypnotika/Sedativa,
- **Psychoanaleptika** – mit vorwiegend anregender Wirkung auf die Psyche – umfassen Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer, Psychostimulanzen und Antidementiva.

Neben den chemischen Substanzen gibt es Medikamente, die aus Pflanzen bzw. Pflanzeninhaltsstoffen gewonnen werden: Man bezeichnet sie als Phytopharmaka. Auch einige Vertreter mit Wirkungen

2.2 • Einteilung in Substanzgruppen

auf die Psyche finden sich darunter (z. B. Johanniskraut ([► Kap. 16](#)) oder Lavendel ([► Kap. 19](#)).

Jüngst wurde eine neue Nomenklatur und Einteilung für Psychopharmaka vorgeschlagen, die an pharmakologischen Wirkungen orientiert ist (Neuroscience based Nomenclature [NbN]).

Fazit

Exakte Abgrenzungen zwischen den einzelnen Psychopharmakagruppen sind nicht immer möglich. Untersuchungen zur Überprüfung der Wirkeigenschaften sowie die teilweise sich überschneidenden Anwendungsbereiche neuerer Substanzen weisen darauf hin, dass die Übergänge zwischen Antipsychotika, Antidepressiva, Stimmungsstabilisierern und Tranquillizern fließend sein können und zum Teil dosisabhängig sind.

Wie wirken Psychopharmaka?

- 3.1 Die Rolle der Neurotransmitter – 16
- 3.2 Rezeptoren, Signalübertragung, Nervenzellplastizität – 17

Psychopharmaka greifen je nach Substanzgruppe in sehr unterschiedlicher Wirkungsweise in zahlreiche Abläufe und Mechanismen des zentralen Nervensystems (ZNS) ein. So können sie an der Bildung (Synthese) neuer Überträgersubstanzen (Neurotransmitter) und deren Speicherung und Freisetzung beteiligt sein. Teilweise beeinflussen sie die Effekte abbauender Enzyme, v. a. üben sie direkte Wirkungen auf Rezeptoren und die Neuroplastizität des Gehirns aus. In diesem Zusammenhang darf nicht vergessen werden, dass es sich bei den neurobiologischen Funktionen des ZNS um äußerst komplexe Vorgänge handelt, die in einem Umfeld von ungefähr 100–1000 Mrd. Nervenzellen des menschlichen Gehirns ablaufen. Trotz beeindruckender Erkenntnisse der modernen Hirnforschung sind die Ursachen vieler psychischer Krankheiten bislang noch nicht vollständig geklärt.

3.1 Die Rolle der Neurotransmitter

Psychopharmaka entfalten ihre Wirkung v. a. über sog. Neurotransmitter (körpereigene Botenstoffe, Überträgersubstanzen), deren Ausschüttung sie hemmen oder fördern können. Diese Neurotransmitter übertragen Signale und Informationen zwischen Nervenzellen (Abb. 3.1).

Die wichtigsten Neurotransmitter sind:

- Dopamin,
- Noradrenalin,
- Serotonin,
- Acetylcholin,
- GABA (Gamma-Aminobuttersäure),
- Glutamat.

Wird die chemische Übertragung von Nervenzerregungen krankheitsbedingt gestört, kommt es zu Veränderungen an den Bindungsstellen (Rezeptoren) der Neurotransmitter sowie zu einer Störung ihres Kreislaufs (Ausschüttung, Wiederaufnahme, Abbau).

Da Veränderungen in der Zahl oder Empfindlichkeit der Rezeptoren und nachgeschalteter Regelkreise sowie das Wachstum von Nervenzellen nur langsam ablaufen, tritt die Wirkung von Psychopharmaka teilweise verzögert ein (z. B. Antidepressiva).

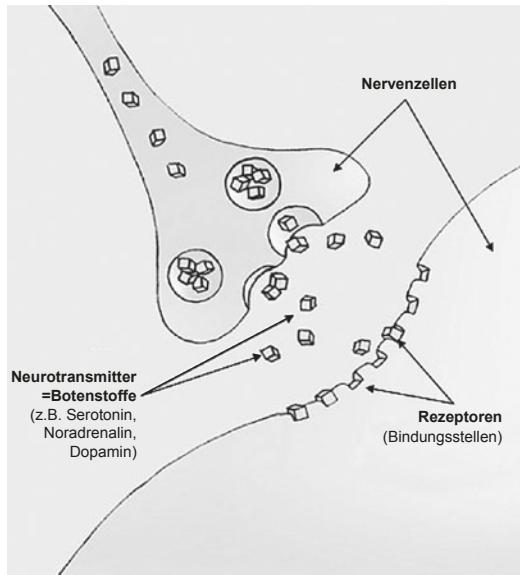


Abb. 3.1 Erregungsübertragung zwischen Nervenzellen durch Neurotransmitter – Wirkort der Psychopharmaka

3.1.1 Depressionen

Depressionen gehen offenbar mit einem Mangel an Noradrenalin und/oder Serotonin einher. Denn unter einer Behandlung mit Reserpin – einem Medikament, das früher gegen Bluthochdruck eingesetzt wurde und das den Noradrenalininspiegel senkt – kam es zu offensichtlich medikamentös bedingten Depressionen. Ein ursprünglich zur Behandlung von Tuberkulosekranken entwickeltes Medikament, Iproniazid, führte hingegen zu einer Verbesserung von Stimmung und Antrieb. So wurde es zu einem der ersten antidepressiv wirksamen Medikamente. Fast alle bislang bekannten Antidepressiva wirken ähnlich, indem sie den erniedrigten Noradrenalin- und/oder Serotoninstoffwechsel im Gehirn aktivieren. Sie können auch über den Eingriff in die Signalübertragung zu adaptiven Veränderungen von Strukturen der Nervenzelle (sog. Neuroplastizität) sowie zur Neusynthese von Nervenzellen führen. Eine Substanz (Agomelatin) beeinflusst auch direkt den Melatoninstoffwechsel.

3.1.2 Schizophrene und drogeninduzierte Psychosen

Die Therapie dieser Psychosen beruht v. a. auf der sog. Dopaminhypothese der Schizophrenie. Überschließende dopaminerige Aktivität im Gehirn führt zu einer psychotischen Symptomatik (Wahn, Halluzinationen, Erregung), wie sie auch bei einer schizophrener Erkrankung auftreten kann. Auch die Gabe dopaminerger Substanzen, der sog. Dopaminagonisten, die z. B. im Rahmen einer Therapie der Parkinsonerkrankung eingesetzt werden, kann – v. a. bei Überdosierung – ein ähnliches Krankheitsbild hervorrufen. Zur Behandlung schizophrener Psychosen werden deshalb Medikamente eingesetzt, die Dopaminrezeptoren blockieren und so die Überaktivität des Neurotransmitters Dopamin ausgleichen. Sie sind antipsychotisch wirksam und werden als Neuroleptika oder Antipsychotika bezeichnet. Bestimmte Drogen wie z. B. Amphetamin oder LSD verstärken die Freisetzung von Dopamin. Es kommt dadurch zu einem psychoseähnlichen Bild mit Halluzinationen und Wahnvorstellungen (wie bei der Schizophrenie). Auch diese drogeninduzierten Psychosen können durch Antipsychotika positiv beeinflusst werden.

3.1.3 Unruhezustände, Angst- und Schlafstörungen

Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste Neurotransmitter mit hemmender Wirkung im menschlichen Gehirn (soweit bislang bekannt). Die hemmende Wirkung wird durch Beruhigungsmittel wie die Benzodiazepin-Tranquillizer, aber auch durch manche Antiepileptika verstärkt. Neuere Ansätze in der Therapie von Schlafstörungen zielen auf den Melatoninstoffwechsel. Das körpereigene Neurohormon Melatonin regelt u. a. den Schlaf-Wach-Zyklus im menschlichen Organismus.

3.1.4 Demenzen

In der Therapie von Demenzen stehen heute cholinerge und glutamaterge Strategien im Vordergrund. Mit dem cholinergen Angriffspunkt der

Acetylcholinesterasehemmer (Antidementiva) wird versucht, zu niedrige Konzentrationen des Neurotransmitters Acetylcholin im Gehirn auszugleichen. Mangel an Acetylcholin geht mit Konzentrations-, Lern-, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen einher, die durch gesteigerte cholinerge Aktivität verbessert werden sollen. Das glutamaterge Wirkprinzip beruht auf der Erkenntnis, dass langanhaltende gesteigerte Freisetzung von Glutamat – ein Vorgang, der im Zusammenhang mit Demenzerkrankungen beobachtet wird – letztendlich zu einem Untergang von Neuronen im Gehirn führt. Glutamat ist ein wichtiger Neurotransmitter im zentralen Nervensystem, der beim Gesunden essenzielle (unerlässliche) Funktionen wie z. B. Gedächtnisbildung oder Lernprozesse unterstützt. Durch Memantin (Antidementivum) sollen die beim Dementen durch massiv erhöhte Glutamatkonzentrationen betroffenen Rezeptoren vor einer dauerhaften Überflutung geschützt werden.

3.2 Rezeptoren, Signalübertragung, Nervenzellplastizität

Befunde der letzten Jahre deuten darauf hin, dass nicht der alleinige Mangel oder Überschuss einzelner Neurotransmitter für die Entstehung psychischer Erkrankungen entscheidend ist, sondern ein oft stressinduziertes Ungleichgewicht zwischen verschiedenen Überträgersystemen, Störungen der Signalübertragung und Genexpression sowie adaptive Veränderungen von Nervenzellen.

Ausgehend von der Stressforschung wurde auch die Bedeutung bestimmter Psychohormone und ihrer Vorstufen erkannt (z. B. Glukokortikoide, Kortisol).

Fazit

Psychopharmaka greifen in den krankheitsbedingt gestörten Gehirnstoffwechsel ein und regulieren ihn. Die wichtigsten betroffenen Neurotransmitter oder Stoffwechselkreise in den einzelnen Psychopharmakagruppen sind:

- Antidepressiva: Noradrenalin, Serotonin,
- Antipsychotika: Dopamin,

- Stimmungsstabilisierer: Natrium-, Kalium-, Kalziumkanäle,
- Tranquilizer: Gamma-Aminobuttersäure,
- Hypnotika: Gamma-Aminobuttersäure, Melatonin,
- Antidementiva: Acetylcholin, Glutamat,
- Psychostimulanzen: Dopamin, Noradrenalin.

Psychopharmaka – wann und für wen?

- 4.1 Wann sind Psychopharmaka unverzichtbar? – 20
- 4.2 Wann sind Psychopharmaka hilfreich? – 20
- 4.3 Grenzen und Gefahren bestimmter Psychopharmaka – 20
- 4.4 Individuelle Faktoren – 21
- 4.5 „Gute Natur, böse Chemie“ ... – 21
- 4.6 Psychotherapie statt Psychopharmaka? – 22
- 4.7 Gesamtbehandlungsplan, Begleittherapien – 22

Voraussetzung und Richtschnur für jede Behandlung – auch im rechtlichen Sinne – ist eine Diagnose, also das Vorliegen und die möglichst exakte Beschreibung einer Krankheit. Gerade für eine Pharmakotherapie gilt es, therapeutische Zielsymptome zu definieren. Gleichzeitig muss der Arzt das persönliche Erleben und die Verarbeitung einer Krankheit, also das „Kranksein“, berücksichtigen.

4

➤ **Basis ist eine vertrauensvolle, empathische Arzt-Patienten-Beziehung und eine psychotherapeutische Grundhaltung.**

Seit es möglich war, psychische Funktionen mehr oder weniger gezielt mit Psychopharmaka zu beeinflussen, kam es zu einer stürmischen Entwicklung: Psychopharmaka gehören heute zu den am meisten verordneten Medikamenten und werden von fast jedem Arzt routinemäßig eingesetzt. Es dürfte unbestritten sein, dass sich die Behandlungsmöglichkeiten seelischer Krankheiten durch diese Substanzen entscheidend erweitert haben. Sie dürfen aber niemals das Arzt-Patienten-Gespräch, die sorgfältige körperliche Untersuchung, die Berücksichtigung psychosozialer Aspekte und ggf. eine psychotherapeutische Behandlung ersetzen.

4.1 Wann sind Psychopharmaka unverzichtbar?

In der Behandlung der psychischen Krankheiten, die traditionell als „Psychosen“ bezeichnet werden (d. h. Erkrankungen, bei denen organische Veränderungen und Stoffwechselstörungen im Gehirn vorliegen, wie z. B. depressive und bipolare (manisch/depressive) affektive Störungen und schizophrene Psychosen), sind Psychopharmaka unverzichtbar. Hier haben sie zur Humanisierung der Psychiatrie beigetragen. Dank ihrer Hilfe sind diese Erkrankungen – z. T. entscheidend – behandelbar geworden und wurden die Voraussetzungen für soziotherapeutische und psychologische Behandlungsmaßnahmen geschaffen.

➤ **Die sozialpsychiatrischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte (Öffnung der „Anstalten“, Bettenerreduktion, Verkürzung der Verweildauer in Nervenkliniken, Möglichkeit ambulanter Behandlung) basieren auf der Entwicklung wirksamer Psychopharmaka.**

4.2 Wann sind Psychopharmaka hilfreich?

Einen hohen Stellenwert haben Psychopharmaka in der Behandlung von Symptomen wie Depressivität, Wahnvorstellungen, Schlafstörungen, Angst-, Panik- und Zwangsstörungen, Erregungszuständen sowie bei chronischen Schmerzsyndromen und zur vorübergehenden Sedierung (z. B. vor operativen Eingriffen). Hilfreich sind Psychopharmaka auch in der Behandlung von Demenzen und Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS).

Bei reaktiven seelischen Störungen (Krisen, die durch die Umgebung oder bestimmte Situationen bedingt sind, sog. Belastungs- und Anpassungsstörungen) sollten Psychopharmaka nur in begründeten Fällen angewandt werden, denn oft können entlastende Gespräche, Zuwendung, Stressbewältigungs-training und Entspannungsverfahren sie bereits zum Abklingen bringen.

Entwicklungsbedingte seelische Störungen (sog. Neurosen) bedürfen einer gezielten Psychotherapie, z. B. in Form einer Verhaltenstherapie oder einer Partner- bzw. Familientherapie. Schwerere Neurosen können, wenn sie sich akut verschlimmern oder wenn in einer akuten Krise Selbstmordgefahr besteht, (vorübergehend) eine medikamentöse Behandlung mit Psychopharmaka erforderlich machen. □ Tab. 4.1 zeigt die Hauptindikationen von Psychopharmaka auf.

Wichtig sind Psychopharmaka insbesondere zur Behandlung von Psychosen, Depressionen, Angst-, Panik- und Zwangsstörungen sowie zur Akutintervention bei Unruhe- und Erregungszuständen. Bei Konflikt- und Belastungsstörungen stehen psychotherapeutische Maßnahmen im Vordergrund.

➤ **Der Stellenwert von Psychopharmaka in der Behandlung psychischer Störungen ist sehr unterschiedlich und hängt von der Art der psychischen Erkrankung ab.**

4.3 Grenzen und Gefahren bestimmter Psychopharmaka

Während ihre große Bedeutung in der Behandlung der genannten Krankheiten kaum abzustreiten ist, zeigen sich die Grenzen, ja Gefahren der Psychopharmaka, wenn sie unkritisch eingesetzt werden

Tab. 4.1 Hauptindikationen von Psychopharmaka

Indikation	Tranquillizer	Hypnotika	Antidepressiva	Neuroleptika/ Antipsychotika
Schlafstörungen	-	(+)	+	(+)
Erregungszustände	++	-	-	+
Angst-/Panikstörungen	+	-	+	-
Zwangsstörungen	-	-	+	-
Depressionen	(+)	-	++	-
psychotische Zustände/ Schizophrenien	(+)	-	-	++

- nicht indiziert, (+) kurzfristige Gabe, + mögliche Therapie, ++ bevorzugte Therapie

und nur zur „Ruhigstellung“ oder zur Erleichterung des Lebens („happy pills“) dienen. Das ist v. a. ein Nachteil der Tranquillizer (Beruhigungsmittel), derjenigen Psychopharmakagruppe, die lange Zeit am häufigsten verordnet wurde. Sie können Konflikte zudecken und so den für eine Psychotherapie erforderlichen Leidensdruck reduzieren. Der fatale Irrglaube, mit ihrer „Hilfe“ ließe es sich besser und leichter leben, führt schließlich zu einer unkontrollierten Einnahme, der „Gebrauch“ wird zum „Missbrauch“. Heute wird die Zahl der Medikamentenabhängigen in Deutschland auf etwa 1–1,5 Mio. geschätzt. Bei den Medikamenten handelt es sich v. a. um Schmerzmittel (Analgetika), Schlafmittel (Hypnotika) und Beruhigungsmittel (Tranquillizer) (► Kap. 10). Neuerdings werden Psychostimulanzien (Amphetamine) zur Leistungssteigerung („Hirn“-/Neuro-Doping) missbräuchlich eingesetzt.

4.4 Individuelle Faktoren

Es ist wichtig zu wissen, dass die Wirkung von Psychopharmaka – insbesondere von Beruhigungsmitteln – auch von Persönlichkeitsfaktoren und der individuellen Situation abhängig ist. Eine Rolle spielt ebenfalls die Einstellung zum Medikament: Manche Patienten erwarten „Wunder“ von „ihrem“ Medikament, andere schreiben den auftretenden Nebenwirkungen gar die eigentliche Schuld an ihrem Kranksein zu.

Im Beipackzettel sind heute aus juristischen Gründen auch ganz seltene Nebenwirkungen

erwähnt. Dies kann manche Patienten stark versichern und ihr Vertrauen in das Medikament (und zum verordnenden Arzt) untergraben. Möglicherweise verändern oder beenden sie daraufhin eigenmächtig die Therapie. Doch fehlende Theraapietreue kann sich für den Patienten als nachteilig erweisen (s. Kap. 5). Entscheidend ist daher die Frage, was gefährlicher ist, die Medikamente oder die Krankheit.

4.5 „Gute Natur, böse Chemie“ ...

Seit vielen Jahren werden im Rahmen des zunehmenden ökologischen Bewusstseins pflanzliche Medikamente als nebenwirkungs- und risikofrei („harmlos“) propagiert, während die synthetisch hergestellten, chemisch definierten Präparate als „gefährlich“ apostrophiert werden. Dieser Denkweise liegen mehrere Irrtümer zugrunde: Zum einen sind pflanzliche Mittel keineswegs generell harmlos (man denke an Morphin, Digitalis [Fingerhut] und an z. T. gefährliche Wechselwirkungen von Johanniskraut), zum anderen besteht unser Körper aus „Chemie“! Richtig ist aber, dass Phytopharmaka nicht generell als „Placebos“ (Scheinmedikamente) abgetan werden können, sondern dass für einige Pflanzenextrakte bei sachgerechter Anwendung (Indikation, Dosierung) echte Wirksamkeit auch im naturwissenschaftlichen Sinne (Aufdeckung des Wirkungsmechanismus) nachgewiesen werden konnte (z. B. hochdosiertes Johanniskraut, Ginkgo biloba).

4.6 Psychotherapie statt Psychopharmaka?

Grundsätzlich muss für jeden Patienten ein **individueller Gesamtbehandlungsplan** mit unterschiedlicher Gewichtung und definiertem Zeitablauf der zum Einsatz kommenden Therapieverfahren aufgestellt werden. Die Behandlung von psychisch Kranken sollte sich nie allein auf die Anwendung von Medikamenten beschränken. Kernpunkt der Therapie ist eine psychotherapeutische Grundhaltung, die Bereitschaft, auf den Einzelnen mit seinen persönlichen Problemen einzugehen. Diese Probleme können sowohl zu der Krankheit beigetragen haben als auch erst durch sie entstanden sein. Das Gespräch mit dem Kranken bildet die Grundlage, auf der sich Vertrauen entwickeln kann und auf der Therapie erst möglich wird.

Die häufig gestellte Frage: „Was wirkt besser, Medikamente oder Psychotherapie?“, lässt sich wie die Frage an einen Dirigenten: „Was ist das bessere Instrument, die Geige oder die Trompete?“ beantworten: Mal die Geige, mal die Trompete, oft klingen – je nach Musikstück – beide zusammen am besten!

Der leider nach wie vor anzutreffende Standpunkt „Medikamente oder Psychotherapie“ ist längst überholt und als unsinnig anzusehen, denn zum Umgang mit seelisch Kranken gehört immer eine psychotherapeutische Grundhaltung. In vielen Fällen ist nur durch die Kombination beider Behandlungsverfahren ein optimales Therapieergebnis möglich.

Wie gut das „therapeutische Klima“ – die Arzt-Patient-Beziehung – ist, spielt auch bei der Therapie mit Psychopharmaka eine zentrale Rolle; wichtig ist eben nicht nur **was**, sondern auch **wie** ein Medikament verordnet wird (M. Balint spricht sogar von der „Droge Arzt“).

Die vielfältigen psychotherapeutischen Behandlungsverfahren sollen hier nicht aufgezählt werden, denn zum einen sollte die Wahl einer bestimmten

Methode ohnehin erst nach sorgfältiger Diagnosestellung erfolgen und zum anderen ist nicht jede Form der Psychotherapie für jeden Kranken geeignet (es gibt u. a. „aufdeckende“ psychoanalytische Verfahren, verhaltenstherapeutische, symptomorientierte Techniken oder stützende, d. h. supportive Therapien und Entspannungsverfahren).

4.7 Gesamtbehandlungsplan, Begleittherapien

Neben den psychotherapeutischen Verfahren können Psychopharmaka noch mit einer Reihe anderer sinnvoller Behandlungsmethoden („Begleittherapien“) kombiniert werden, wie Beschäftigungs-/Ergotherapie, Kreativ- (Musik-, Kunsttherapie) und Körpertherapie.

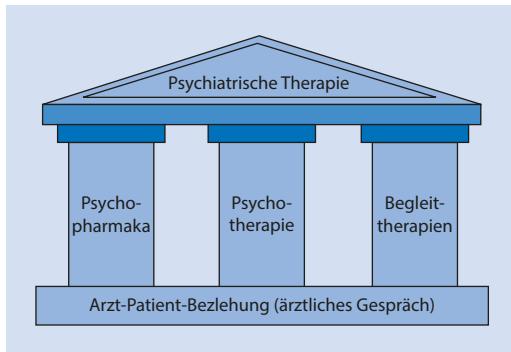
In der Behandlung von Depressionen können neben einem Antidepressivum z. B. eine Schlafentzugsbehandlung, evtl. auch eine Lichttherapie (bei sog. saisonalen, d. h. Herbst-/Winter-Depressionen) und in schweren Fällen eine Elektrokrampftherapie oder transkraniale Magnetstimulation eingesetzt werden. Kombiniert werden diese Maßnahmen mit kognitiver Verhaltenstherapie oder interpersoneller Psychotherapie, Entspannungsverfahren, kreativen Therapien (z. B. Musiktherapie) und Körpertherapieverfahren.

Schizophrene Psychosen werden üblicherweise mit einer Kombination aus einem Neuroleptikum bzw. Antipsychotikum, stützender Psychotherapie, kognitiven Trainingsprogrammen, sozialem Kompetenztraining, Psychoedukation, Verhaltenstherapie und ggf. Familientherapie behandelt.

Bei Demenzen kann die Medikation durch körperliche Aktivierung, Erinnerungstherapie, Realitätsorientierungs- und ein sog. Gedächtnistraining („Hirnjogging“) ergänzt werden.

Zu den psychosozialen Therapien zählen u. a. „Milieutherapie“, Ergotherapie „Selbsthilfe“ sowie soziale und berufliche Rehabilitation.

Oft bietet erst die Therapie mit Psychopharmaka die Voraussetzung für psycho- und soziotherapeutische Behandlungsmaßnahmen.



■ Abb. 4.1 Säulen der psychiatrischen Therapie. (Laux in Möller et al. 2015)

■ Abb. 4.1 zeigt die verschiedenen Säulen der psychiatrischen Therapie auf.

Fazit

Psychopharmaka sind in der Behandlung seelischer Krankheiten unverzichtbar. Ein zentrales Problem ist dabei das Motiv der Verordnung/der Einnahmegrund: Während ein Teil der Patienten immer wieder leichtfertig rasch Psychopharmaka verordnet bekommt, werden sie einem anderen Teil ungerechtfertigt vorenthalten. Der Stellenwert der Psychopharmakabehandlung hängt also entscheidend von der Art der psychischen Störung ab.

Compliance/Adhärenz (Therapietreue) und Patienteninformation

- 5.1 **Definition und Zielsetzung – 26**
- 5.2 **Patienteninformation (Psychoedukation) – 26**
- 5.3 **Medikationsplan und Hilfsmittel – 27**
- 5.4 **Umgang mit Generika – 28**
- 5.5 **Einfluss von Darreichungsformen – 29**
- 5.6 **Dosierung – 31**
- 5.7 **Einnahmezeitpunkt – 31**
- 5.8 **Wirkungsbeginn – 32**
- 5.9 **Einnahmedauer – 32**

5.1 Definition und Zielsetzung

Der Begriff „Compliance“ soll die Bereitschaft, die Mitarbeit, das „Mitmachen“ des Patienten bei therapeutischen Maßnahmen umschreiben. Im englischsprachigen Raum wird heute zunehmend auch von „Adherence“ (Adhärenz) gesprochen. Diese beschreibt das Festhalten an einer getroffenen Vereinbarung und betont die therapeutische Allianz, den Kontakt zwischen Patienten und Arzt. Der deutsche Begriff „Therapietreue“ würde dem gut entsprechen. Nach vorliegenden Untersuchungen halten sich bis zu 50 % der Patienten nicht an die vom Arzt verordnete Therapie. Im Bereich der Psychiatrie kommt der Complianceproblematisierung insbesondere in der Langzeitbehandlung schizophrener und affektiver Psychosen Bedeutung zu (Rezidivprophylaxe mit Antipsychotika bzw. Stimmungsstabilisierern und Antidepressiva). Das Absetzen der Medikation führt gerade bei diesen Krankheiten zu Rückfällen mit entsprechend fatalen persönlichen und psychosozialen Folgen.

Die Gründe, weshalb Patienten ihre Medikamente nicht regelmäßig bzw. nicht wie verordnet einnehmen oder eigenmächtig absetzen (Noncompliance), sind vielschichtig. Vermutlich spielen Faktoren wie die krankheitsbedingte mangelnde Einsicht in die Notwendigkeit einer Therapie oder eine geringe Motivation, mangelndes Wissen und Vorurteile bzw. Ängste eine Rolle.

- Faktoren, die die Compliance fördern

(► Abb. 5.1):

- positive Erwartungen an die Behandlung,
- subjektiv als positiv erlebte Wirkung des Medikaments,

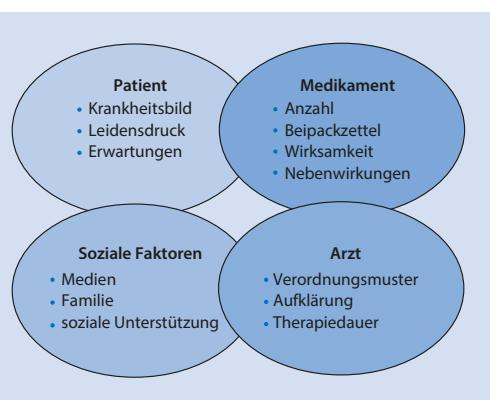


■ Abb. 5.2 Beipackzettel – oft schlecht zu lesen, unverständlich und verunsichernd. (Quelle: colourbox.com)

- Information/Aufklärung des Patienten und der Angehörigen,
- Vertrauensverhältnis zum behandelnden Arzt.
- Faktoren, die sich ungünstig auswirken:
 - mehrmals tägliche Einnahme mehrerer Tabletten,
 - Nebenwirkungen des Medikaments,
 - „abschreckende“ Beschreibung auf dem Beipackzettel,
 - fehlende Information/Aufklärung des Patienten/der Angehörigen,
 - nichtkooperative Angehörige,
 - Verunsicherung durch Medien.

Ziel muss es sein, vom Patienten nach entsprechender Aufklärung eine „informierte Zustimmung“ (engl.: informed consent) zur Medikamenteneinnahme zu erhalten.

Nicht wenige Patienten lassen sich durch die – aus juristischen Gründen bedingte – Auflistung sämtlicher möglicher Nebenwirkungen im Beipackzettel (► Abb. 5.2) abschrecken. Besser wäre eine verständliche Beschreibung der wirklich relevanten und wahrscheinlichen Nebenwirkungen. Beispiele hierfür sind die von uns entwickelten Merkblätter zur Patientenaufklärung (► Kap. 15).



■ Abb. 5.1 Compliance-Faktoren

5.2 Patienteninformation (Psychoedukation)

Unter Psychoedukation versteht man die Information, Beratung und Schulung von Patienten in Bezug auf ihre Krankheit, z. B. deren Entstehung und Ursachen,

Behandlungsmöglichkeiten und Krankheitsverlauf. Entscheidend ist hierbei, dass die Informationen gut verständlich sind und dass sich der Patient aktiv beteiligen kann, am besten, indem er an Gruppengesprächen teilnimmt. Als spezielle Themen werden u. a. Frühwarnzeichen eines Krankheitsrückfalls, Verhalten in Krisensituationen oder Wirkungen/Nebenwirkungen von Medikamenten besprochen.

➤ Auch bei einer medikamentösen Therapie ist das vertrauensvolle Arzt-Patienten-Gespräch ein wichtiger Eckpfeiler der Behandlung.

Unser Zeitalter der Informationsgesellschaft und Selbstbestimmung hat zu einer veränderten Arzt- und Patientenrolle geführt: Im Sinne einer Patientenmitbestimmung erfolgt soweit wie möglich eine gemeinsame Therapieentscheidung („shared decision making“, „partizipative Entscheidungsfindung“), der Patient beschließt nach entsprechender Information aktiv gemeinsam mit dem Arzt die Therapie.

➤ Vor allem bei Psychosen und schweren Depressionen sollten mögliche Nachteile und Nebenwirkungen der Medikamenteneinnahme gegenüber den Krankheitsauswirkungen (einschließlich Wiedererkrankungsrisiko) gegeneinander abgewogen werden.

■ Tab. 5.1 zeigt beispielhaft den Verlauf von Sitzungen zur Psychoedukation.

5.3 Medikationsplan und Hilfsmittel

Von seinem Arzt erhält der Patient einen Medikationsplan (■ Abb. 5.3), aus dem Einnahmepunkt und Dosis der einzunehmenden Medikamente übersichtlich hervorgehen. Seit dem 1. 10. 2016 haben Patienten sogar Anspruch auf einen sog. bundeseinheitlichen Medikationsplan, wenn sie mindestens drei zulasten der gesetzlichen Krankenkasse verordnete, systemisch wirkende Medikamente gleichzeitig einnehmen bzw. anwenden. Die Anwendung muss dabei dauerhaft mindestens über einen Zeitraum von 28 Tagen vorgesehen sein. Wichtig ist auch, dass sich der Patient in gewissem Maß selbstverantwortlich um die Behandlung kümmert und eigene Beobachtungen festhält, z. B. indem er ein Schlaftagebuch führt oder den Depressionsverlauf mit einem „Stimmungsbarometer“ aufzeichnet. Dem Arzt kann er auf diese Weise den Verlauf der Krankheit und die Effekte der Medikamente „objektiv“ darlegen. Nebenwirkungen sollten möglichst genau beschrieben werden (zu welchem Zeitpunkt nach Medikamenteneinnahme aufgetreten, Stärke, Dauer, welche „Gegenmaßnahmen“ wurden ergriffen).

Zur Erleichterung der Einnahme verschiedener Arzneimittel zu unterschiedlichen Zeitpunkten („richtige Dosis zur richtigen Zeit“) gibt es Arzneikassetten (z. B. Dosett) (Beispiel ■ Abb. 5.4).

Jüngst wurden elektronische Memo-Hilfen zur Medikamenteneinnahme entwickelt, z. B. die App „MyTherapy“ (■ Abb. 5.5).

■ Tab. 5.1 Beispiel für Psychoedukation – Informationsgruppe für Patienten mit Psychose

Zeitlicher Ablauf	Gegenstand der Sitzung	Inhalt
1. Sitzung	Symptome der Psychose	Symptome sammeln und ordnen in Störungen im Bereich der Gedanken, Gefühle, Kommunikation, Arbeit, Tagesablauf-gestaltung
2. Sitzung	Krankheitsmodell	Erklärung, wie eine Psychose entsteht, anhand des Vulnerabilitäts-(= Empfindlichkeits-)Stress-Modells
3. Sitzung	Medikamente	Informationen über Wirkungen und Nebenwirkungen; unterschiedliche Wirkung abhängig von der Dosierung; Einteilung der Medikamente und ihre Rolle im Gesamtbehandlungsplan
4. Sitzung	Vorsorge	Aktive Beeinflussung des Erkrankungsverlaufs; individuelle Frühwarnzeichen benennen; Handlungsalternativen entwickeln

Arzneimittel	morgens	mittags	nach-mittags	abends	nachts	Hinweise

Ihr nächster Arzttermin
am _____ um _____ Uhr

Bringen Sie mit

Ihr behandelnder Arzt wünscht Ihnen gute Besserung

Datum: _____

Bitte Einnahme nicht eigenmächtig ändern.

Stempel/Unterschrift

Abb. 5.3 Medikamentenverordnungsplan

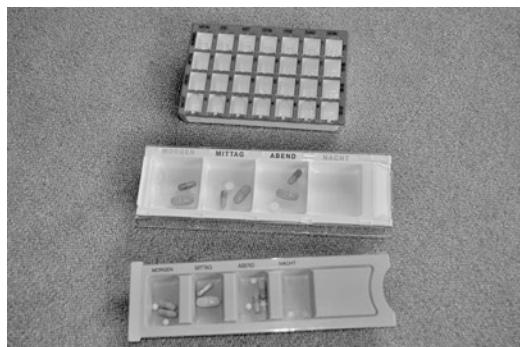


Abb. 5.4 Arzneikassette

Ein Medikamentenpass kann, insbesondere bei der Langzeitanwendung von Psychopharmaka (Lithium, Depot-Antipsychotika/-Neuroleptika), die Kooperation vonseiten des Patienten unterstützen (► Kap. 17, ► Abb. 17.2).

Die Einnahme von frei verkäuflichen Medikamenten (Selbstmedikation) sollte ebenfalls dokumentiert werden. Deren Wechselwirkungen (z. B. Johanniskraut) mit verordneten Medikamenten

können durchaus beachtliche Risiken beinhalten (► Kap. 6).

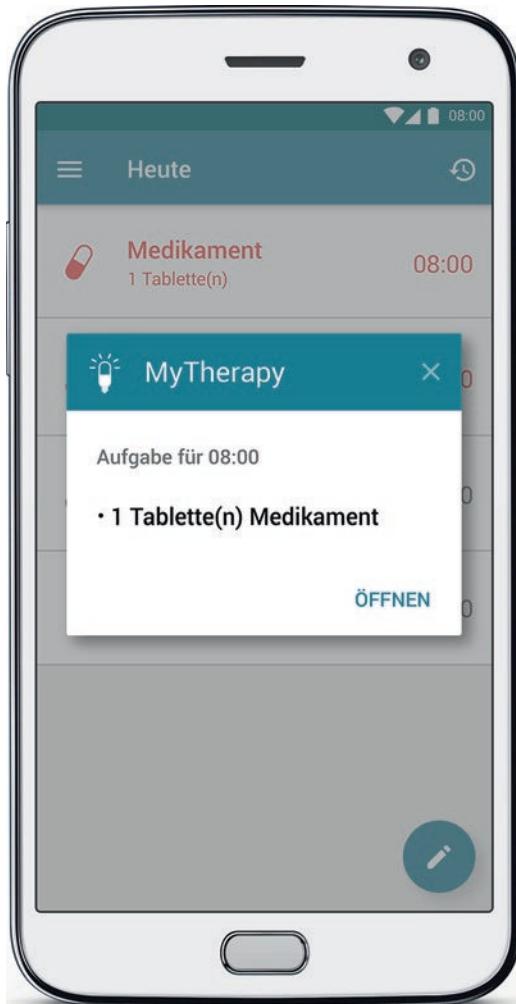
Etwaige Dosisänderungen nach Arztanruf sollten sofort im Medikamentenplan vermerkt werden, ebenso Befundmitteilungen (z. B. Lithiumspiegel).

Zu verschiedenen psychischen Krankheitsbildern liegt eine große Zahl von Informationsbroschüren unterschiedlicher Qualität vor, Empfehlungen finden sich im Anhang.

Eine wichtige Rolle spielen auch Angehörigenseminare, die von fast allen größeren stationären psychiatrischen Einrichtungen angeboten werden. Oft werden diese auch für die Betreuung von Kranken mit chronischer Psychose im Rahmen der Behandlung durch psychiatrische Institutsambulanzen (PIA) durchgeführt.

5.4 Umgang mit Generika

Ein nicht zu unterschätzender Faktor im Zusammenhang mit der Einnahmetreue des Patienten ist die Entscheidung, von einem Originalpräparat auf



■ Abb. 5.5 Internet-Memo-Systeme. Beispiel: die App „MyTherapy“. (Quelle: My Therapy/smartphone gmbh)

ein sog. Generikum umzustellen. Nach Ablauf des Patentschutzes eines Präparats werden zahlreiche Generikapräparate auf den Markt gebracht, die meist den internationalen Substanznamen (INN, z. B. Olanzapin) und den Namen des Herstellers tragen. Für alle diese Präparate gilt, dass sie die sog. Bioäquivalenz nachweisen müssen. Dies bedeutet, dass sie hinsichtlich bestimmter wichtiger Wirkeigenschaften, wie z. B. Schnelligkeit der Auflösung im Körper, Zeit bis zum Erreichen der maximalen Wirkung oder Dauer der Wirkung, mit dem Originalpräparat vergleichbar sind bzw. sich in einem Bereich von 85–120 % gegenüber dem Original bewegen dürfen.

Die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft empfiehlt in ihrer Leitlinie „Gute Substitutionspraxis“ bei psychischen Erkrankungen mit einem Medikamentenwechsel u. a. wegen der Gefahr der Verunsicherung vorsichtig zu sein. Gänzlich verzichtet werden soll darauf bei ängstlichen oder agitierten (unruhigen) Patienten und speziell auch dann, wenn eine Umstellung beim Patienten Befürchtungen für eine Verschlechterung seines Zustands auslösen könnte. Bei Demenzpatienten können Umstellungen generell problematisch sein. Für diese gilt im Besonderen, dass jede Änderung der gegebenen Medikamente, ob dies Form, Farbe, Größe oder Schluckbarkeit betrifft, zu Noncompliance führen kann.

- Der nicht seltene mehrfache Wechsel von wirkstoffgleichen Generikumpräparaten (in Apotheken) kann gerade bei psychiatrischen Patienten zu Verunsicherung, Irritationen und sogar Noncompliance führen. Deshalb ist eine gezielte Aufklärung notwendig, um ein unkontrolliertes Absetzen der Präparate zu verhindern.

5.5 Einfluss von Darreichungsformen

Psychopharmaka gibt es wie andere Medikamente in verschiedenen Darreichungsformen. Dabei handelt es sich um eine Art Verpackung für den Wirkstoff oder verschiedene sog. Trägersubstanzen, in die der Wirkstoff eingebettet ist. Die unterschiedlichen Formen eines Arzneimittels (in der Fachsprache: Galenik) tragen entscheidend dazu bei, ob es lang oder kurz wirkt, ob seine Wirkung sofort oder mit einer gewünschten Verzögerung eintritt, ob der Wirkstoff im Körper auf einmal oder nur portionsweise zur Verfügung steht.

5.5.1 Ampullen (zur Injektion oder Infusion)

Wenn ein möglichst rascher Wirkungseintritt erreicht werden soll, ist es am besten, das Medikament zu spritzen (intravenöse oder intramuskuläre Injektion). Auch bei Patienten, die krankheitsbedingt

nicht in der Lage sind, Arzneimittel zu schlucken, ist das die ideale Applikationsart.

Ein wichtiges Instrument in der psychiatrischen Therapie stellen Depotampullen dar. Ihre besondere galenische Verarbeitung gewährleistet, dass der Wirkstoff sehr langsam im Körper freigesetzt wird und die Abstände zwischen den einzelnen Gaben (Dosierungsintervalle) dementsprechend groß sein können. Bislang liegen von den Psychopharmaka nur die Antipsychotika in Depotform vor und müssen, je nach Wirkstoff und Anwendungsgebiet, in 1- bis mehr wöchigen Abständen gespritzt werden. Seit Mitte 2016 gibt es ein neues Depot-Antipsychotikum (Trevicta), das nur noch vierteljährlich i. m. verabreicht werden muss.

5.5.2 Tabletten, Kapseln und Dragees

Sie werden über den Mund eingenommen und daher als orale Arzneiformen bezeichnet. Dragees sind Tabletten mit einem lackartigen Überzug. Kapseln besitzen eine geschmacksneutrale Hülle aus Gelatine oder Stärke. Häufig sind sie mit einem magensaftresistenten Überzug (zum Schutz vor der Auflösung durch den Magensaft) versehen, damit der Wirkstoff erst im Darm freigesetzt wird. Man schluckt sie am besten mit reichlich Wasser und sollte sie möglichst nicht im Liegen einnehmen. Eine interessante Weiterentwicklung bei diesen festen oralen Arzneiformen sind kleine Plättchen (Schmelztabletten), die sich sekundenschnell im Mund auflösen. (z. B. Tavor Expedet-Plättchen, Zyprexa Velotab) und so das Schlucken von Tabletten oder anderen festen oralen Arzneiformen nicht notwendig machen. Die Resorption (Aufnahme in den Körper) geschieht allerdings wie bei Tabletten über die Magenschleimhaut.

5.5.3 Tropfen und Saft

Bei diesen flüssigen oralen Arzneiformen werden Messpipetten oder Messlöffel in der Packung mitgeliefert. Es ist wichtig, diese Dosierungshilfen bei der Einnahme zu verwenden, da sich die angegebenen Dosierungen auf sie beziehen. Da bei vielen Tropfen oder Säften der Wirkstoff nicht in gelöster

Form, sondern als Suspension vorliegt, darf man nicht vergessen, die Flasche vor dem Gebrauch gut zu schütteln, damit sich der Wirkstoff gleichmäßig in der Flüssigkeit verteilt.

5.5.4 Orale Einnahme oder besser Depotgabe?

In der Schizophreniebehandlung müssen die verordneten Antipsychotika wegen der Gefahr eines Rückfalls längerfristig eingenommen werden. Das Rückfallrisiko verringert sich bei regelmäßiger Einnahme der Medikamente deutlich gegenüber Patienten, die keine Antipsychotika bekommen (► Kap. 18). Grundsätzlich stehen dabei Arzt und Patient vor der Wahl, die orale (durch den Mund) Akuttherapie mit Tabletten oder flüssigen Arzneiformen fortzusetzen oder sich für eine Therapie mit sog. Depotspritzen zu entscheiden. Orale Arzneiformen müssen in der Regel mindestens einmal täglich eingenommen werden, während Depotspritzen in ein- bis mehrwöchigen Intervallen bis hin zu einem vierteljährlichen Abstand verabreicht werden. Die gleichmäßige Wirkstofffreigabe und länger andauernde Wirkung der Depotformen haben gleichbleibende Blutkonzentrationen des Medikaments zur Folge. Bei oraler Therapie dagegen resultieren durch die tägliche Verabreichung schwankende Wirkstoffbelastungen. Wenn die Medikamenteneinnahme vergessen wird, ist die Zufuhr des Wirkstoffs unterbrochen und der Wirkstoffspiegel sinkt. Bei unregelmäßiger Einnahme besteht ein erhöhtes Rückfallrisiko. Die sichere, zuverlässige Freisetzung des Wirkstoffs bei Depotgabe und die regelmäßigen Arzttermine sind für Patient und Arzt von Vorteil. Da das Medikament nach der Injektion gleichmäßig aufgenommen wird, ist in der Regel meist eine geringere Wirkstoffmenge als bei der täglichen oralen Therapie erforderlich. Dies kann auch weniger Nebenwirkungen zur Folge haben. Nach neueren Untersuchungen ist die Häufigkeit eines Rückfalls unter Depot-Antipsychotika niedriger als unter Tabletten oder Tropfen. Die Entscheidung zu einer Depotbehandlung fällt allerdings nicht immer leicht. Schließlich ist jede Injektion ein körperlicher

5.7 Einnahmezeitpunkt

Eingriff und kann schmerhaft sein. So ist in jedem Einzelfall zu entscheiden, welche Art der Anwendung für den jeweiligen Patienten die vorteilhaftere ist.

- **Patienten, die eine Therapie mit Depot-Antipsychotika erhalten, sollten einen sog. Depotpass führen, in dem die jeweils fälligen Injektionstermine vermerkt sind.**

5.6 Dosierung

Psychopharmaka werden grundsätzlich individuell dosiert. Manche müssen mehrmals täglich eingenommen werden, andere nur einmal am Tag (z. B. Retardpräparate mit verzögertem Wirkungseintritt). Bei Antipsychotika ist im Akutstadium der Erkrankung meist eine höhere Dosierung (evtl. als Spritze oder Infusion) notwendig, nach eingetretener Besserung wird die Dosis verringert bis zur sog. Erhaltungsdosis. Bei Antidepressiva sollte die in der Akuttherapie gegebene Dosierung in der Regel unverändert über Monate (sog. Erhaltungstherapie) fortgesetzt werden. Zur besseren Verträglichkeit werden manche Psychopharmaka (z. B. Antidepressiva) auch „einschleichend“ dosiert, also langsam gesteigert. Es gibt allerdings eine ganze Anzahl an Substanzen, bei denen keine „Aufdosierung“ notwendig ist, sondern direkt mit der klinisch effektiven Dosis begonnen werden kann.

Die Häufigkeit der Einnahme wird in hohem Maße durch die sog. Halbwertszeit des Wirkstoffes bestimmt. Sie gibt an, in welcher Zeitspanne die Wirkstoffmenge um die Hälfte abnimmt. Halbwertszeiten von 20 h und mehr erlauben in der Regel, das Medikament nur einmal täglich einzunehmen, kürzere Halbwertszeiten machen die 2- oder mehrmalige Verabreichung eines Medikaments erforderlich. Allerdings können mit Hilfe moderner Retardierungsverfahren (retardiert = verzögert freigesetzt; z. B. Tabletten mit verzögter Wirkstofffreisetzung) auch Substanzen mit eigentlich kürzerer Halbwertszeit nur noch 1-mal täglich eingenommen werden (z. B. Quetiapin retard, Venlafaxin retard).

5.7 Einnahmezeitpunkt

Substanzen mit deutlich aktivierender Wirkung bzw. Schlafstörungen als Nebenwirkung sollten bevorzugt am Morgen oder spätestens am Nachmittag eingenommen werden. Im Gegensatz dazu empfiehlt es sich, Psychopharmaka mit sedierenden Effekten besser abends oder mit abendlichem Dosisschwerpunkt zu verabreichen. Beispiele dafür und Einnahmeempfehlungen finden sich in □ Tab. 5.2.

Die meisten Psychopharmaka können ohne besondere Beachtung bestimmter Einnahmezeiten (vor, zum oder nach dem Essen) eingenommen werden. Es gibt aber auch Beispiele wie das Antipsychotikum Ziprasidon (Zeldox), bei dem die Bioverfügbarkeit, also die Substanzmenge, die vom Körper aufgenommen wird, durch gleichzeitige Nahrungseinnahme deutlich erhöht wird. Andere Psychopharmaka, wie die Verzögerungsform von Quetiapin (Seroquel Prolong), sollen nicht zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Bei Medikamenten, bei denen eine Blutspiegelbestimmung vorgenommen werden soll (z. B. Lithium oder Clozapin), ist wichtig, dass die Blutentnahme ca. 12 h nach der letzten Medikamenteneinnahme erfolgt und die nächste Dosis des Psychopharmakons erst nach der Blutentnahme eingenommen wird.

Je nach vorliegendem Krankheitsbild muss die Einnahme regelmäßig erfolgen, manchmal aber auch nur bei Bedarf (z. B. Tranquillizer, Schlafmittel).

- ! **Von der eigenmächtigen Einnahme von Tranquillizern ohne (fach-)ärztliche Kontrollen ist wegen der Abhängigkeitsgefahr (► Kap. 10) unbedingt abzuraten.**

Die Dosis möglichst nur nach Rücksprache mit dem behandelnden (Fach-)Arzt ändern! Patienten mit Psychoseerfahrung können Antipsychotika individuell nach ihrer psychischen Stabilität dosieren; Frühwarnzeichen eines Psychoserrückfalls erfordern eine sofortige Dosiserhöhung.

Fallbeispiel

Frau A. S. hat von ihrem Hausarzt wegen einer anhaltenden depressiven Verstimmung Citalopram 20 mg (einmal täglich) verschrieben bekommen.

Tab. 5.2 Psychopharmaka: Einnahmeschwerpunkt morgens oder abends (beispielhafte Auswahl)

Substanzgruppe	Bevorzugte Einnahme am Morgen bzw. möglichst nicht später als 16.00 Uhr	Bevorzugte Einnahme am Abend bzw. bei mehreren Tagesdosen abendlicher Einnahmeschwerpunkt
Antidepressiva	Bupropion (Elontril)	Agomelatin (Valdoxan) ^a
	Citalopram (Cipramil)	Amitriptylin (Saroten)
	Fluoxetin (Fluctin)	Doxepin (Aponal)
	Milnacipran (Milnaneurax)	Maprotilin (Ludiomil)
	Moclobemid (Aurorix)	Mirtazapin (Remergil)
	Paroxetin (Paroxat)	Trimipramin (Stangyl)
	Tranylcypromin (Jatrosom)	
	Venlafaxin (Trevilon)	
Antipsychotika	Amisulprid (Solian)	Chlorprothixen (Truxal)
	Aripiprazol (Abilify)	Levomepromazin (Neurocil)
	Flupentixol (Fluanxol)	Melperon (Eunerpan)
	Risperidon (Risperdal)	Pipamperon (Dipiperon)
		Promethazin (Atosil)
		Quetiapin (Seroquel Prolong)

^a Einnahme direkt beim Zubettgehen

Eine Woche später kommt sie wieder in die Praxis und klagt über immer wieder auftretende Übelkeit und Durchfälle. Auch könnte sie seit der Einnahme des Präparats deutlich schlechter einschlafen, und ihre Traurigkeit hätte sich auch nicht gebessert. Im Gespräch stellte sich heraus, dass sie das Medikament abends eingenommen hatte. Die Empfehlung lautete, die Tabletten zu halbieren und immer morgens eine halbe Tablette einzunehmen. Dies sollte sie eine Woche lang durchführen und dann auf eine ganze Tablette morgens steigern. Zum nächsten vereinbarten Termin nach 2 Wochen war ihre Stimmung leicht verbessert, die Nebenwirkungen auf den Schlaf und im Magen-Darm-Trakt waren unter dem neuen Therapieregime nicht mehr aufgetreten.

gewünschte Wirkung eintritt. Andererseits können Nebenwirkungen häufig bereits vor Eintritt der eigentlichen Medikamentenwirkung auftreten (z. B. deutlich sedierende oder auch aktivierende Effekte). Dies kann dazu führen, dass der Patient, wenn er darüber nicht informiert ist, die Behandlung abbricht. Daher ist die Aufklärung über mögliche Symptome einer Krankheit, erwünschte Wirkungen der Medikamente und ihre unerwünschten Effekte von großer Bedeutung. Nicht bei allen Psychopharmaka ist von einem langsamen Wirkungsbeginn auszugehen. So tritt die beruhigende oder angstlösende Wirkung der Benzodiazepine in der Regel sehr schnell (bei vielen Substanzen innerhalb von ca. 1/2–1 h) ein.

5.8 Wirkungsbeginn

Bei vielen Psychopharmaka dauert es Tage (z. B. Antipsychotika), Wochen (z. B. Antidepressiva) oder Monate (z. B. Antidementiva), bis die

5.9 Einnahmedauer

Es gibt keine allgemein gültige Regel, wie lange Psychopharmaka eingenommen werden müssen. Die Dauer der Einnahme hängt vom individuellen Krankheitsverlauf ab. Nicht wenige seelische

5.9 · Einnahmedauer

Erkrankungen erfordern es, dass die Medikamente auch nach Abklingen der Beschwerden noch weiter eingenommen werden, um den Zustand zu stabilisieren und einen Rückfall zu verhüten (Rezidivprophylaxe). Dies ist beispielsweise bei Antidepressiva, Antipsychotika und besonders bei Lithium bzw. anderen Stimmungsstabilisierern der Fall. Diese Medikamente müssen gerade, weil es den Patienten gut geht, weiter eingenommen werden. Leider gehört es zum psychiatrischen Alltag, dass Patienten wiedererkranken, weil sie die (zur Rückfallverhütung meist niedrig dosierten) Medikamente eigenmächtig abgesetzt haben.

Wenn eine Erkrankung erstmalig aufgetreten ist, wird heute empfohlen, die Behandlung mit **Antidepressiva** noch 6–12 Monate nach Abklingen der Akutsymptomatik weiterzuführen (Erhaltungstherapie). Bei wiederholten depressiven Episoden ist je nach Verlauf der Erkrankung mitunter eine jahrelange Behandlung mit Antidepressiva oder auch Lithium bzw. **anderen Stimmungsstabilisierern** notwendig.

Antipsychotika sollen bei einer Ersterkrankung über einen Zeitraum von 1–2 Jahren gegeben werden. Bei einer Wiedererkrankung wird im Allgemeinen eine Behandlungsdauer von 2–5 Jahren vorgeschlagen. Patienten, die sehr häufig erkranken, sollten eine Dauertherapie erhalten.

- **Patienten setzen ihr Antidepressivum leider in über der Hälfte der Fälle binnen 3 Monaten ab, Depot-Antipsychotika/-Neuroleptika (zur Langzeittherapie/Rückfallverhütung!) werden durchschnittlich nur 200 Tage eingesetzt, 50 % der Patient/innen werden < 10 Monate behandelt!**

Für Benzodiazepin-Tranquillizer gilt wegen der Abhängigkeitsgefahr die Empfehlung, sie so kurz wie möglich, maximal 3 Monate lang einzusetzen. Schlafmittel sollten in der Regel nicht länger als 4 Wochen kontinuierlich eingenommen werden. Hinweise zum richtigen Absetzen von Psychopharmaka finden sich in ▶ Kap. 11.

Fazit

Die Einnahmedauer von Psychopharmaka lässt sich nicht einheitlich festlegen. Manche müssen über einen längeren Zeitraum genommen

werden (z. B. Antipsychotika), andere dürfen in der Regel nicht zu lange eingesetzt werden (z. B. Benzodiazepin-Tranquillizer).

Welche Neben- und Wechselwirkungen sind wichtig?

- 6.1 Besonderheiten – 36
- 6.2 Der Beipackzettel – 36
- 6.3 Nebenwirkungen einzelner Psychopharmakagruppen – 36
- 6.4 Überdosierungen und Vergiftungen – 37
- 6.5 Gegenanzeigen – 37
- 6.6 Wechselwirkungen (Interaktionen) – 38

Beim Einsatz der meisten Medikamente muss neben der erwünschten Hauptwirkung auch mit Nebenwirkungen gerechnet werden. Die Nebenwirkungen eines Arzneimittels sind eng mit dessen jeweiligen Wirkungen, z. B. an Rezeptoren im Gehirn oder auf Überträgersubstanzen in Nervenzellen verknüpft.

Generell kann man zwischen **erwünschten** und **unerwünschten Nebenwirkungen** unterscheiden: So ist z. B. die Sedierung durch Tranquillizer eine erwünschte (Neben-)Wirkung, wenn sie als Schlafmittel verwendet werden. Doch im allgemeinen Sprachgebrauch und auch in diesem Buch werden unter Nebenwirkungen die unerwünschten Effekte (UAW) verstanden. Ob und wie häufig Nebenwirkungen auftreten, unterliegt vielfältigen Einflüssen.

Grundsätzlich ist zu sagen, dass erst die genaue Kenntnis der Nebenwirkungen (Art und Häufigkeit) es ermöglicht, bei einem Medikament das Risiko durch die Behandlung gegen das Krankheitsrisiko abzuwägen. Im Allgemeinen ist das Risiko einer unbehandelten Krankheit um ein Vielfaches höher als das Risiko durch das gegen sie eingesetzte Medikament.

6.1 Besonderheiten

In diesem Zusammenhang ist interessant, dass auch sog. Placebos, also wirkstofffreie Scheinmedikamente, Nebenwirkungen besitzen können („Nocebo-Effekt“). So werden in Placeboversuchen von 10–25 % der Teilnehmer Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche angegeben, v. a., wenn diese auf Nebenwirkungen konkret hingewiesen werden. Die Häufigkeit der beobachteten Nebenwirkungen hängt auch davon ab, ob der Patient diese spontan nennt, zu Nebenwirkungen befragt wird, wie diese Befragung durchgeführt wird oder ob eine Liste vorgelegt wird.

Bei bestimmten Personengruppen sind gehäuft Nebenwirkungen festzustellen. Dazu gehören z. B. alte Menschen oder Säuglinge und Kleinkinder. Sie reagieren oft sehr empfindlich und anders als erwartet auf Arzneimittel. Verantwortlich hierfür ist eine Reihe von Faktoren, die vornehmlich die Pharmakokinetik (z. B. Verstoffwechslung, Ausscheidung) im Körper betreffen.

6.2 Der Beipackzettel

Informationen zu den möglichen Nebenwirkungen eines Arzneimittels liefert der Beipackzettel. Er gibt sowohl den Schweregrad der Symptome als auch die Häufigkeit ihres Auftretens an. Aus Haftungsgründen müssen die Herstellerfirmen alle Nebenwirkungen auflisten, auch die seltensten, die nur in Einzelfällen aufgetreten sind. Um dem behandelnden Arzt und dem Patienten die Einschätzung des Nebenwirkungsrisikos zu erleichtern, werden nach den neuen Vorgaben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte die **Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen** folgendermaßen definiert:

- „Sehr häufig“ bedeutet in $\geq 10\%$ der Fälle,
- „häufig“ entspricht 1–10 %,
- „gelegentlich“ entspricht 0,1–1 %,
- „selten“ bedeutet 0,01–0,1 %,
- „sehr selten“ heißt $\leq 0,01\%$.

In der Regel treten schwere Nebenwirkungen eher selten und leichtere häufiger auf.

Weitere Hinweise zu wichtigen bzw. relevanten Nebenwirkungen finden Sie auch in den Merkblättern zur Patientenaufklärung in ▶ Kap. 15.

6.3 Nebenwirkungen einzelner Psychopharmakagruppen

Für die Psychopharmaka gilt, dass Antipsychotika und Antidepressiva häufiger Nebenwirkungen verursachen als Tranquillizer und Schlafmittel. Die häufigsten Nebenwirkungen der klassischen Neuroleptika sind typische Bewegungsstörungen (sog. extrapyramidal-motorische Störungen), Müdigkeit und Herz-Kreislauf-Störungen. Bei den neueren Mitteln, den sog. **Antipsychotika der zweiten Generation**, treten Bewegungsstörungen seltener auf, dafür stehen unerwünschte Wirkungen wie Gewichtszunahme oder negative Auswirkungen auf den Stoffwechsel (Diabetes!) im Vordergrund. Gewichtszunahme ist ein Problem bei vielen Psychopharmaka, nicht nur bei Antipsychotika. Auch bei den **Antidepressiva** unterscheidet sich das Nebenwirkungsspektrum der klassischen und der neueren Substanzen: Während bei den klassischen trizyklischen Antidepressiva am häufigsten Mundtrockenheit, Hypotonie und

6.5 • Gegenanzeigen

Erhöhungen der Leberwerte auftreten können, überwiegen bei den neueren Mitteln, wie z. B. den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sowie Unruhe und Schlafstörungen. Nebenwirkungen treten typischerweise meist in den ersten Behandlungstagen auf und klingen im Laufe der Therapie ab.

Bei längerfristigem Gebrauch von trizyklischen Antidepressiva oder klassischen Neuroleptika können das Denkvermögen und das Gedächtnis beeinträchtigt werden. Diesbezüglich sind die neueren Substanzen aus diesen beiden Gruppen in der Langzeitanwendung deutlich vorteilhafter.

In der Regel sind Psychopharmaka gut verträglich. Die meisten im Beipackzettel beschriebenen Nebenwirkungen werden Anwender bei sich selbst kaum beobachten. UAWs klingen oft im Laufe der Behandlung ab. Bei Nebenwirkungen, die inakzeptabel sind, gibt es in der Regel Alternativen, die besser vertragen werden.

➤ Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollte der behandelnde Arzt konsultiert werden.

6.4 Überdosierungen und Vergiftungen

Neben trizyklischen Antidepressiva kann v. a. Lithium toxisch sein, sodass diesen beiden Gruppen in diesem Zusammenhang besondere Beachtung zukommt.

Bei Vergiftungen mit **trizyklischen Antidepressiva** kommt es zu ZNS-Störungen mit Verwirrtheit, Halluzinationen und raschem Übergang in ein Koma mit epileptischen Anfällen.

Anticholinerge Effekte äußern sich u. a. in Harnverhalt und Darmverschluss. Besonders gefährlich sind die toxischen Wirkungen am Herzen: Es kann zu Kammerfibrillationen, Erregungsbildungs- und Reizleitungsstörungen kommen. Es gibt zwar teilweise Gegenmittel, doch in der Regel sind bei Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva immer intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.

Hinsichtlich der Toxizität und damit der Arzneimittelsicherheit weisen die neueren Antidepressiva im Vergleich zu den trizyklischen Substanzen erhebliche Vorteile auf.

Intoxikationen mit **Lithium** sind v. a. bei Nichtbeachtung der vorgeschriebenen Blutspiegelkontrollen möglich. Generell muss bei erhöhten Lithiumkonzentrationen im Serum verstärkt mit Nebenwirkungen gerechnet werden. Ab einer Konzentration von ca. 2 mmol/l drohen ernste Vergiftungsscheinungen, die sich in ZNS-Nebenwirkungen, Magen-Darm-Störungen und Schädigungen von Herz und Nieren zeigen.

Verstärkte Beeinträchtigungen der Beweglichkeit können v. a. bei Überdosierungen **hochpotenter Antipsychotika** auftreten, während bei den niederpotenten Substanzen die Symptome eher einer Vergiftung mit trizyklischen Antidepressiva ähneln.

Überdosierungen von **Benzodiazepinen** haben in der Regel keine schwerwiegenden Folgen. Meist lässt sich nur eine ausgeprägte Schläfrigkeit und Benommenheit beobachten, in seltenen Fällen kann es aber auch zu Koma mit deutlichem Blutdruckabfall kommen. Tödliche Ausgänge sind sehr selten. Gefährlicher sind Vergiftungen mit **Schlafmitteln**, in erster Linie älteren Substanzen wie Chloralhydrat oder Barbiturataten, aber auch, insbesondere bei Kindern, mit freiverkäuflichen Antihistaminika.

6.5 Gegenanzeigen

Unter Gegenanzeigen sind Zustände oder Erkrankungen zu verstehen, bei denen ein Arzneimittel nicht angewendet werden darf. Man unterscheidet zwischen absoluten und relativen Gegenanzeigen. Bei absoluten Gegenanzeigen darf das Arzneimittel auf keinen Fall eingesetzt werden. Relative Gegenanzeigen sind gleichbedeutend mit Anwendungsbeschränkungen. Das betrifft Zustände, Erkrankungen oder Personengruppen, bei denen ein Medikament nur unter Beachtung bestimmter Vorsichtsmaßnahmen (z. B. regelmäßige Kontrolluntersuchungen oder Reduzierung der Dosis) verwendet werden darf.

6.5.1 Absolute Gegenanzeigen

Als absolute Gegenanzeigen für den Einsatz von Antidepressiva, Neuroleptika und Tranquillizer gelten bekannte Überempfindlichkeiten gegen diese Stoffe sowie akute Vergiftungen mit zentral

dämpfenden Pharmaka (z. B. Schlafmittel, Schmerzmittel) oder mit Alkohol. Bei akutem Delirium, Engwinkelglaukom und schweren Herzerkrankungen (Überleitungsstörungen) dürfen trizyklische Antidepressiva nicht eingesetzt werden. Neuere Antidepressiva aus der Gruppe der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und trizyklische Antidepressiva dürfen keinesfalls gemeinsam mit sog. Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmern gegeben werden. Hier sind bei einer Therapieumstellung auch bestimmte Wartezeiten zu beachten. Absolute Gegenanzeigen bei Benzodiazepinen sind ein akutes Engwinkelglaukom und darüber hinaus die Verabreichung an Personen mit bekannter Medikamenten-, Drogen- und Alkoholabhängigkeit. Auch Kinder und Jugendliche dürfen keine Benzodiazepine verabreicht bekommen, mit wenigen Ausnahmefällen wie Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen oder bei epileptischen Anfällen. Die hier genannten Gegenanzeigen sind nur beispielhaft. Eine genaue Auflistung der jeweiligen Gegenanzeigen ist den Beipackzetteln bzw. den Gebrauchsinformationen für Fachkreise zu entnehmen.

6.5.2 Relative Gegenanzeigen

Die Liste der relativen Gegenanzeigen ist bei allen Psychopharmaka umfangreicher als die der absoluten Gegenanzeigen. Dem Laien fällt die Differenzierung oft schwer, er sollte sie dem Arzt überlassen. Patienten sollten am besten alle unter „Gegenanzeigen“ ausgesprochenen Anwendungsbeschränkungen als Verbote betrachten.

6.6 Wechselwirkungen (Interaktionen)

Polypharmazie, die gleichzeitige Gabe mehrerer Arzneimittel, ist heute in der Praxis eher die Regel als die Ausnahme. Je mehr Arzneimittel miteinander kombiniert werden, desto wahrscheinlicher wird allerdings auch das Auftreten von unerwünschten Wechselwirkungen. In den Fachinformationen für die in Deutschland auf dem Markt befindlichen verschreibungspflichtigen Arzneimittel wird auf ca. 7000 mögliche Interaktionen hingewiesen. Auch

Psychopharmaka werden häufig untereinander und mit anderen Substanzklassen kombiniert, wobei es zu einer gegenseitigen Beeinflussung der Arzneistoffe kommen kann. Derartige Wechselwirkungen können sowohl positiver Art, d. h. therapeutisch nützlich, als auch negativ sein.

Im heutigen Sprachgebrauch versteht man unter Wechselwirkungen **unerwünschte Interaktionen**. Diese können eine unzureichende Arzneimittelwirkung durch Abschwächung und Verkürzung der Wirkdauer oder auch Nebenwirkungen durch verstärkte und verlängerte Effekte zur Folge haben.

➤ **Wechselwirkungen sind nicht nur zwischen Arzneimitteln, sondern auch mit Nahrungs- und Genussmitteln möglich!**

Fallbeispiel

Herr R. B., ein 35-jähriger Patient mit der Diagnose „chronische Schizophrenie“, erhielt während eines stationären Aufenthalts in einem psychiatrischen Krankenhaus das Antipsychotikum Olanzapin (z. B. Zyprexa). Bei einer routinemäßigen Überwachung des Blutspiegels des Medikaments wurde festgestellt, dass der Spiegel des Olanzapins bei Herrn B. deutlich unter dem empfohlenen therapeutischen Bereich lag, obwohl er das Medikament in einer Dosierung von 20 mg/Tag erhielt. Eine erneute Kontrolle nach einer Woche ergab wieder zu niedrige Blutspiegel. Daraufhin wurde der Patient von den Mitarbeitern der Station verdächtigt, das Medikament nicht einzunehmen bzw. die Einnahme vorzutäuschen. Der Fall wurde einem Spezialisten des die Bestimmung der Plasmaspiegel durchführenden Labors vorgestellt. Auf dessen Nachfrage nach weiteren gleichzeitig gegebenen Medikamenten wurde nur das Benzodiazepinpräparat Lorazepam (z. B. Tavor) genannt. Eine weitere Nachfrage ergab, dass der Patient starker Raucher war. Daraufhin erfolgte der Hinweis, dass aus der Literatur bekannt ist, dass Zigarettenrauch die Blutspiegel von einigen Medikamenten wie z. B. Zyprexa (Olanzapin) deutlich verringern kann. Die Empfehlung war, entweder dem Patienten eine Einschränkung seines Zigarettenkonsums nahezulegen oder, falls dies nicht möglich war, die Olanzapindosis zu erhöhen. Da der Patient beim Rauchen zu keinen Veränderungen bereit war, wurde die Olanzapindosis auf 30 mg/Tag erhöht.

Tab. 6.1 Beispiele für risikante Kombinationen von Psychopharmaka mit anderen Medikamenten

Kombination	Beispiele	Mögliche klinische Folgen
2 Substanzen mit möglicher blutbildschädigender Wirkung	Antipsychotikum Clozapin + Stimmungsstabilisierer Carbamazepin	Leukopenie, Agranulozytose (Absinken bis hin zum Verlust der weißen Blutkörperchen)
2 Substanzen mit serotonergem Wirkprofil	MAO-Hemmer Tranylcypromin + Antidepressivum Clomipramin	Verstärkte serotonerge Effekte bis hin zum Serotonin-Syndrom
2 Substanzen mit QTc-Zeit verlängernden Eigenschaften (Veränderungen im EKG)	Antipsychotikum Ziprasidon + Antidepressivum Citalopram	QTc-Zeit-Verlängerung, maligne Arrhythmen, Torsade de pointes (Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand)

Darunter verbesserte sich die klinische Symptomatik des Patienten deutlich, und der Blutspiegel des Medikamentes erreichte den empfohlenen therapeutischen Bereich.

Wichtig ist im Zusammenhang mit dem geschilderten Fall, dass bei einer eventuellen Beendigung des Zigarettenkonsums die Blutspiegel bei unveränderter Gabe der vorher erforderlichen höheren Dosierung des Medikaments Olanzapin massiv ansteigen können. In diesem Fall ist eine Senkung der Tagesdosis dringend notwendig.

Laut den Ergebnissen neuerer Untersuchungen (AMSP = Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) war bei ungefähr 3/4 der Patienten, die Psychopharmaka einnehmen, Polypharmazie zu beobachten. Nicht-Psychopharmaka wurden von etwa 50 % der stationären Patienten angewandt. Gerade auf diese Wechselwirkungen zwischen Psychopharmaka und Nicht-Psychopharmaka ist besonderes Augenmerk zu richten. Es sollte allerdings nicht vergessen werden, dass die meisten Wechselwirkungen keine negativen Folgen für den Patienten haben, oft sind sie auch dosisabhängig und beherrschbar. Für die Gruppe der Psychopharmaka gibt es jedoch einige Wechselwirkungen, die tatsächlich potenziell gefährlich sein können und generell vermieden werden sollten.

Beispiele für besonders risikante Kombinationen unter Psychopharmakotherapie finden sich in

Tab. 6.1

Eine Auswahl von wichtigen unerwünschten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten findet sich für jede Psychopharmakagruppe im jeweiligen Kapitel des speziellen Teils. Wer sich einen

umfassenden Überblick über die Vielzahl an möglichen Wechselwirkungen verschaffen möchte, sei auf die am Ende dieses Buches genannte weiterführende Literatur zu diesem Thema verwiesen.

Generell gilt für alle Psychopharmaka mit sedierender Wirkkomponente (Tranquillizer, Hypnotika, Antidepressiva, Neuroleptika), dass eine Kombination mit anderen ZNS-hemmenden Substanzen und Alkohol zu einer verstärkten Sedierung führen kann. Auch starke Schmerzmittel, viele „Grippemittel“ und Medikamente gegen Reisekrankheit, Erbrechen oder Allergien können zentral dämpfende Nebenwirkungen haben und sollten deshalb mit Vorsicht mit Psychopharmaka kombiniert werden.

➤ Bei Einnahme von Psychopharmaka ist grundsätzlich Vorsicht geboten bei Selbstmedikation mit frei verkäuflichen psychoaktiven Präparaten. Das Risiko von Wechselwirkungen ist insbesondere bei Johanniskraut sehr hoch (► Kap. 16).

Kontrolluntersuchungen

- 7.1 Kontrolluntersuchungen bei Antidepressivatherapie – 42
- 7.2 Kontrolluntersuchungen bei Antipsychotikatherapie – 42
- 7.3 Weitere erforderliche Kontrollen – 42

Grundsätzlich dürfen Psychopharmaka nicht ohne regelmäßige ärztliche Kontrolle verordnet und eingenommen werden (Abb. 7.1). Vor Beginn der Therapie mit Antidepressiva bzw. Antipsychotika sollte eine umfassende körperliche Untersuchung stattfinden, bei der auch Puls, Gewicht und Blutdruck gemessen sowie ein EKG gemacht werden sollten. Laborchemisch sind das Blutbild, die Leber- und Nierenwerte sowie bei Antipsychotika die Blutzuckerwerte und der Lipidstatus zu bestimmen; bei Frauen in gebärfähigem Alter empfiehlt es sich, einen Schwangerschaftstest durchzuführen.

7.1 Kontrolluntersuchungen bei Antidepressivatherapie

In Tab. 7.1 wird eine Übersicht über die empfohlenen Kontrolluntersuchungen bei einer Therapie mit trizyklischen bzw. neueren Antidepressiva gegeben.



7.2 Kontrolluntersuchungen bei Antipsychotikatherapie

Tab. 7.2 zeigt notwendige Kontrollen unter klassischen nicht-trizyklischen Neuroleptika (1. Generation) und Antipsychotika der 2. Generation. Für trizyklische Neuroleptika der 1. Generation und für Clozapin bestehen separate Empfehlungen für Kontrolluntersuchungen (siehe Fachinfo).

7.3 Weitere erforderliche Kontrollen

■ Trizyklische Antidepressiva

Besonders sei darauf hingewiesen, dass während einer Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig sind. Die Bestimmung des Blutspiegels sollte bei unklaren klinischen Befunden bzw. Nebenwirkungen erfolgen. Bei älteren Patienten sowie Patienten mit



Abb. 7.1 Kontrolluntersuchungen: a Blutbild (Leber- und Nierenwerte, Blutzucker, Blutfette) (© Vladimir Shevelev/fotolia.com), b Puls- und Blutdruckmessung (© Stephanie Eckgold/fotolia), c Gewichtskontrolle (© Kurhan)

7.3 · Weitere erforderliche Kontrollen

■ Tab. 7.1 Empfohlene Kontrolluntersuchungen bei Antidepressivatherapie

Zeitpunkte	Blutbild ^a	Leberwerte ^b	Nierenwerte	EKG ^c	EEG ^d	RR, Puls ^e
Antidepressiva, tri- und tetrazyklisch						
Monat 1	++	+	+	+	+	+
Monate 2–6 (jeweils pro Monat)	++	+	+	+		+
	Monate 2 und 3	Monate 2, 3 und 6	nur Monat 6	nur Monat 6		Monate 2, 3 und 6
	+ Monate 4–6					
Anschließend viertel- oder halbjährlich	+	+	+	+		+
	vierteljährlich	vierteljährlich	halbjährlich	halbjährlich		vierteljährlich
Antidepressiva, neuere, nicht-trizyklische						
Monat 1	+	+	+	+	+	+
Monate 2–6 (jeweils pro Monat)	+	+	+	nur Monat 6		+
	nur Monat 6	nur Monat 6	nur Monat 6			nur Monat 6
Anschließend viertel- oder halbjährlich	+	+	+	halbjährlich		+
	halbjährlich	halbjährlich	halbjährlich			halbjährlich

^a Mianserin in den ersten 3 Monaten wöchentlich, später dann wie bei TZA

^b bei Agomelatin zu Beginn und nach 3, 6, 12 und 24 Wochen, danach wenn klinisch indiziert

^c bei Citalopram und Escitalopram vor Behandlungsbeginn, ca. 1 Woche nach Behandlungsbeginn sowie nach Änderungen der Dosis oder der Komedikation; insbesondere bei Risikopatienten weitere Kontrollen je nach klinischem Bedarf

^d nur bei Risikopatienten (z. B. Anfallsleiden, hirnorganische Störungen), bzw. bei Bupropion

^e bei Venlafaxin, MAO-Hemmern und Bupropion kürzere Untersuchungsintervalle

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollten in viertel- bis halbjährlichen Abständen EKG-Kontrollen durchgeführt werden. Bei Patienten mit hirnorganischen Störungen muss, wenn sie Antidepressiva einnehmen, das EEG regelmäßig kontrolliert werden.

■ Clozapin

Für Clozapin gelten besondere Auflagen. So ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds zwangsläufig notwendig, da Leukopenien, Agranulozytosen, Thrombopenien, Eosinophilie und Panzytopenie vorkommen können. Es ist vorgeschrieben, in den ersten 18 Behandlungswochen die Leukozytenzahlen wöchentlich zu kontrollieren, danach dann monatlich. Wenn Fieber, Halsschmerzen, Angina, Mundschleimhautentzündungen und grippeähnliche Symptome auftreten, sind sofortige Blutbildkontrollen durchzuführen. Sinkt die Leukozytenzahl rasch unter Werte von $3000/\text{mm}^3$, muss Clozapin abgesetzt werden. Die Bestimmung

des Blutspiegels von Clozapin ist bei unklaren klinischen Befunden bzw. Nebenwirkungen unbedingt empfehlenswert.

■ Antipsychotika

Neuere Untersuchungen zeigen, dass während einer Therapie mit Antipsychotika auch regelmäßige EKG-Kontrollen ratsam sind. Bei der Therapie mit Antipsychotika und insbesondere mit denen der 2. Generation gilt heute die Empfehlung, bestimmte Parameter wie Gewicht (Bauchumfang), Blutdruck, Blutfette sowie Blutzucker regelmäßig zu überwachen. Die in ► Kap. 9 „Psychopharmaka bei körperlichen Krankheiten“ angegebenen Werte sollten dabei nicht überschritten werden.

■ Tranquillizer und Benzodiazepine

Unter einer Therapie mit Tranquillizern und Benzodiazepinen sind keine Kontrollen der Laborwerte notwendig.

Tab. 7.2 Empfohlene Kontrolluntersuchungen bei Antipsychotikatherapie

Zeitpunkte	Blutbild	Leber-werte	Nieren-werte	EKG ^a	EEG ^b	RR, Puls	Blutzucker,fette	Gewicht
Klassische Neuroleptika (1. Generation), nicht-trizyklisch (z. B. Haloperidol)								
Monat 1	+	+	+	+	+	+	+	++
Monate 2–6 (jeweils pro Monat)	+ Monate 3 und 6	+ nur Monat 6	+ Monate 3 und 6	+ nur Monat 6		+ Monate 3 und 6	+ Monate 3 und 6	++ Monate 2 und 3 + Monate 4–6
Anschließend viertel- oder halbjährlich	+ halbjährlich	+ halb-jährlich	+ viertel-jährlich	+ ^c halb-jährlich		+ viertel-jährlich	+ halbjährlich	+ ^d monatlich
Antipsychotika der 2. Generation (SGA)								
Monat 1	+	+	+	+	+	+	+	++
Monate 2–6 (jeweils pro Monat)	+ Monate 3 und 6	+ nur Monat 6	+ Monate 3 und 6	+ nur Monat 6		+ Monate 2, 3 und 6	+ Monate 2, 3 und 6	++ Monate 2 und 3 + Monate 4–6
Anschließend viertel- oder halbjährlich	+ halbjährlich	+ halb-jährlich	+ halbjährlich	+ ^c halb-jährlich		+ viertel-jährlich	+ ^e vierteljährlich	+ ^d monatlich

^a Bei Thioridazin, Fluspirilen, Pimozid, Ziprasidon und Sertindol deutlich kürzere Kontrollabstände lt. Fachinfo

^b Nur bei Risikopatienten (z. B. Anfallsleiden, hirnorganische Störungen)

^c Bei unauffälligen Befunden reicht eine jährliche Überprüfung

^d Bei stabilen Patienten können vierteljährliche Kontrollen ausreichen

^e Bei Nicht-Risikopatienten reicht eine halbjährliche Bestimmung, bei Olanzapin und Clozapin vierteljährige Kontrollen während der ganzen Therapiedauer

■ Lithium

Vor und während einer Lithiumbehandlung (► Kap. 17) sind folgende Kontrollen durchzuführen: Blutdruck, Gewicht, Blutbild, Urinuntersuchung. Neben dem Lithiumspiegel sollten in regelmäßigen Abständen auch die Nieren- und Schilddrüsenwerte bestimmt werden. Ein EKG vor Beginn der Therapie und später zur Kontrolle wird empfohlen. Bei Frauen in gebärfähigem Alter empfiehlt es sich, vor einer Lithiumtherapie einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Generell gilt für alle Stimmungsstabilisierer, dass es unter der Therapie zur Gewichtszunahme kommen kann. Aus diesem Grund ist eine regelmäßige Gewichtskontrolle zu empfehlen.

■ Carbamazepin

Wird Carbamazepin eingesetzt, müssen Blutbild, Leber- und Nierenwerte regelmäßig kontrolliert werden; in den ersten Behandlungsmonaten sind die Blutspiegel engmaschig zu bestimmen. Ein EKG vor Beginn der Therapie und später zur Kontrolle wird empfohlen. Bei Frauen in gebärfähigem Alter ist es erforderlich, vor einer Carbamazepintherapie einen Schwangerschaftstest durchzuführen.

■ Lamotrigin

Bei einer Lamotrigintherapie sollen Blutbild, Leber- und Nierenwerte regelmäßig überwacht werden.

■ Valproinsäure

Für Valproinsäure gilt, dass Blutbild, Leber- und Nierenwerte sowie Pankreas- und Gerinnungsparameter in vorgeschriebenen Intervallen überprüft werden. Der Blutspiegel sollte im empfohlenen Bereich liegen. Bei Frauen in gebärfähigem Alter ist es erforderlich, vor Therapiebeginn einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Eine Schwangerschaft ist zwangsläufig auszuschließen!

Fazit

Unter einer Therapie mit Psychopharmaka sind bestimmte Kontrolluntersuchungen erforderlich. Sie dienen der Arzneimittelsicherheit, denn eventuelle Nebenwirkungen können frühzeitig erkannt und behoben werden.

Psychopharmaka und Lebensqualität

- 8.1 Fahrtauglichkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen – 48
- 8.2 Störungen der Sexualität – 50
- 8.3 Eingeschränkte Wirkung durch Ernährung und Genussmittel – 51
- 8.4 Gewicht – 52
- 8.5 Sonstige Beeinträchtigungen – 53
- 8.6 Allgemeine Lebensführung – 53

„Lebensqualität“ ist in den letzten Jahren zu einem Schlagwort in der öffentlichen Diskussion geworden und hat auch im Bereich der psychiatrischen Behandlung zunehmende Bedeutung erlangt.

Lebensqualität beinhaltet neben Faktoren wie dem subjektiven Wohlbefinden auch die sozialen Beziehungen, einen gewissen Grad an (persönlicher und finanzieller) Unabhängigkeit, einen persönlichen Lebensstil und vieles andere mehr. Krankheit ist in diesem Gefüge in der Regel ein Störfaktor und führt zu einer Minderung der Lebensqualität. Die Behandlung einer Krankheit hat zwar zum Ziel, die Gesundheit wiederherzustellen und damit eine Normalisierung zu erreichen, doch in allen Bereichen der Medizin kann die Therapie selbst Nebenwirkungen haben und in vielfältiger Weise zu Beeinträchtigungen führen.

Psychopharmaka beeinflussen durch ihre Wirkung auf das zentrale Nervensystem z. B. das Reaktionsvermögen, die Aufmerksamkeit und die Konzentrationsfähigkeit. Gewohnte Alltagstätigkeiten im Berufsleben und im Straßenverkehr können dadurch – v. a. zu Beginn einer Behandlung – wesentlich beeinträchtigt sein. Jeder Patient muss deshalb vor Einleitung einer Therapie darauf aufmerksam gemacht werden. Dabei darf man aber auch nicht übersehen, dass psychische Störungen bereits für sich betrachtet eine Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeuten und dass durch sie die bisher gewohnten Lebensentfaltungsmöglichkeiten eingeschränkt sind.

8.1 Fahrtauglichkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

In unserer Gesellschaft kommt der privaten und beruflichen Mobilität und damit der Fahrtauglichkeit ein eminent hoher Stellenwert zu. Nicht selten können Arbeitsplatz und soziokulturelle Veranstaltungen, aber auch Arzt oder Tagesklinik, nur mit dem eigenen Auto zumutbar erreicht werden. Gleichzeitig stellen Tempo und Verkehrsichte immer höhere Anforderungen an den Fahrer, und die Häufigkeit von schuldhaft verursachten Verkehrsunfällen mit positivem Nachweis von Alkohol oder einer Kombination von Alkohol und Arzneimitteln bei den Fahrern nimmt zu.

Untersuchungen belegen die Bedeutung psychisch verändernder (psychotroper) Medikamente

für die Fahrtüchtigkeit. So zeigte eine Untersuchung an älteren Kraftfahrern, dass Personen, die psychotrope Mittel einnahmen, im Durchschnitt 1,5-mal häufiger in schwere Verkehrsunfälle verwickelt waren. Wie die Auswertung der Daten von über 20.000 Verkehrsunfällen in Schottland ergab, ist das Verkehrsunfallrisiko unter Benzodiazepinen und trizyklischen Antidepressiva deutlich erhöht. An 3 von 4 tödlichen Unfällen war jemand beteiligt, der Benzodiazepine verordnet erhielt!

Der behandelnde Arzt sollte Psychopharmaka sorgfältig auch unter verkehrsmedizinischen Aspekten auswählen und eine stets individuelle Beurteilung der Fahrtauglichkeit unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes und -verlaufes, der individuellen Reaktion auf das verordnete Präparat und die Dosierung treffen. Der Patient sollte angehalten werden, sich selbst zu beobachten und dahingehend informiert werden, dass er keine eigenmächtige Selbstmedikation vornimmt. Es gilt: kein Alkohol unter Psychopharmaka (Informationspflicht des Arztes!)

Bei der Beurteilung des Einflusses von Psychopharmaka auf das Verkehrsverhalten darf die psychische Grunderkrankung nicht außer Acht gelassen werden. Diese Erkrankung allein ist oft schon Anlass zu einer wesentlichen Verminderung der Fahrtauglichkeit.

➤ Krankheitsbedingte Beeinträchtigungen der Fahrtauglichkeit sind zumeist gravierender als die psychopharmakabedingten – so zeigen unbehandelte Depressive schlechtere psychomotorische Leistungen als medikamentös gut eingestellte Patienten.

Die Alltagssituationen des modernen Lebens (z. B. Bedienen von Bank- und Fahrkartautomaten, von PC und Smartphone, Internetnutzung) stellen beträchtliche Anforderungen an kognitiv-psychomotorische Funktionen, Gleicher gilt für viele Arbeitsplätze mit robotisierten Maschinen unseres High-Tech-Zeitalters. Mental-kognitive und psychomotorische Nebenwirkungen von Psychopharmaka sind deshalb von erheblicher Bedeutung!

Auch bei bestimmungsmäßiger Einnahme können Psychopharmaka v. a. zu Behandlungsbeginn aufgrund sedierender Effekte die Reaktions- und Konzentrationsfähigkeit herabsetzen und so zu



■ Abb. 8.1 Fahrtauglich trotz oder dank Psychopharmaka?
(Quelle: © Gordon Bussiek, photocase.com)

Leistungsbeeinträchtigungen führen (■ Abb. 8.1). Der Patient sollte zu Beginn einer psychopharmakologischen Behandlung im Allgemeinen nicht selbst Auto fahren bzw. nicht an Maschinen arbeiten, bei denen rasches Reaktionsvermögen nötig ist oder Verletzungsgefahr besteht. Empfehlenswert ist deshalb der Einnahmebeginn am Wochenende oder an freien Tagen.

Aus juristischer Sicht ist der Arzt verpflichtet, seine Patienten bei der Verordnung von Psychopharmaka ausreichend darüber aufzuklären und diese Aufklärung auch zu dokumentieren (► Anhang Merkblätter).

8.1.1 Antidepressiva

Studien zeigten unter Antidepressiva ein bis zu 3-fach erhöhtes Verkehrsunfallrisiko mit Verletzungsfolgen bzw. unter sedierenden Antidepressiva ein etwa 40 % erhöhtes Verkehrsunfallrisiko. Ca. 15 % der Patienten mit depressiven Erkrankungen waren zum Zeitpunkt der Entlassung aus stationärer Behandlung (eingestellt auf ein Antidepressivum) nicht fahrtauglich. Die Mehrzahl der Patienten ist aber bei bestimmungsgemäßer längerfristiger Einnahme durch Adaptationsprozesse an das Medikament fahrtüchtig. In einer unbehandelten depressiven Episode liegt meist eine Einschränkung der Fahrtüchtigkeit vor!

Neuere, selektive Antidepressiva [SSRI (z. B. Citalopram, Sertraline), Mirtazapin, Agomelatin]

zeigen günstigere Effekte auf psychomotorische Leistungsparameter als ältere, sedierende (sog. trizyklische) Antidepressiva.

Bei Patienten mit bipolaren affektiven Störungen sind unter Stimmungsstabilisierern (Lithium, Lamotrigin) auch in der Remission knapp 20 % nicht als fahrtüchtig einzuschätzen. Dies zeigt die Bedeutung der zugrunde liegenden psychiatrischen Krankheit für psychomotorische Funktionen.

8.1.2 Antipsychotika/Neuroleptika

Es liegen nur wenige Untersuchungen zur Verkehrssicherheit vor. Aufgrund der hohen Variabilität von Leistungsfunktionen schizophrener Patienten (unterschiedliche Patientengruppen) muss die Beurteilung der Maschinen- und Fahrtauglichkeit stets im Einzelfall möglichst mit objektiven psychologischen Tests erfolgen. Patienten unter sog. atypischen Antipsychotika (Quetiapin, Olanzapin, Risperidon, Clozapin) wiesen in Studien bessere Ergebnisse bzgl. Konzentration und Vigilanz auf als unter konventionellen Neuroleptika (Haloperidol, Flupentixol).

8.1.3 Tranquillizer und Hypnotika

Von diesen Medikamenten gehen die größten Fahrtauglichkeitsbeeinträchtigungen aus: Tranquillizer und Hypnotika beeinflussen durch ihren sedierenden Effekt das Konzentrationsvermögen und die Aufmerksamkeit (Reaktionszeitverlängerung, Gedächtniseinbußen). Bei Hypnotika muss immer auch an die Gefahr einer möglichen Nachwirkung („hang over“) gedacht werden. Besonders gefährdet sind Patienten, die ihr Schlafmittel zu spät einnehmen oder Hypnotika mit einer sehr langen Halbwertszeit anwenden, aber auch, wenn es durch regelmäßige Einnahme dieser Substanzen zu einer Kumulation (Anhäufung des Wirkstoffs) kommt. Unter verkehrsmedizinischen Gesichtspunkten sind kurzwirksame Benzodiazepine ohne aktive Metaboliten günstiger als solche mit mehreren Metaboliten, die zur Kumulation führen.

Benzodiazepine werden mit einem 1,5- bis 5,5-fach erhöhten Verkehrsunfallrisiko bewertet!

Die Beeinträchtigungen sind abhängig von Dosis sowie Halbwertszeit/Wirkdauer. Benzodiazepin-Hypnotika hatten Residualeffekte auch noch 16 bis 17 Stunden nach Einnahme des Medikamentes.

➤ Benzodiazepintranquillizer- und hypnotika stellen unter den Medikamenten/ Psychopharmaka das höchste Fahrtauglichkeitsrisiko dar!

Unter den Z-Substanzen (Zolpidem, Zopiclon) konnten nach abendlicher Einnahme am nächsten Morgen keine oder geringere die Verkehrssicherheit beeinträchtigende Residualeffekte beobachtet werden.

Krankheiten oftmals eingeschränkten Sexualität nicht immer möglich. Die in der Literatur angegebenen Zahlen scheinen dabei eher zu niedrig zu sein, da viele Patienten und auch Therapeuten dieses Thema ungern ansprechen. In Untersuchungen durchgeführte gezielte Nachfragen ergaben deutlich höhere Nebenwirkungshäufigkeiten in diesem Bereich.

Viele Psychopharmaka können sexuelle Störungen verursachen. Beeinträchtigungen der Libido, Erektions- und Ejakulationsstörungen, Anorgasmie und Impotenz werden als unerwünschte Nebenwirkungen sowohl bei Antipsychotika und Antidepressiva als auch bei Lithium und – seltener – Benzodiazepinen beobachtet.

8.1.4 Psychostimulanzien

Psychostimulanzien wirken zentral erregend und können mit Steigerung der Aggressivität, Zittern, Herzklopfen, Schwindel und Konzentrationsstörungen einhergehen, sodass die Fähigkeit, verantwortungsvoll ein Kraftfahrzeug zu führen oder eine Maschine zu bedienen, vermindert ist. Eine Ausnahme stellt die Situation bei der ADHS-Behandlung dar: Patienten mit ADHS weisen störungsbedingt ein deutlich erhöhtes Verkehrsdelikt- und Unfallrisiko auf. Dieses wird durch eine Stimulanzietherapie (Methylphenidat) erfolgreich reduziert! Kontrollierte Studien zeigten den günstigen Effekt des Psychostimulans Methylphenidat auf die Fahrtauglichkeit junger Patienten.

8.2 Störungen der Sexualität

Sexuelle Funktionsstörungen werden bei Patienten mit psychischen Erkrankungen häufig beobachtet. In Untersuchungen berichten 50–75 % der Patienten über mindestens leichtere sexuelle Störungen. Diese können Symptome der Krankheit oder auch Folgeerscheinungen als Reaktion auf z. B. erlebte depressive Verstimmungen sein. Häufig werden sexuelle Funktionsstörungen auch als Nebenwirkungen der Psychopharmaka aufgeführt. Eine eindeutige Zuordnung dieser Effekte auf ein dafür ursächliches Medikament ist wegen der bei psychischen

8.2.1 Antidepressiva

Besonders häufig in diesem Zusammenhang werden Antidepressiva aus der Gruppe der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie z. B. Citalopram, Paroxetin und Sertraline genannt. Männer scheinen eher davon betroffen zu sein als Frauen. So ist bekannt, dass es z. B. durch serotoninselektive Antidepressiva zu einer Verzögerung der Ejakulation kommen kann. Auch für die älteren trizyklischen Antidepressiva werden sexuelle Beeinträchtigungen beschrieben, wobei bei dieser Gruppe Frauen empfindlicher reagieren. Sexuelle Nebenwirkungen (➤ Abb. 8.2) bei Antidepressiva treten in der Regel nicht als akute Effekte,



➤ Abb. 8.2 Wenn Psychopharmaka sexuelle Störungen auslösen, kann therapeutisch versucht werden, die Dosis zu reduzieren oder das Medikament zu wechseln. (Quelle: © imagesource.com)

8.3 · Eingeschränkte Wirkung durch Ernährung und Genussmittel

sondern meist bei längerer Therapie nach mehreren Wochen auf. Therapeutisch kann versucht werden, die Dosis zu reduzieren, doch oftmals ist ein Wechsel auf eine andere Substanz notwendig.

(z. B. Leponex), Olanzapin (z. B. Zyprexa), Quetiapin (z. B. Seroquel), Ziprasidon (z. B. Zeldox) und Aripiprazol (z. B. Abilify).

- **Antidepressiva ohne nennenswerte sexuelle Nebenwirkungen sind z. B. Agomelatin (Valdoxan), Mirtazapin (Remergil), Reboxetin (Solvex), Bupropion (Elontril) oder Moclobemid (Aurorix).**

Eine Besonderheit ist das Antidepressivum Trazodon, das in mehreren Fällen Priapismus (eine Dauererekktion ohne Lustempfinden) verursachte, bei dem vereinzelt ein chirurgischer Eingriff erforderlich war. Allerdings ist diese Nebenwirkung mit einer Häufigkeit von 0,01 % extrem selten.

8.2.2 Antipsychotika

Aus Befragungen von Patienten mit einer schizophrenen Psychose ist bekannt, dass Störungen des Sexuallebens neben Bewegungsstörungen und Gewichtszunahme als wichtigste Beeinträchtigungen ihrer Lebensqualität im Rahmen einer Langzeitbehandlung genannt wurden. Häufigste Ursache für antipsychotikabedingte sexuelle Nebenwirkungen sind Erhöhungen des Prolaktinspiegels. Das Hormon Prolaktin besitzt vielfältige Wirkungen in unserem Körper, darunter v. a. hormonelle und immunologische Effekte. Die Folgen dieser verstärkten Ausschüttung von Prolaktin (Hyperprolaktinämie) werden deutlich unterschätzt. Frauen sind davon wesentlich vielfältiger und häufiger betroffen als Männer.

Es kann zu Störungen wie z. B. Amenorrhö (Ausbleiben der Menstruationsblutung) oder Galaktorrhö (Milchfluss) kommen. Bei Männern können Potenzstörungen und selten auch eine Gynäkomastie (Brustvergrößerung) auftreten. Viele ältere hochpotente Neuroleptika wie z. B. Haloperidol oder Benperidol, aber auch die neueren atypischen Substanzen Amisulprid (Solian) und Risperidon (Risperdal), bewirken eine verstärkte Ausschüttung von Prolaktin.

- **Antipsychotika mit nur geringem Einfluss auf den Prolaktinspiegel sind Clozapin**

8.3 Eingeschränkte Wirkung durch Ernährung und Genussmittel

Auf Genussmittel wie Nikotin und Alkohol (Abb. 8.3) sollte während einer Behandlung mit Psychopharmaka vollständig verzichtet und der Konsum von Tee, Kaffee und koffeinhaltigen Getränken weitgehend eingeschränkt werden. Hier spielen nicht nur allgemeinmedizinische Überlegungen eine Rolle, sondern auch pharmakologische Gesichtspunkte. Denn Alkohol führt zu einer Verstärkung, Nikotin zu einer Verminderung der Wirkung von Psychopharmaka. Koffeinhaltige Getränke können Angst und innere Unruhe erzeugen bzw. verstärken. Durch Kaffee, Tee und andere Zubereitungen, die Gerbstoffe enthalten (z. B. Antidurchfallmittel), kann es zu einer Wechselwirkung mit Neuroleptika und Antidepressiva kommen, die deren Wirkung abschwächt.

Bei der Ernährung ist zu berücksichtigen, dass während einer Lithiumbehandlung keine kochsalzarmen Diäten und Abmagerungskuren durchgeführt werden dürfen.



➤ **Abb. 8.3** Auf den Konsum von Alkohol sollte während einer Behandlung mit Psychopharmaka vollständig verzichtet werden. (Quelle: joexx, photocase.com)

! Während der Behandlung mit dem MAO-Hemmer Tranylcypromin muss der Patient auf Nahrungsmittel verzichten, die viel Tyramin enthalten. Tyramin ist ein blutdrucksteigerndes Amin und kann, in größeren Mengen verzehrt, eine Blutdruckkrise auslösen.

Zu vermeiden sind Nahrungsmittel wie z. B. gereifter, stark fermentierter Käse in jeglicher Form, alle sonstigen fermentierten oder nicht frischen Speisen (z. B. Salami, Gepökeltes, Corned Beef), Fleisch- und Hefeextrakte, überreife oder getrocknete Früchte, Leber und Leberwurst, saure Sahne in größeren Mengen, Rotwein, Sherry, Wermut, Bier in größeren Mengen. Vor Einleitung der Therapie ist deshalb mit dem Patienten genau abzuklären, ob er auf solche Nahrungsmittel mit Sicherheit verzichten kann und wird. Für den MAO-Hemmer Moclobemid gelten diese Diäteinschränkungen nicht!

8.4 Gewicht

Antipsychotika, Lithium und einige Antidepressiva können bei längerer Einnahme zu einer deutlichen Gewichtszunahme führen (► Kap. 6; □ Tab. 8.1).

Als Ursachen werden neben dem Einfluss der psychischen Grunderkrankung weitere Risikofaktoren diskutiert: So findet sich häufig Heißhunger in Form von „Kohlenhydrat-Craving“ als Ausdruck einer gestörten Regelung von Appetit und Essverhalten. Auch ein generell verminderter kalorisches Grundumsatz und eine eingeschränkte Glukosetoleranz werden als Ursachen genannt. Zudem können hormonelle Effekte und immunmodulatorische Einflüsse sowie direkte Wirkungen auf verschiedene Neurotransmitter eine Rolle spielen. Insbesondere die bei manchen Psychopharmaka ausgeprägte antihistaminerge Wirkung wird für gewichtssteigernde Effekte verantwortlich gemacht. Gewichtszunahme tritt bei Frauen häufiger auf und ist in den ersten Therapiewochen in der Regel ausgeprägter. Nach

□ Tab. 8.1 Psychopharmaka (Auswahl) und Gewichtszunahme

Effekt	Antidepressiva	Stimmungsstabilisierer	Antipsychotika	Sonstige
Deutliche Zunahme (teils mehr als 7 % des Ausgangsgewichts)	Amitriptylin Doxepin Mirtazapin	Lithium Valproinsäure	Clozapin Olanzapin	
Moderate Zunahme	Paroxetin Nortriptylin	Carbamazepin	Asenapin Butyrophenone (z. B. Haloperidol) Quetiapin Risperidon	
Geringe bis keine Zunahme	Agomelatin Bupropion Duloxetin Escitalopram Fluoxetin Moclobemid Sertraline Tranylcypromin Venlafaxin	Lamotrigin	Amisulprid Aripiprazol Ziprasidon	Acamprosat Anticholinergika Benzodiazepine
Abnahme	SSRI (nur initial v. a. Fluoxetin)			Topiramat

ca. einem 3/4–1 Jahr tritt ein gewisses Plateau auf, bei dem die Gewichtszunahme stagniert bzw. sogar wieder eine leichte Abnahme zu beobachten ist. Patienten mit einem niedrigen Ausgangs-BMI scheinen bei den meisten Substanzen verhältnismäßig mehr zuzunehmen als Patienten mit einem höheren BMI (> 27), die bereits vor der Therapie übergewichtig waren. Die gewichtssteigernden Effekte sind in der Regel nicht dosisabhängig. Von einer deutlichen Gewichtszunahme spricht man bei einer Erhöhung des Gewichts um mehr als 7 % des Ausgangsgewichts.

8.4.1 Atypische Antipsychotika

Bei den atypischen Antipsychotika Clozapin und Olanzapin ist das Risiko einer deutlichen Gewichtszunahme am höchsten, geringer ist es bei Risperidon, Quetiapin, Amisulprid und den klassischen Substanzen wie z. B. Haloperidol, am geringsten bei Ziprasidон und Aripiprazol.

In der Gruppe der Antidepressiva werden im Zusammenhang mit Gewichtszunahme am häufigsten Mirtazapin und Maprotilin genannt. Auch trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Doxepin, Imipramin und Clomipramin stellen ein Risiko dar. Geringe bis keine Gewichtszunahme bewirken Substanzen mit Wirkung auf den Serotoninstoffwechsel wie z. B. Citalopram, Escitalopram, Sertralina, Duloxetina und Venlafaxin. Für den SSRI Fluoxetina wird sogar Gewichtsverlust zu Beginn der Therapie berichtet. Auch Antidepressiva wie Agomelatin, Bupropion, Reboxetina und Moclobemid führen zu keiner nennenswerten Gewichtszunahme.

8.4.2 Stimmungsstabilisierer und Tranquillizer

Bei den Stimmungsstabilisierern können Lithium und auch Valproinsäure zu einer deutlichen Gewichtszunahme führen. Eher gering bis moderat ist die Zunahme unter Carbamazepin und Lamotrigin.

Tranquillizer vom Benzodiazepintyp haben nur geringe Auswirkungen auf das Körpermassiv.

Zur Adipositastherapie sind Orlistat und das Diabetesmittel Liraglutid in Deutschland zugelassen.

- Eine Ernährungsberatung ist dringend anzuraten. Die Vielzahl angebotener Diäten führt meist nicht zum gewünschten Erfolg (Yo-Yo-Effekte), körperliche Aktivierungsprogramme sind von großer Bedeutung.

Wichtig sind in diesem Zusammenhang entsprechende ernährungsphysiologische (kalorienbewusste Ernährung) und verhaltenstherapeutische Hinweise (Sport, Bewegung). Die Folgen von Gewichtszunahme sind nicht nur negative Auswirkungen auf die Therapietreue, sondern auch eine deutliche Zunahme kardiovaskulärer Risiken und der Sterblichkeit insgesamt.

8.5 Sonstige Beeinträchtigungen

Bei älteren Neuroleptika und Antidepressiva, aber auch bei Antipsychotika wie Clozapin oder Quetiapin sind besonders Wirkungen auf die **Kreislaufregulation** zu beobachten. Deshalb muss vor größeren körperlichen Anstrengungen und insbesondere bei älteren Patienten vor einem abrupten Lagewechsel gewarnt werden. Die Beeinträchtigung des **Sehvermögens** in Form von Akkommodationsstörungen kann das Lesen erschweren, lässt aber in der Regel im Laufe der Behandlung wieder nach (durch Gegenregulation des Körpers und Dosisanpassung).

- ❗ Wegen der Gefahr einer Photosensibilisierung (allergische Lichtreaktion) sollte man starke Sonneneinstrahlung vermeiden, wenn eine Neuroleptikatherapie mit Phenothiazinen durchgeführt oder Johanniskraut eingenommen wird.

Tranquillizer und Hypnotika können durch übermäßige Sedierung bzw. Tagesrestwirkung die **Vigilanz**, also Konzentration und Aufmerksamkeit beeinträchtigen.

8.6 Allgemeine Lebensführung

Die Beratung zur Lebensführung sollte nicht nur unter dem Gesichtspunkt erfolgen, welche Auswirkungen eine vorgesehene Behandlung mit

Psychopharmaka haben könnte. Zu berücksichtigen ist auch, ob nicht manche Symptome schon durch eine geänderte Lebensführung zum Abklingen gebracht werden können. Symptome wie Schlafstörungen, Nervosität, Angst oder innere Spannungen können durch mangelnde „Psycho- und Schlafhygiene“ bedingt sein und werden durch Genussmittel wie Kaffee, Nikotin und Alkohol noch verstärkt. Denn nicht selten wird bei derartigen Symptomen leider vermehrt zu Genussmitteln gegriffen.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, dass es auch krankheitsbedingte Auswirkungen auf die Lebensführung gibt. Schwer depressive Patienten beispielsweise benötigen anfangs eine Entlastung und dürfen nicht überfordert werden. Gut gemeinte „Ablenkungsversuche“ durch Angehörige (Urlaubsreise, Tanzabend, Theaterbesuch) können im Einzelfall schädlich sein und eine Depression eher noch verstärken. Während sportliche Aktivität bei Patienten mit neurotischen und psychosomatischen Störungen in der Regel günstig ist, kann eine verstärkte Aktivierung (z. B. Stressinduktion durch Hitze) bei Patienten mit (chronischen) schizophrenen Psychosen sogar zu einem Ausbruch der Psychose führen.

Fazit

Psychische Störungen können zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen. Diese kann auch durch Psychopharmakanebenwirkungen beeinträchtigt werden. Insbesondere im Bereich der Langzeittherapie (schizophrene Psychosen, affektive (depressive) Erkrankungen) spielt der Aspekt „Lebensqualität“ zunehmend eine Rolle. Neuere Antidepressiva und Antipsychotika werden in dieser Hinsicht durchwegs positiver beurteilt als die älteren klassischen Substanzen. Deshalb ist eine individuelle Medikamentenauswahl und -einstellung von größter Wichtigkeit.

Psychopharmaka bei körperlichen Krankheiten

- 9.1 Koronare Herzerkrankung – 56
- 9.2 Schlaganfall – 56
- 9.3 Parkinson-Erkrankung – 56
- 9.4 Diabetes mellitus – 56
- 9.5 Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, Tumoren – 57

Zu den häufigsten Volkskrankheiten, bei denen Psychopharmaka eine Rolle spielen, gehören:

- die koronare Herzerkrankung (KHK, Herzinfarkte),
- der Schlaganfall,
- die Parkinson-Erkrankung,
- der Diabetes mellitus und
- chronische Lungenerkrankungen (Bronchitis, Asthma, COPD).

9.1 Koronare Herzerkrankung

Bis zu 30 % der Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung leiden an einer Depression, die unerkannt und unbehandelt die Prognose beeinträchtigt und die Sterblichkeit deutlich erhöht. Neue Studien haben gezeigt, dass die Behandlung mit einem modernen, gut verträglichen Antidepressivum (Gruppe der SSRI, z. B. Citalopram oder Sertraline; ▶ Kap. 15) erfolgreich durchgeführt werden kann und einer reinen Gesprächstherapie überlegen ist.

9.2 Schlaganfall

Ebenfalls ca. 30 % der Schlaganfallpatienten erleiden binnen eines Jahres eine sog. Post-Stroke-Depression, die den Genesungsverlauf maßgeblich beeinflusst. Untersuchungen haben ergeben, dass zum einen psychoreaktive Faktoren, zum anderen eine zentrale Serotoninbalance ursächlich eine Rolle spielen. Deshalb können auch hier serotonerge Antidepressiva wie Sertraline, Citalopram oder Escitalopram zur Behandlung eingesetzt werden. Eine neue kontrollierte Studie konnte positive Effekte von Fluoxetin auf die depressive und die motorische Symptomatik nachweisen. Bei familiärer Belastung und Depressionsvorgeschichte empfiehlt sich ein prophylaktischer Einsatz von Antidepressiva.

9.3 Parkinson-Erkrankung

Etwa 40 % der Parkinson-Patienten entwickeln eine Depression, die infolge der oftmals eingeschränkten Kommunikationsfähigkeit und Symptomüberlappungen vielfach nicht erkannt wird. Der Einsatz

von bestimmten Parkinson-Medikamenten (Dopaminagonisten, z. B. Pramipexol) kann hier positive Effekte zeigen, ausgeprägte Depressionen sollten mit einem Antidepressivum (z. B. Nortriptylin, Bupropion, Venlafaxin, Reboxetin, Mirtazapin) behandelt werden.

9.4 Diabetes mellitus

Es ist bekannt, dass bei einer ganzen Reihe psychischer Erkrankungen wie Schizophrenie, Depression oder bipolare Störungen das Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus erhöht ist. Noch nicht gesichert ist, ob es sich um eine genetische Veranlagung oder ein Begleitphänomen ungesunden Verhaltens handelt, da sich z. B. Schizophrene häufig krankheitsbedingt wenig bewegen, Übergewicht haben und rauchen. Treffen Übergewicht, Bluthochdruck, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen zusammen, so spricht man heute von einem sog. metabolischen Syndrom. Dies ist eine gefährliche Anhäufung von Risikofaktoren für die spätere Entwicklung eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls. Insgesamt wird bei schizophrenen Patienten von einem mindestens 2-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Typ-II-Diabetes oder einer Fett(Lipid)stoffwechselstörung ausgegangen. Die Gabe von **Antipsychotika** kann dieses Risiko nochmals deutlich erhöhen. Insbesondere atypische Substanzen werden zunehmend mit Glukose- und Lipidstoffwechselstörungen in Verbindung gebracht. Allerdings zeigt sich hierbei in dieser Gruppe kein einheitliches Nebenwirkungsbild. Fallstudienberichte zeigen, dass besonders Clozapin und Olanzapin deutlich häufiger zur Entwicklung eines Diabetes führen können als z. B. Ziprasidon, Aripiprazol oder Risperidon. Die Ursachen für die entsprechenden Mechanismen, die zu diesen Nebenwirkungen führen können, sind noch nicht hinreichend geklärt. Da Übergewicht ein wichtiger Risikofaktor für einen Typ-II-Diabetes und auch eine Fettstoffwechselstörung ist, kommt möglicherweise auch der gewichtsinduzierenden Wirkung von diversen atypischen Antipsychotika eine wichtige Rolle zu. Gerade die Substanzen, die häufiger mit Gewichtszunahme in Verbindung gebracht werden wie Clozapin und Olanzapin, stehen auch bei Diabetes und

Fettstoffwechselstörungen im Vordergrund. In letzter Zeit werden häufig sog. Insulinresistenzen als mögliche krankheitsfördernde Prozesse diskutiert. Hierbei werden Zellen von Fett-, Leber- und Muskelgewebe gegenüber Insulin resistent, d. h., sie brauchen im Vergleich zu gesundem Gewebe wesentlich mehr Insulin, um die gleichen Stoffwechseleffekte zu erzielen. Unter Olanzapin und Clozapin wurden signifikante Anstiege der Insulinresistenz festgestellt. Hinzu kommt, dass ein Mensch umso insulinresistenter wird, je mehr er wiegt, insbesondere wenn sich die Fettzellen in der Bauchregion ansammeln. Andererseits ist Übergewicht für sich alleine kein ausreichender Risikofaktor, da nur ca. 20–30 % aller Übergewichtigen unter Kohlenhydratstoffwechselstörungen leiden.

➤ Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass Risikopatienten bereits vor der Behandlung identifiziert, aufgeklärt und überwacht werden.

Ein **höheres Risiko** für die Entwicklung eines Diabetes unter Antipsychotika-Therapie haben:

- Alterspatienten,
- bereits übergewichtige Patienten,
- Patienten, die unter Atypika, besonders Olanzapin oder Clozapin, unter höherer Gewichtszunahme leiden,
- Patienten mit Fettstoffwechselstörungen,
- Patienten mit bestimmten psychiatrischen Krankheitsbildern wie Schizophrenie oder bipolare Störung,
- Patienten, die eine Kombination von Stimmungsstabilisierern wie Lithium oder Valproinsäure bzw. bestimmten Antidepressiva wie Mirtazapin mit einer Antipsychotikamedikation erhalten.

Wichtig im Sinne einer vorbeugenden Aufklärung sind Ernährungsberatung (hypokalorische Kost) und die Anleitung zu vermehrter körperlicher Bewegung. Neben der regelmäßigen Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes und der Gewichtskontrolle sollten von den Blutfetten Triglyzeride und Cholesterin bestimmt werden.

Folgende Empfehlungen gelten bezüglich der **Kontrollwerte**:

- Der Bauchumfang sollte bei Männern 102 cm, bei Frauen 88 cm nicht überschreiten.
- Der Nüchternblutzuckerwert sollte nicht größer als 110 mg/dl sein.
- Der HDL-Cholesterinwert sollte bei Männern nicht unter 40 mg/dl, bei Frauen nicht unter 50 mg/dl liegen.
- Der Triglyceridwert sollte 150 mg/dl nicht überschreiten.

Untersuchungen in den letzten Jahren ergaben, dass auch **Depressionen bei Diabetikern** häufig diagnostiziert werden. Während die Auswirkungen eines Diabetes auf die Entwicklung einer Depression noch unklar sind, scheint ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer Depression und der Entstehung eines Diabetes zu bestehen. Die Zahlen aus den Studien sprechen von einem 2-fach erhöhten Risiko für Diabetes bei einer depressiven Erkrankung. Beim Einsatz von **Antidepressiva** sollten entsprechende Überlegungen zur Auswahl einer geeigneten Substanz getroffen werden. Serotoninselektive Substanzen wie Citalopram, Escitalopram oder Sertraline sowie duale Antidepressiva wie Venlafaxin oder Duloxetin scheinen bei depressiven Patienten mit Diabetes besser verträglich und sicherer zu sein als z. B. die älteren trizyklischen Substanzen mit ihren anticholinergen, antiadrenergen und kardialen Nebenwirkungen. Wirkstoffe, die zu einer deutlichen Gewichtszunahme führen können, wie z. B. Mirtazapin, sollten besonders vorsichtig eingesetzt werden.

9.5 Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, Tumoren

Auch im Rahmen von chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen treten Depressionen und Angststörungen gehäuft auf, gleiches gilt für Tumorerkrankungen (Onkologie). Neben psychotherapeutischen Interventionen können auch hier Antidepressiva mit Erfolg eingesetzt werden.

Sucht – machen Psychopharmaka abhängig?

- 10.1 **Gewöhnungsrisiko bei Schlaf- und Beruhigungsmitteln – 61**
- 10.2 **Modernes Leben – ein Risiko für
Medikamentenmissbrauch? – 61**
- 10.3 **Behandlung – 62**

„Sucht“ ist ein Begriff, der bei vielen Menschen Vorurteile auslöst, obwohl schon 1968 höchstrichterlich festgestellt wurde, dass Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit Krankheiten sind. Die Begriffe Abhängigkeit und Sucht werden oft synonym gebraucht. Die amerikanische Psychiatrie-Gesellschaft hat in der neuen, 5. Version ihres Diagnostischen und Statistischen Manuals psychischer Störungen (DSM-5) als neuen Diagnosebegriff „Substanzgebrauchsstörung“ im Sinne der dimensionalen Betrachtung eingeführt – die Übergänge zwischen bestimmungsgemäßem Gebrauch von Medikamenten, Missbrauch (Abusus) und Abhängigkeit werden als fließend angesehen. Aus Patientensicht kann das „Abhängigsein“ von Medikamenten problematisch erlebt werden.

Ein Grundproblem in der Diskussion um Missbrauch, Abhängigkeit und Sucht ist die unscharfe Definition und uneinheitliche Verwendung der Begriffe, die zu Missverständnissen führen kann. Aus wissenschaftlicher Sicht beinhalten diese Begriffe eine starke Wertung. **Missbrauch** ist, wenn eine Substanz nicht mehr bestimmungsgemäß eingenommen und trotz psychischer, körperlicher oder sozialer Folgeschäden konsumiert wird.

Eine **Abhängigkeit** ist dann zu diagnostizieren, wenn in einem Zeitraum von 12 Monaten 3 oder mehr der folgenden Kriterien für mindestens einen Monat erfüllt sind:

- starker Wunsch bzw. Zwang das Psychopharmakon zu konsumieren („Craving“);
- verminderte Kontrolle im Umgang mit der Substanz;
- beim Absetzen treten körperliche Entzugsymptome auf;
- Toleranzentwicklung (Wirkverlust – Dosissteigerung);
- Interessen, berufliche und soziale Aktivitäten werden vernachlässigt, erhöhter Zeitaufwand zur Beschaffung, Einnahme und Erholung von der Substanz;
- anhaltender Substanzgebrauch trotz eindeutigen schädlichen Folgen.

Missbrauch und Abhängigkeit von Substanzen, die auf das seelische und körperliche Wohlbefinden einwirken, stellen ein zunehmend größer werdendes medizinisches, volkswirtschaftliches und

sozialhygienisches Problem dar. Zu den gebräuchlichsten und gesellschaftlich am meisten akzeptierten Substanzen zählen seit Jahrzehnten Nikotin und Alkohol. Neben dem Konsum dieser frei zugänglichen „Genussmittel“ wird in den letzten Jahren auch verstärkt auf Medikamente, insbesondere aus der Gruppe der Psychopharmaka, zurückgegriffen, um das „Lebensgefühl“ zu steigern. Gesunde Erwachsene wollen ihre Hirnleistung oder Stimmung z. B. durch die Einnahme von Psychostimulanzien steigern („Hirndoping“, „Neuro-Enhancement“). Bei Kindern wird Methylphenidat zum Teil zunehmend ohne echte ADHS-Indikation verordnet.

Immer häufiger sind in Arztpraxen und Kliniken Patienten anzutreffen, die oft schon seit Jahren ohne eigentliche Indikation Medikamente einnehmen (☞ Abb. 10.1). Die Gefahr eines Missbrauchs und einer Abhängigkeitsentwicklung ist bei vielen Medikamenten gegeben, insbesondere bei Schmerz- und Betäubungsmitteln. Zu den Gründen für einen Medikamentenmissbrauch zählen

- Beseitigung negativer psychischer Symptome (Schlafstörungen, Ängste, Depressivität, Schmerzen),
- euphorisierende Wirkung,
- Leistungssteigerung („Hirndoping“).

➤ Für Psychopharmaka gilt: Sämtliche Antipsychotika/Neuroleptika und Antidepressiva sowie Stimmungsstabilisierer wie Lithium, Carbamazepin, Lamotrigin oder Valproat und Antidementiva



☞ Abb. 10.1 Missbrauch und Abhängigkeit sind auch bei manchen Psychopharmaka möglich

besitzen kein Abhängigkeitspotenzial. Ein Missbrauchs-/Abhängigkeitsrisiko weisen auf: Amphetamine und andere Psychostimulanzen, Barbiturate, (Benzodiazepin-) Tranquillizer und Schlafmittel.

10.1 Gewöhnungsrisiko bei Schlaf- und Beruhigungsmitteln

Benzodiazepin-Tranquillizer, Hypnotika, Psychostimulanzen und Clomethiazol können abhängig machen. Dieses Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung bedarf strikter Beachtung! Das Problem der Abhängigkeitsentwicklung von Beruhigungsmitteln wird in der Fach- und Laienpresse regelmäßig diskutiert. Wurden diese Präparate insbesondere in den 1970er-Jahren als „Opium für das Volk“ noch in unkritisch-verharmlosender Weise verordnet, so schwang das Pendel Anfang der 1980er-Jahre in die entgegengesetzte Richtung, und diese Medikamente wurden nicht selten in den Massenmedien in unsachlich-übertriebener Weise als Suchtmittel verdammmt.

Aus der Sicht des Nervenarztes/Psychiaters ist es besonders betrüblich, dass diese Missbrauchsgefahr pauschal für alle Psychopharmaka behauptet wird. Das ist jedoch falsch!

Es trifft für die hauptsächlich von Nervenärzten verordneten Antipsychotika/Neuroleptika und Antidepressiva nicht zu.

Inzwischen scheint es, als würden sich die Wogen glätten und als begäne sich eine angemessene Beurteilung durchzusetzen. Wie fast immer liegt die Wahrheit in der Mitte: Tranquillizer besitzen ein Abhängigkeitsrisiko, doch im Vergleich zum Alkoholmissbrauch sowie in Relation zur Anwendungshäufigkeit ist echte Sucht selten. Meist handelt es sich um Patienten, die primär alkohol- oder drogenabhängig waren oder sind (sog. „Umsteiger“).

Wesentlich häufiger ist allerdings, dass bei einer regelmäßigen, langfristigen Einnahme von Tranquillizern in normalen Dosen (Langzeitkonsum) eine „Niedrigdosisabhängigkeit“ („Low Dose Dependency“) entsteht. Hierbei sind keine Toleranzentwicklung (Dosissteigerung) und kein Kontrollverlust zu beobachten, bei Absetzversuchen treten aber „Entzugserscheinungen“ wie Angstgefühle, Schlafstörungen und vegetative Symptome

(Schwitzen, Tremor, Herzjagen, Kreislaufregulationsstörungen) auf.

Beim abrupten Absetzen höherer Dosen bzw. nach Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen kann es zu gravierenden Symptomen (zerebrale Krampfanfälle, Verwirrtheitszustände mit Stürzen) kommen.

10.2 Modernes Leben – ein Risiko für Medikamentenmissbrauch?

Für die häufige Verschreibung und Einnahme von Beruhigungsmitteln gibt es viele Gründe, die keinesfalls allein in der Substanz gesehen werden dürfen. Eine bedeutende Rolle spielen Persönlichkeits- und Umweltfaktoren. Es scheint so zu sein, dass immer weniger Menschen mit sich selbst und der „entfremdeten“ Umwelt zurechtkommen, je mehr der Zivilisationsgrad zunimmt. Tiefgreifende soziale Strukturveränderungen, Technisierung, Automatisierung und Reizüberflutung, das „Diktat der Zeit“ bei gleichzeitig empfundener Sinnentleerung des Lebens haben zu einer massiven Zunahme „nervöser Störungen“, zeit- und umweltbedingter psychischer Erkrankungen geführt. Im „Zeitalter des Funktionierens“ mit dem ständig neu genährten Glauben an Fortschritt und „Machbarkeit“ kommt es vermehrt zu „funktionellen Störungen“, d. h. stressbedingten psychosomatischen Erkrankungen (Abb. 10.2). Der vermeintliche Anspruch auf schnelle Bedürfnisbefriedigung bei verminderter körperlich-seelischer Belastbarkeit verführt, insbesondere in kritischen



Abb. 10.2 Im „Zeitalter des Funktionierens“ und unter dem „Zeitdiktat“ nehmen „funktionelle Störungen“, d. h. stressbedingte psychosomatische Erkrankungen stetig zu. (© Lutz Kasper)

Lebenssituationen (z. B. bei Partner/Ehe- und Berufsproblemen), dazu, rasch zum Medikament als vermeintlichem Problemlöser zu greifen. So scheinen sich Tranquillizer, die salopp gerne als „Sonnenbrillen der Seele“ bezeichnet werden, als bequeme und recht einfache Möglichkeit anzubieten, mit psychosozialen Schwierigkeiten, Alltagsstress und zum menschlichen Leben gehörenden Verstimmungszuständen fertig zu werden.

Ein neuer Zeitgeisttrend ist die Einnahme v. a. von Psychostimulanzien zur (vermeintlichen) Leistungssteigerung (sog. Hirndoping). Studenten und Manager zählen hier zu den Hauptkonsumenten.

Ärzte berichten immer wieder, dass sie von Patienten unter Druck gesetzt werden, Tranquillizer zu verschreiben. Allerdings sind auch Ärzte an der Entwicklung von Medikamentenmissbrauch und -abhängigkeit beteiligt. Wegen der guten Verträglichkeit und meist rasch einsetzenden Wirkung dieser Präparate und da psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten oft fehlen, aber auch aus Zeitmangel und Bequemlichkeit greifen manche Ärzte zu schnell zum Rezeptblock.

In den letzten Jahren ist v. a. in den USA eine neue Entwicklung zu beobachten: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) werden aufgrund ihrer aktivierenden, aufhellenden und hungerdämpfenden Wirkung – außerhalb ihrer eigentlichen Indikation als Antidepressiva – missbräuchlich von Gesunden eingenommen („busy but happy“, Gewichtsabnahme, „die Pille gegen die Schüchternheit“ bei „sozialer Phobie“!).

- 1 Unter den Psychopharmaka besteht bei Tranquillizern sowie bei Schlafmitteln, Psychostimulanzien und Distraneurin das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung, eines Missbrauchs. Suchtgefährdete Personen dürfen deshalb diese Medikamente nicht verordnet bekommen.**

Wie sehr soziale Krisen mit psychischen Störungen und Medikamentenmissbrauch einhergehen können zeigen chemische Abwasseranalysen in Griechenland: Proben aus den Kläranlagen der griechischen Hauptstadt zeigten im Jahre 2014 im Vergleich zu 2010 eine Zunahme von Antidepressiva um das 11-Fache, von Benzodiazepinen um das

19-Fache und von beruhigenden Neuroleptika um das 35-Fache (auch häufigere Einnahme von Mitteln gegen Magengeschwüre und Bluthochdruck). Auch der Konsum illegaler Drogen wie z. B. stimulierender Methamphetamine wie Crystal Meth verdoppelte sich.

10.3 Behandlung

Entgegen verbreiteter Meinungen sind Abhängigkeit und Missbrauch durchaus erfolgreich behandelbar – je nach Stadium und sachgerechter Therapie. Hinsichtlich Alkoholabhängigkeit wurde lange Zeit nur das Maximale – die dauerhafte Abstinenz – als Behandlungsziel und -erfolg angesehen. Aber auch eine Konsumreduktion kann eine Behandlungsoption sein. Sie wird unterstützt durch neue Medikamente wie die Anti-Craving-Substanz Nalmefen oder, im Falle der Drogenabhängigkeit, durch eine Substitution.

Wie werden Psychopharmaka sinnvoll kombiniert, umgestellt oder abgesetzt?

- 11.1 Chancen und Risiken einer Kombinationsbehandlung – 64
- 11.2 Wechsel des Medikaments („Umstellung“) – 65
- 11.3 Absetzen des Medikaments – 66

11.1 Chancen und Risiken einer Kombinationsbehandlung

Die Kombination von 2 oder mehreren Psychopharmaka kann bei fehlendem therapeutischem Ansprechen (Nonresponse) eine wichtige Therapieoption sein. Zahlen aus der Arzneimittelüberwachung (AMSP, Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) ergaben, dass mehr als $\frac{1}{4}$ der stationär behandelten Patienten mit mindestens 2 oder mehr Psychopharmaka behandelt wurden. Neuere Studien zeigten, dass auch im ambulanten Bereich mehr als 60 % der Patienten eine Mehrfachtherapie erhielten.

- Gründe für die Kombination mehrerer Psychopharmaka sind:
 - nicht ausreichende Wirkung unter Monotherapie,
 - Verstärkung bzw. Erweiterung therapeutischer oder vorbeugender Wirkungen,
 - Behandlung von Nebenwirkungen/ Begleitsymptomen,
 - Medikamentenumstellungen, die in der „Überlappungsphase“ belassen wurden.
- Risiken und Nachteile von Psychopharmakakombinationen sind:
 - fehlender wissenschaftlicher Nachweis einer Wirksamkeit,
 - schlechtere Compliance,
 - Verstärkung unerwünschter Wirkungen,
 - Wechselwirkungen der Medikamente untereinander.

Eine begründete Mehrfachmedikation kann zur Optimierung einer Therapie führen. Aus pharmakologischer Sicht empfiehlt sich in Anbetracht möglicher Arzneimittelwechselwirkungen (► Kap. 6; □ Abb. 11.1) jedoch eher Zurückhaltung mit Mehrfachkombinationen.

In diesem Zusammenhang müssen sinnvolle Kombinationen von riskanten bzw. potenziell gefährlichen unterschieden werden.

Die folgenden Übersichten beziehen sich (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) nur auf die Kombination einzelner Psychopharmaka miteinander. Wenn gleichzeitig körperliche Erkrankungen vorliegen, die ebenfalls medikamentös behandelt werden müssen, können sich zusätzliche Kontraindikationen ergeben. Auch Wechselwirkungen mit frei



□ Abb. 11.1 Psychopharmaka werden häufig miteinander kombiniert. Problematisch können hierbei zwischen den Medikamenten auftretende Wechselwirkungen sein

verkäuflichen Medikamenten (Selbstmedikation, z. B. Antiallergika, „Schlafmittel“) sind zu beachten!

Sinnvolle Kombinationen von Psychopharmaka

- Antidepressivum + Tranquillizer (Benzodiazepin oder schwaches Neuroleptikum): zur überbrückenden Behandlung (bis Wirkung des Antidepressivums eintritt) der Symptome Schlafstörung, Unruhe, Angst, Suizidalität
- Antidepressivum + Stimmungsstabilisierer: zur Behandlung von therapieresistenten Depressionen und zur frühzeitigen Vorbeugung von Rezidiven bei bekannten bipolaren affektiven Störungen
- Kombination von Mirtazapin mit einem SSRI, SNRI oder einem TZA. Nur für diese Kombinationen wurde nachgewiesen, dass sie wirksamer als die Monotherapie sind
- Starkes (hochpotentes) Antipsychotikum/ Neuroleptikum + sedierendes Neuroleptikum bzw. Benzodiazepin: in der Anfangsphase der Psychosebehandlung bei unruhigen, erregten Patienten
- Zwei Antipsychotika mit unterschiedlichen neurobiochemischen Wirkmechanismen (Clozapin plus Aripiprazol, Quetiapin plus Amisulpirid)
- Antipsychotikum/Neuroleptikum + Stimmungsstabilisierer: bei akuten Manien, positive Wirkung sowohl auf den Akutzustand als auch auf die Rückfallverhütung

11.2 · Wechsel des Medikaments („Umstellung“)

- Antipsychotikum + Antidepressivum:
insbesondere bei wahnhaften Depressionen
medikamentöse Therapie der Wahl; auch
bei schizoaffektiven Psychosen

- neu aufgetretene (relative) Kontraindikationen,
- Wechselwirkungen,
- unzureichende Compliance bzw. der ausdrückliche Wunsch des Patienten bei eingeschränkter Lebensqualität.

Gefährliche bzw. kontraindizierte Kombinationen

- Kombination von Substanzen, die jeweils blutbildschädigend wirken, z. B. Clozapin + trizyklische Psychopharmaka
- Kombination von Substanzen, die deutlich serotonerg wirken, z. B. SSRI + MAO-Hemmer: Gefahr des Serotonin syndroms
- Kombination von Substanzen, die jeweils EKG-Veränderungen (Verlängerungen der QTc-Zeit) verursachen können, z. B. Ziprasidon + Sertindol

Fraglich bzw. nicht empfehlenswert sind Kombinationen von Substanzen aus der gleichen Indikationsgruppe mit ähnlicher chemischer Struktur und vergleichbarem Wirkspektrum: z. B. 2 Benzodiazepine, 2 hochpotente Butyrophenone, 2 trizyklische Antidepressiva etc.

- **Die Kombination verschiedener Psychopharmaka kann sinnvoll sein, um unterschiedliche Beschwerden schneller und gezielter zu behandeln, insbesondere in Akutstadien. Langfristige Kombinationsbehandlungen sind dagegen sehr sorgfältig zu überdenken und zu planen.**

11.2 Wechsel des Medikaments („Umstellung“)

Umstellungen der Psychopharmakomedikation sind im Verlauf einer Therapie eine sehr häufige Maßnahme. Gründe sind v. a.:

- unzureichende Wirkung,
- Therapieresistenz,
- störende Nebenwirkungen,

11.2.1 Antipsychotika

Bei der Therapie mit Antipsychotika sind Umstellungen relativ häufig.

Ist ein Wechsel von einem Psychopharmakon auf ein anderes erforderlich, sollte dieser grundsätzlich vom behandelnden (Fach-)Arzt vorgenommen werden. In der Regel wird die Dosis des bisherigen Präparats langsam reduziert („ausgeschlichen“) und überlappend die Dosis des neuen langsam gesteigert („eingeschlichen“). Bei vitaler Indikation, z. B. Auftreten einer Blutbildschädigung, kann auch ein abruptes Absetzen des Antipsychotikums erforderlich sein. In Verbindung mit den Symptomen und Beeinträchtigungen durch die Krankheit selbst ist die Um- und Neueinstellung eines Medikaments als „kritische Phase“ anzusehen und sollte unter Umständen tagesklinisch oder stationär erfolgen.

Die Vor- und bisherige Begleitmedikation kann Therapieumstellungen deutlich erschweren. So ist z. B. bei Antipsychotikatherapie ein Wechsel von Clozapin auf andere Substanzen besonders schwierig und oft nicht erfolgreich. Phänomene wie ein sog. Wirkverlust oder Entzugs- und Absetzphänomene wie z. B. ein vegetatives Entzugssyndrom oder erneut auftretende Bewegungsstörungen bei Umstellung einer Antipsychotikamedikation werden nicht selten berichtet. Vor allem bei zu schnelllem Absetzen bzw. zu langsamem Aufdosieren können diese Phänomene entstehen.

Eine Umstellung von oraler Therapie auf Depotantipsychotika erfordert in der Regel nach der ersten Injektion immer eine überlappende Weitergabe der oralen Medikation. Bei Risperdal Consta ist die überlappende Gabe von oralem Risperidon sogar über einen Zeitraum von 3 Wochen unbedingt notwendig.

11.2.2 Antidepressiva

Bei Antidepressiva sind Umstellungen in der Regel weniger problematisch und können unter Beachtung

entsprechender Überlappungs- bzw. Wash-out-Phasen (therapiefreie Wartezeit) durchgeführt werden. Trizyklische Antidepressiva sollen prinzipiell ein- bzw. ausgeschlichen werden. Bei Umstellungen von MAO-Hemmern auf andere Antidepressiva – insbesondere SSRI und Clomipramin – und umgekehrt sind Wartezeiten einzuhalten. Auch bei Umstellungen unter Beteiligung von SSRI sind je nach Halbwertszeit therapiefreie Intervalle zu berücksichtigen.

11.3 Absetzen des Medikaments

Grundsätzlich sollten Psychopharmaka nicht schlagartig abgesetzt werden.

Beim Absetzen von **Antidepressiva** (v. a. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Clomipramin) können innerhalb von 24–72 h nach Beendigung der Einnahme Absetsymptome auftreten, die 1–2 Wochen andauern. Nach längerer Einnahmezeit führt das abrupte Absetzen bei 30–50 % der Patienten zu allgemeinem körperlichen Unbehagen, grippeähnlichen Symptomen, Schwindel, Übelkeit, Schwitzen, Zittern und Gleichgewichtsproblemen.

Schlagartiges Absetzen einer **Lithium-Langzeitbehandlung** kann Stimmungsschwankungen,

Reizbarkeit, Ängstlichkeit und Schlafstörungen hervorrufen.

- **Eine langjährige Lithiumtherapie muss sehr vorsichtig über Monate langsam ausgeschlichen werden.**

Nach dem Absetzen von **Antipsychotika** können vegetative Entzugssyndrome und Rebound-EPMS auftreten, es kann auch zu Psychoserezidenen („Absetzpsychosen“) kommen. □ Tab. 11.1 gibt Empfehlungen zur Zeitdauer des Ausschleichens (Washout) von Antipsychotika. Diese Zeitspannen sollten nicht nur bei Beendigung einer Therapie beachtet werden, sondern auch bei Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum, in der Regel durch entsprechende Überlappungszeiten des alten Medikaments mit dem neuen.

Werden Beruhigungsmittel (Benzodiazepine) oder Schlafmittel (Tranquillizer, Hypnotika) abrupt abgesetzt, kann es zu den in ▶ Kap. 10 beschriebenen Entzugssymptomen kommen

- **Die Medikation hat im Sinne einer „Glasglocke“ Stressoren und Reize abgeschirmt. Bei abruptem Absetzen kann es**

□ Tab. 11.1 Empfehlungen zum Washout von Neuroleptika/Antipsychotika

Substanz bzw. Substanzgruppe	Zeitdauer des Washouts
Konventionelle hochpotente Neuroleptika	ca. 2–3 Wochen
Konventionelle Neuroleptika mit anticholinergem Wirkprofil (z. B. Phenothiazine)	ca. 50 mg pro Woche
Clozapin	ca. 25–50 mg pro Woche
Amisulprid	ca. 2 Wochen
Anticholinergika (z. B. Biperiden)	Erst nach Beendigung der Neuroleptika-Vormedikation ca. 2 mg pro Woche
Aripiprazol	ca. 1 Woche
Asenapin	ca. 1 Woche
Olanzapin	ca. 5–10 mg pro Woche
Quetiapin	max. 1 Woche
Risperidon	ca. 1 Woche
Ziprasidон	ca. 1–2 Wochen

11.3 · Absetzen des Medikaments

durch plötzliche intensive Reizwahrnehmung zu schlagartiger Verschlechterung und einem Rückfall kommen.

- ❶ Psychopharmaka sollten grundsätzlich nicht abrupt abgesetzt werden. Umstellungen sollten nur nach Absprache mit dem behandelnden (Fach-)Arzt vorgenommen werden.

Sonderfälle sind schwere Nebenwirkungen im Sinne von Unverträglichkeitsreaktionen, die zu einem schlagartigen Absetzen der Medikation zwingen. Hier ist in der Regel eine stationäre Behandlung angezeigt, weil sie eine kontinuierliche Überwachung und Beobachtung (evtl. unterstützt durch eine Infusionstherapie) ermöglicht.

Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit

12.1 Schwangerschaft – 70

12.2 Stillzeit – 72



Abb. 12.1 Die Einnahme von Psychopharmaka bedarf während der Schwangerschaft besonderer Vorsicht und gezielter fachärztlicher Beratung. (Quelle: doso, photocase.com)

Die Behandlung schwangerer und stillender Frauen mit Psychopharmaka stellt in mehrfacher Hinsicht eine besonders verantwortungsvolle Aufgabe dar (Abb. 12.1), weil die Therapie der psychisch kranken Patientin möglichst gezielt erfolgen sollte, sich daneben aber auch negativ auf den (gesunden) Organismus des Kindes auswirken kann.

12.1 Schwangerschaft

Allgemein gilt, dass die Risiken der Nichtbehandlung einer ernsten psychischen Erkrankung (schwere Depression, bipolare affektive Störung, Schizophrenie) während der Schwangerschaft eher unterschätzt, die Risiken einer medikamentösen Therapie eher überschätzt werden.

In jedem Fall ist das Risiko einer Medikation gegenüber den Risiken der psychischen Erkrankung sorgfältig und individuell abzuwägen (Prinzip der Nutzen-Risiko-Abwägung).

Grundsätzlich ist zu beachten, dass das Risiko spontan auftretender Fehlbildungen für Neugeborene in der Normalbevölkerung mit 3–8 % nicht unerheblich ist. Am empfindlichsten gegenüber fruchtschädigenden Einflüssen ist der Embryo in der Zeit zwischen der 3. und 6. Woche (Organisationsphase = Organogenese). In der Zeit danach bis zur Geburt (Fetalphase) kann in erster Linie das Wachstum beeinträchtigt werden; das ZNS bleibt bis zur Ausreifung nach der Geburt beeinflussbar.

➤ Vor dem Beginn einer Therapie mit Psychopharmaka sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden

Bei der Verhütung (Antikonzeption) ist darauf zu achten, dass einzelne Psychopharmaka in **Wechselwirkung mit oralen Verhütungsmitteln** („Pille“) treten können, beispielsweise wird die Wirkung der „Pille“ durch Carbamazepin und Johanniskraut abgeschwächt. Gegebenenfalls sind deshalb andere Verhütungsmethoden zu bevorzugen.

Kein Psychopharmakon besitzt eine Zulassung in der Schwangerschaft, was v. a. haftungsrechtliche Gründe hat und keine realistische Risikoabschätzung darstellt. Aufgrund ethischer Überlegungen liegen keine systematischen Studien vor, alle Aussagen basieren auf Fallberichten und Kohortenstudien (Längsschnittstudien, bei denen eine Stichprobe exponierter und nichtexponierter Personen hinsichtlich ihres Risikos einer Merkmalsausprägung (Erkrankung) untersucht wird).

Konsekutiv ist eine intensive Patientenaufklärung und Dokumentation obligat!

➤ Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist erforderlich zwischen Gefährdung von Mutter und Kind durch eine unbehandelte psychische Erkrankung ohne Medikamenteneinnahme und einer gut behandelten Erkrankung mit Medikation. Der Abbruch einer laufenden Pharmakotherapie während der Schwangerschaft birgt das Risiko einer Exazerbation der bestehenden psychischen Erkrankung.

Jede Schwangerschaft unter Medikation sollte als Risikoschwangerschaft intensiv gynäkologisch und psychiatrisch betreut werden. Bei psychisch kranken Schwangeren muss unabhängig von einer Psychopharmakamedikation von einem erhöhten (Wieder-) Erkrankungsrisiko (insbesondere postpartal) ausgegangen werden.

Spezielle **Beratungszentren** existieren in Berlin und Ravensburg:

- Institut für Reproduktionstoxikologie: <http://www.reprotox.de>,
- Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie: <http://www.embryotox.de>.

12.1 · Schwangerschaft

Klinisch lassen sich **4 verschiedene Szenarien** unterscheiden:

- Psychopharmakologisch erfolgreich eingestellte Frau mit Kinderwunsch.
- Psychopharmakologisch erfolgreich eingestellte Frau wird schwanger.
- Schwangere Frau wird erstmals psychiatrisch krank.
- Schwangere Frau erleidet Rückfall ihrer psychiatrischen Erkrankung.

Optimal ist eine geplante Schwangerschaft, da dann die Frage der Medikation nach differenzierter Beratung mit Berücksichtigung der individuellen Krankheitsgeschichte abgewogen und ggf. so angepasst werden kann, dass die Wahrscheinlichkeit einer möglichen psychischen Dekompensation gering ist und gleichzeitig das Risiko für das ungeborene Kind möglichst klein gehalten werden kann.

Vorgehen bei geplanter Schwangerschaft

- Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung
- Monotherapie in niedrigstmöglicher Dosis
- Vermeidung von Psychopharmaka mit Fehlbildungspotenzial (Valproat, Carbamazepin, Lithium in Frühschwangerschaft)

Häufig werden jedoch Frauen unter Psychopharmakotherapie ungeplant schwanger – etwa 50 % aller Schwangerschaften treten ungeplant ein, oft wird eine Schwangerschaft erst spät im 1. Trimenon (6.–8. SSW) festgestellt, wenn die Organogenese bereits fortgeschritten ist.

Psychopharmakotherapie per se ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch, falls nicht durch pränatale Diagnostik eindeutige Hinweise auf eine fetale Schädigung vorliegen!

➤ Abruptes Absetzen oder Umstellen der Psychopharmakomedikation bei ungeplanter Schwangerschaft muss vermieden werden.

Eine weitere kritische Zeit für eine Behandlung mit Psychopharmaka stellt die **Spanne um die Geburt** dar. Die Fähigkeit des Neugeborenen, bestimmte Substanzen zu verstoffwechseln und auszuscheiden,

ist in den ersten Lebenstagen nur unvollständig ausgeprägt. Wenn Mütter vor oder unter der Geburt mit Benzodiazepinen behandelt wurden, traten bei ihren Kindern Muskelschwäche und Atemstörungen auf (Floppy-infant-Syndrom). Deshalb sollten Psychoactive einige Tage vor dem erwarteten Geburtstermin so weit wie möglich langsam („ausschleichend“) abgesetzt werden. Dadurch verringert sich zudem das Risiko, dass beim Kind Absetzerscheinungen auftreten.

12.1.1 Antidepressiva

Es liegen umfangreiche Erfahrungen bei vielen tausend betreuten Schwangerschaften vor. Die vorliegenden Studiendaten sprechen gegen ein generelles teratogenes Risiko von Antidepressiva. In der Literatur empfohlen werden insbesondere Citalopram, Sertraline, und Amitriptylin.

➤ Neubehandlung möglichst nicht im 1. Trimenon. Wenn eine schwangere Patientin stabil eingestellt ist, gibt es keine Argumente für eine Umstellung (Ausnahme: Paroxetin – hier wird ein erhöhtes Herz-Fehlbildungsrisiko vermutet)

Diskutiert wird ein leicht erhöhtes Risiko (5 statt 2 Fälle pro 1000 Neugeborene) für das Auftreten eines Lungenhochdrucks bei Neugeborenen (persistierende pulmonale Hypertonie) unter SSRIs und Venlafaxin. Das sog. neonatale Anpassungssyndrom (Trinkstörung, Unruhe, Atemstörung, Tremor) ist zumeist mild und von kurzer Dauer und bildet sich spontan zurück. Evtl. kann deshalb eine Reduktion oder das vorübergehende Absetzen vor der Entbindung sinnvoll sein.

Kontraindiziert: Trimipramin.

Nicht empfohlen: Paroxetin (erhöhtes Risiko für Fehlbildungen des Herzens), Tianeptin, MAO-Hemmer (Tranylcypromin), Agomelatin und Johanniskraut.

12.1.2 Antipsychotika/Neuroleptika

Hinsichtlich der Teratogenität sind neuere Antipsychotika (sog. Atypika) und klassische Neuroleptika vergleichbar. Die Gabe eines Antipsychotikums ist in vielen klinischen Situationen unverzichtbar. Stets

sollte eine individuelle Abwägung von erwartetem Nutzen und potenziellen Risiken des Antipsychotikums erfolgen. Erste Wahl sind Haloperidol, danach Olanzapin, Quetiapin und Risperidon. Nicht verordnet werden dürfen Pipamperon, Sulpirid, Chlorprothixen und Sertindol. Abzuraten ist von Clozapin.

- **Behandlungsbeginn möglichst erst im 2. oder 3. Trimenon. Niedrigstmögliche Dosis.**
- Keine Kombinationsbehandlung sondern Monotherapie, Blutspiegelkontrollen (therapeutisches Drug Monitoring, TDM).**
- Kein abruptes Absetzen (u. a. Rückfallgefahr).**

Vor dem Geburtstermin sollte die Dosis mindestens halbiert werden, um perinatale Entzugssyndrome zu minimieren.

12.1.3 Tranquillizer

Für Benzodiazepine ist die Datenlage unklar. Einerseits besteht kein ausgeprägtes teratogenes Risiko, andererseits liegen Hinweise vor, dass Lippen-Kiefer-Gaumenspalten häufiger auftreten und das Frühgeburtstrisiko ansteigt. Bei Einnahme im 3. Trimenon kann es zu einem typischen Anpassungssyndrom, dem Floppy-infant-Syndrom kommen (Muskel schlaffheit, Lethargie, Trinkschwäche), auch Entzugssymptome mit Unruhe, Zittern, Erbrechen und Durchfall sind möglich.

Tranquillizer (Benzodiazepine) sollten im ersten Schwangerschaftsdrittel (Trimenon) vermieden und kurz vor der Geburt abgesetzt werden.

12.1.4 Stimmungsstabilisierer

Die Langzeittherapie erfolgt mit **Stimmungsstabilisierern** (Mood Stabilizern/MS). Die Einnahme von MS im 1. Trimenon sollte möglichst vermieden werden. Engmaschige Blutspiegelkontrollen (therapeutisches Drug Monitoring, TDM) sind obligat!

■ **Lithium**

Sichere Kontrazeption unter Lithium – Prüfung der Indikation. Kein Beginn einer Lithiummedikation im 1. Trimenon, kein abruptes Absetzen von Lithium

bei Bekanntwerden einer Schwangerschaft. Lithium kann nach der 11. Woche wieder eingenommen werden. Unter Lithium kommt es häufiger zu Früh geburten, unmittelbar vor dem Geburtstermin sollte die Dosis reduziert werden. Frühere Befunde einer hohen Rate von kardialen Fehlbildungen wurden zwischenzeitlich revidiert.

■ **Carbamazepin**

Dosisabhängige erhöhte Fehlbildungsraten (Neuralrohrdefekte). Vor einer (geplanten) Schwangerschaft Umstellung auf einen anderen Mood Stabilizer. Wenn eine Schwangerschaft unter einer Carbamazepintherapie festgestellt wird, sollte keine Umstellung erfolgen; Gabe hochdosierter Folsäure.

■ **Lamotrigin**

Lamotrigin ist in der Schwangerschaft die sicherste Substanz aus der Gruppe der Mood Stabilizer, bei Dosierungen über 200 mg pro Tag steigt allerdings das Risiko einer Fehlbildung.

■ **Valproat**

Diese Substanz besitzt ein hohes teratogenes Risiko und darf Frauen im gebärfähigen Alter nicht verordnet werden!

- **Während einer Schwangerschaft sollten Psychopharmaka nur unter strengen Richtlinien und möglichst ständiger Kontrolle verordnet werden, bei schwerwiegenden Erkrankungen sind sie jedoch häufig unumgänglich. Das Fehlbildungsrisiko beim Kind scheint bei den meisten Substanzen geringer zu sein, als früher befürchtet wurde. Valproinsäure ist jedoch in der Schwangerschaft streng kontraindiziert.**

12.2 Stillzeit

Psychopharmaka gehen in unterschiedlichem Maße in die Muttermilch über. Als Antidepressiva der Wahl in der Stillzeit können Sertralina, Citalopram und Paroxetin gelten; unter den Antipsychotika Quetiapin, Olanzapin und Risperidon ist Stillen unter Vorbehalt akzeptabel. Vom Stillen unter Stimmungsstabilisierern und Benzodiazepinen wird abgeraten.

Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen

Psychische Störungen kommen bei Kindern und Jugendlichen mit einer Häufigkeit von 2–30 % vor, je nachdem, ob nur leichtere angegeben oder ob schwerere psychische Störungen davon abgegrenzt werden. „Verhaltensstörungen“ sind in Deutschland bei 10–13 % der Kinder zu beobachten; man nimmt an, dass ca. 5 % der psychisch kranken Kinder und Jugendlichen behandlungsbedürftig sind.

Nach lange geübter Zurückhaltung werden Psychopharmaka seit einigen Jahren auch Kindern und Jugendlichen verordnet. Im Jahr 2012 wurden in Deutschland pro 1000 Kinder und Jugendliche 27 Psychopharmaka (also bei 2,7 %) verordnet (ohne pflanzlich-homöopathische Mittel), davon 19 Stimulanzien.

 **Eine unverzichtbare Vorbedingung ist es, dass eine exakte diagnostische Abklärung der psychischen Störung erfolgen muss. In fast allen Fällen sind Psychopharmaka nur als Therapieergänzung anzusehen.**

Die Behandlung mit Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter weist einige Besonderheiten auf.

Anzustreben ist eine enge Zusammenarbeit, eine Kooperation („therapeutisches Bündnis“) mit den Bezugspersonen (Eltern, Erzieher). Es ist keineswegs selbstverständlich, dass Arzt und Eltern immer gleiche Behandlungsziele haben; Kinder können z. B. die „Symptomträger“ ihrer Eltern sein. Andererseits ist zu hoffen, dass sich das Medikament möglicherweise nicht nur positiv auf das Verhalten des Kindes auswirkt, sondern indirekt auch die Einstellung und Haltung der Eltern zum Kind günstig beeinflusst. Grundsätzlich sind bei der Dosierung die Unterschiede zum Erwachsenenorganismus zu berücksichtigen, sie erfolgt daher in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht oder nach Körperoberfläche. Grundsätzlich sollte nicht mehr als **ein** Psychopharmakon verabreicht werden. Der junge Patient und die Eltern sollten ausführlich über Sinn und Zweck der Psychopharmaka-behandlung informiert und über möglicherweise auftretende Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

- **Vorzüge** einer medikamentösen Behandlung
 - rasche Verfügbarkeit,
 - leichte Durchführbarkeit ohne zusätzlichen Aufwand sowie
 - relativ geringe Kosten.

- Diese Vorzüge werden zu entscheidenden **Nachteilen**, wenn
 - eine medikamentöse Behandlung nicht angebracht ist,
 - die Dosierung falsch ist oder
 - schwere Nebenwirkungen auftreten.

Gute Kenntnisse und eine sorgfältige Anwendung der Psychopharmaka sind also vonnöten, speziell bei Kindern und Jugendlichen.

Verordnet werden Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen hauptsächlich bei den in folgender Übersicht aufgelisteten Indikationen.

Indikationen für Psychopharmakatherapie bei Kindern und Jugendlichen

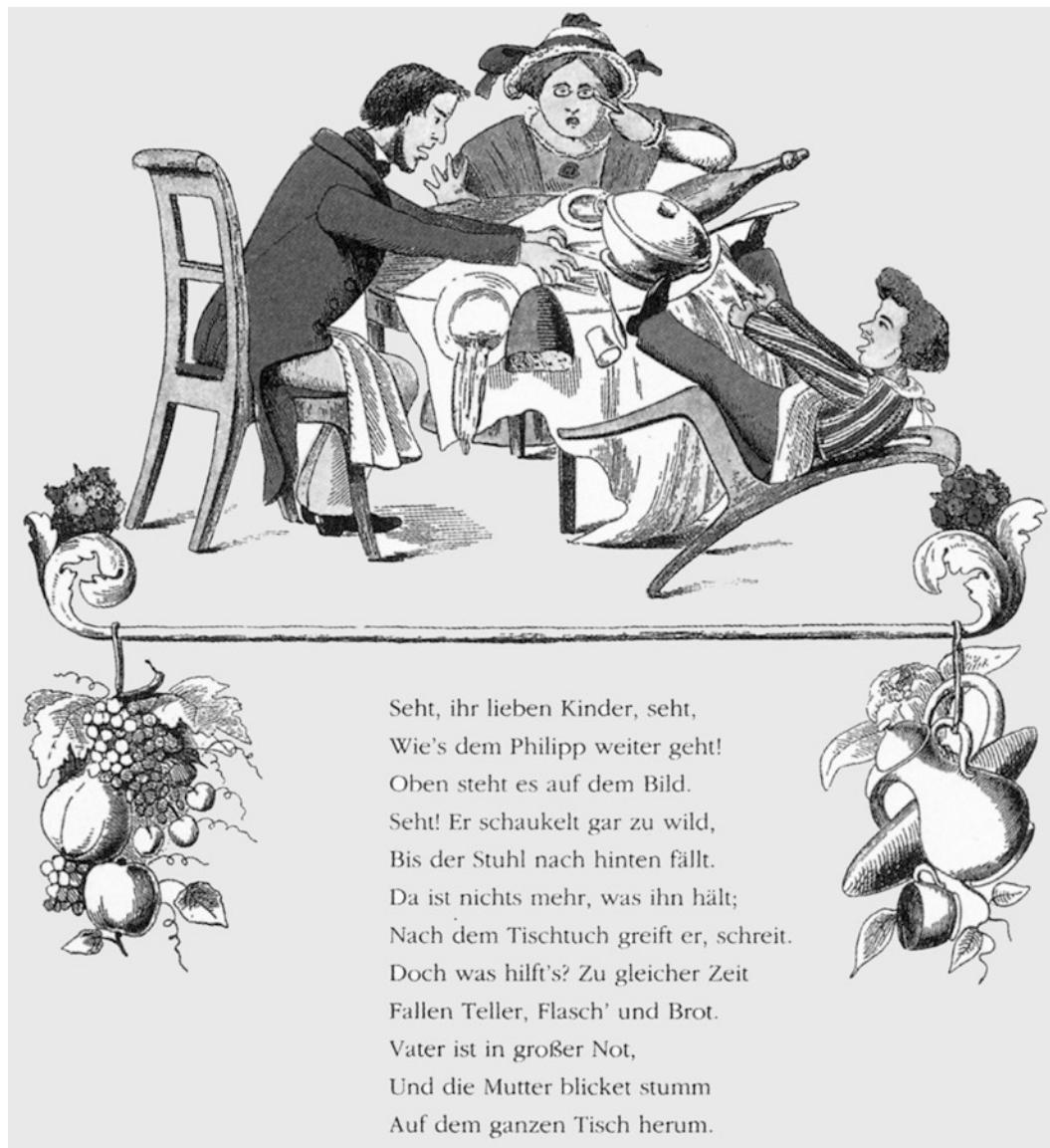
- ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung;  Abb. 13.1)
- Psychotische Erkrankungen (sie kommen bei Kindern relativ selten, erst bei Jugendlichen häufiger vor),
- Autismus
- Frühkindliche Hirnschädigungen
- Bettlägerigkeit (Enuresis)
- Tics
- (Gilles de la) Tourette-Syndrom (Vokalitics)
- Mutismus
- Apathie
- Retardierung
- Depressive Erkrankungen

Wie im Erwachsenenalter werden auch **Antipsychotika/Neuroleptika** und **Antidepressiva** eingesetzt.

Die Datenlage zur Antidepressivabehandlung bei Kindern und Jugendlichen ist, wie eine aktuelle Metaanalyse zeigt, dünn. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist kritisch, nur eine Behandlung mit Fluoxetin zeigte positive Effekte.

Die Verordnung sollte nur durch Kinder- und Jugendpsychiater unter engmaschiger Kontrolle (Suizidrisiko) erfolgen, obligat ist eine psychotherapeutische Behandlung, oft auch eine Familientherapie.

Eine besondere Stellenwert nehmen **Psychostimulanzien** ein: Sie können bei hyperaktiven Kindern eingesetzt werden, ohne dass sich eine



■ Abb. 13.1 Der „Zappelphilipp“ (aus dem „Struwwelpeter“-Buch des Kinder- und Jugendpsychiaters Dr. H. Hoffmann)

Medikamentenabhängigkeit entwickelt. Bei vorliegender Indikation sind sie eindeutig wirksam (z. B. Methylphenidat, ▶ Kap. 21).

Ein nicht zu unterschätzender Anteil psychisch gestörter Kinder lässt sich durch eine Kombination aus nichtmedikamentösen (psychagogischen, psychotherapeutischen, familientherapeutischen) und medikamentösen Therapien wesentlich effektiver

behandeln als durch eine ausschließlich medikamentöse oder ausschließlich nichtmedikamentöse Behandlung.

Immer wieder wird in den Massenmedien über einen übertriebenen Einsatz von Psychopharmaka bei Kindern berichtet. Wissenschaftlich fundierte Daten widerlegen dies und zeigen, dass unter den verordneten Psychopharmaka

pflanzliche (Phytotherapeutika) und homöopathische Mittel vorherrschen. Etwa 80 % der Antidepressiva werden zur Behandlung der Enuresis verabreicht, „Neuroleptika“ wie Promethazin (Atosil) werden v. a. bei nichtpsychiatrischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, spastischer Bronchitis, Allergie, Juckreiz (Pruritus) und Reisekrankheit (Kinetosen) verordnet; Benzodiazepine und Barbiturate v. a. bei Fieberkrämpfen. Der zunehmende Einsatz von Psychostimulanzien bedarf einer adäquaten Indikationsstellung.

Fazit

Kinder und Jugendliche dürfen, genauso wie Erwachsene, nur mit Psychopharmaka behandelt werden, wenn ein definiertes psychisches Krankheitsbild vorliegt. Die Pharmakotherapie sollte dann konsequent erfolgen, wobei jedoch immer begleitende Maßnahmen erforderlich sind.

Psychopharmaka im Alter

- 14.1 Veränderungen im Alter – 79
- 14.2 Hauptindikationen für Psychopharmaka im Alter – 80
- 14.3 Nebenwirkungen – 80
- 14.4 Grundregeln – 81

Die Psychopharmakotherapie im höheren Lebensalter erhält auf Grund der Bevölkerungsentwicklung – immer mehr Menschen werden immer älter – zunehmende Bedeutung. In Deutschland sind mittlerweile ca. 22 % der Bevölkerung älter als 65 Jahre, mit ca. 55 % der Medikamentenverordnungen erhalten sie etwa das 2,5-Fache ihres Anteils. Mindestens 1/4 der über 65-Jährigen ist wegen psychischer Beeinträchtigungen als behandlungsbedürftig anzusehen; sie erhalten fast 40 % aller Psychopharmakaverordnungen und verursachen über 50 % der Arzneikosten (Abb. 14.1). Erhebungen der letzten Jahre ergaben, dass rund 50 % der Bewohner von Altenheimen Psychopharmaka einnehmen.

Problem Polypharmazie/Multimedikation Über 65-jährigen GKV-Versicherten werden durchschnittlich 4 verschiedene Medikamente verschrieben, in

einer geriatrischen Abteilung waren es im Jahre 2016 im Durchschnitt 13 verschiedene Medikamente!

Zahlen aus der Berliner Altersheimstudie (Helmchen et al. 1996) zeigen, dass mehr als 50 % der demenzkranken Bewohner Antipsychotika erhielten, 30 % Antidepressiva, nur 17 % Antidementiva und ca. 7 % Benzodiazepine.

Über die Hälfte der über 65-jährigen Menschen in Deutschland, die mindestens gelegentlich an Schlafstörungen leiden, nehmen verschreibungspflichtige Schlafmittel ein. Generell nehmen Psychopharmakaverordnungen mit zunehmendem Alter massiv zu. Laut Arzneiverordnungsreport 2016 (Schwabe und Paffrath) bekommen z. B. 80- bis 84-Jährige 3- bis 4-mal so viele Psychopharmaka verordnet wie 40- bis 50-Jährige und ca. 10-mal so viele wie 20- bis 30-Jährige.

Für Patienten im höheren Lebensalter gelten einige Besonderheiten, die auch in der Behandlung

14

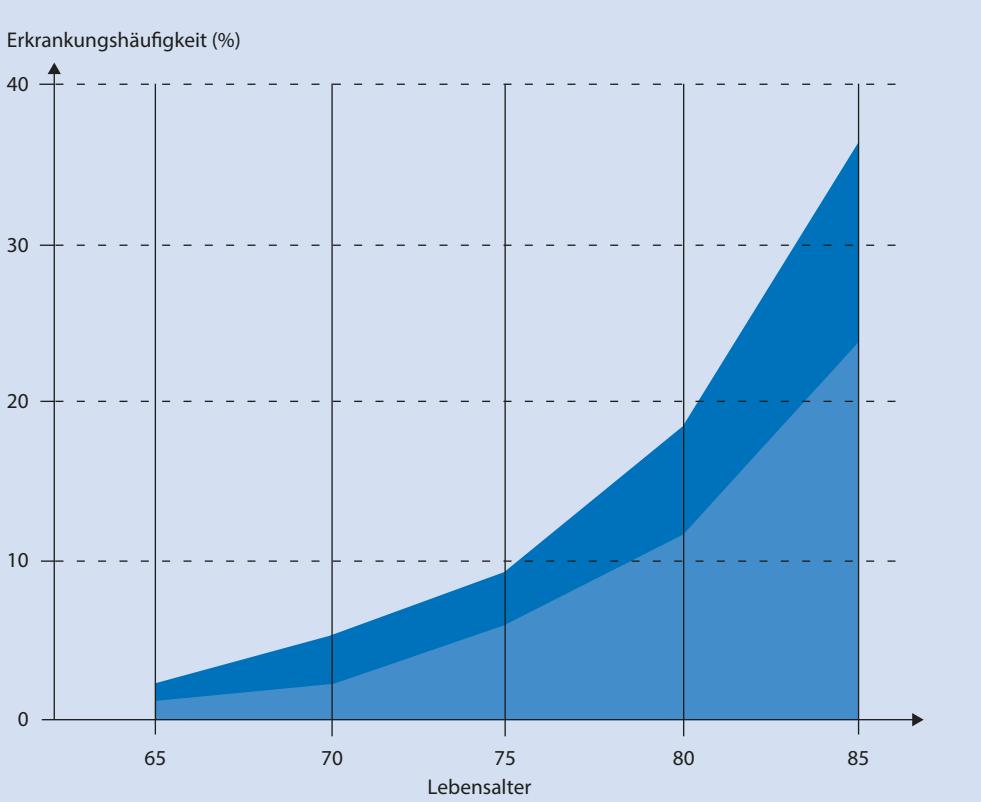


Abb. 14.1 Zunahme von (Alzheimer-)Demenzen mit dem Lebensalter. Dunkelblau: Frauen, hellblau: Männer. (Quelle: S. Adler, Lübeck)

mit Psychopharmaka zu berücksichtigen sind (dargestellt in nachfolgender Übersicht).

Besonderheiten bei der Behandlung mit Arzneimitteln im Alter

- Veränderte Pharmakokinetik (Aufnahme, Verstoffwechselung und Ausscheidung der Medikamente)
- Multimorbidität (neben seelischen auch körperliche Erkrankungen)
- Multimedikation (mehrere Medikamente) und daraus resultierende Wechselwirkungen
- Niedrigere Dosierungen in der Regel ausreichend
- Verstärkte Nebenwirkungsempfindlichkeit
- Complianceprobleme (Einnahmetreue)
- Besondere Vorsicht bei anticholinergen Medikamenten

14.1 Veränderungen im Alter

Altersbedingt kommt es zu physiologischen Veränderungen, die wiederum Auswirkungen auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik haben:

- Herz-, Leber- und Nierenfunktionen verschlechtern sich,
- verminderter Körperwasser-/erhöhter Körperfettanteil,
- verminderte Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt,
- verlangsamte Magenentleerung,
- veränderte Verstoffwechselung (Metabolisierung),
- verringerte Ausscheidung,
- Neurotransmitterverarmung.

Dies alles hat Auswirkungen auf die Dosierung der Medikamente und betrifft z. B. in der Gruppe der Antipsychotika die Mehrzahl der Substanzen. Würden entsprechende Dosierungsanpassungen nicht beachtet, hätte dies in der Regel deutlich verstärkte Arzneimittelwirkungen und damit auch mehr unerwünschte Wirkungen zur Folge. Aufgrund der Veränderung der Verstoffwechselung in

der Leber erhöht sich auch das Risiko von Wechselwirkungen deutlich. Neben den genannten Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter haben die altersbedingten Veränderungen an Zellen, Geweben und Organen des Körpers auch pharmakodynamische Folgen. Generell ist von einer erhöhten ZNS-Empfindlichkeit für Medikamente im Alter auszugehen. Dies ist v. a. relevant bei sedierenden Arzneimitteln, bei denen insgesamt mit einer verstärkten Wirkung bei älteren Patienten zu rechnen ist. Auch die Zahl der Rezeptoren bzw. die Aktivität neurobiochemischer Regelkreise nimmt im Alter ab. So bedingt die verringerte Anzahl dopaminerger Rezeptoren im Gehirn eine altersabhängige erhöhte Empfindlichkeit für dopaminerg wirkende Arzneimittel wie z. B. die Antipsychotika.

Ein besonderes Problem stellt das erhöhte Sturzrisiko im Alter dar. In Metaanalysen wurde für die Gruppen der Sedativa, Antidepressiva, Antipsychotika und Benzodiazepine ein signifikanter Zusammenhang zwischen Stürzen und der Einnahme dieser Medikamente gefunden.

Besonders risikoreich ist die im Alter häufig verringerte **Flüssigkeitsaufnahme** und daraus resultierende Austrocknung des Körpers (Exsikkose). Trinken die alten Menschen zu wenig und nehmen dann noch gleichzeitig Arzneimittel mit Einfluss auf den Flüssigkeitshaushalt wie z. B. Diuretika ein, so führt dies schnell zu Aufmerksamkeitsstörungen und Verwirrtheit (Delirien). Psychopharmaka mit anticholinriger Wirkung können diese Symptomatik auslösen oder weiter verschlechtern.

! **Die Anfangsdosis sollte beim alten Menschen deutlich unter der üblichen Erwachsenendosierung liegen (ca. 1/3-1/2 der Erwachsenendosis); die Dosissteigerung langsam unter engmaschiger Kontrolle erfolgen („Start low, go slow“). Ebenso ist ein abruptes Absetzen am Ende einer längeren dauernden Therapie oder bei Umstellung auf eine andere Substanz möglichst zu vermeiden.**

> **In vielen Fällen muss damit gerechnet werden, dass die gewünschte Medikamentenwirkung verzögert einsetzt und eine erhöhte Empfindlichkeit in Bezug auf Nebenwirkungen besteht.**

Im Hinblick auf die Einnahmezuverlässigkeit ist es wichtig, einfache und übersichtliche Pläne für die Medikamenteneinnahme aufzustellen, die auch die „Vergesslichkeit“ älterer Menschen berücksichtigen. Die Darreichungsformen müssen ebenfalls auf den Alterspatienten abgestimmt sein (es ist nicht sachgerecht, Patienten mit zittrigen Händen Tropfen zu verordnen!).

14.2 Hauptindikationen für Psychopharmaka im Alter

Die häufigsten im Alter diagnostizierten psychiatrischen Diagnosen sind

- Depressionen,
- Demenzen,
- Alterspsychosen (Verwirrtheitszustände, Wahnerkrankungen),
- Schlaf- und Angststörungen.

Wichtig ist zu wissen, dass im Rahmen einer Demenzerkrankung nicht nur Störungen des Gedächtnisses auftreten, sondern sehr häufig auch sog. nichtkognitive Symptome wie Halluzinationen, abnorme Motorik, Apathie oder Enthemmung, die wiederum regelmäßig eine Behandlung mit Psychopharmaka erforderlich machen.

■ Tab. 14.1 zeigt, welche Psychopharmaka für die unterschiedlichen Anwendungsbereiche (Hauptindikationen) bei Alterspatienten verordnet werden können.

14.3 Nebenwirkungen

Besonderes Augenmerk sollte bei der Therapie von Demenzen auf Medikamente mit sog. anticholinriger Wirkung gerichtet werden. Sie können als Nebenwirkung zu Verwirrtheit und Gedächtnisstörungen führen und eine Demenz verschlimmern. ■ Tab. 14.2 gibt einen Überblick über Medikamente mit anticholinergen Haupt- oder Nebenwirkungen.

Benzodiazepine sollten bei Alterspatienten wegen möglicher Nebenwirkungen (u. a. Überseidierung, Sturzgefahr) wenn überhaupt nur kurzfristig eingesetzt werden, auch Neuroleptika/

■ Tab. 14.1 Hauptindikationen für Psychopharmaka im Alter und Präparateauswahl

Indikation	Psychopharmakagruppe und Präparatebeispiele
Demenzen	Antidementiva – Cholinesterasehemmer (z. B. Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) – Memantin
Nichtkognitive Störungen bei Demenzen	Antipsychotika – Risperidon, evtl. andere Atypika – Melperon, Pipamperon Antidementiva – Cholinesterasehemmer
Delir	Antipsychotika – hochpotente klassische Neuroleptika (z. B. Haloperidol)
Angst	Antidepressiva – SSRI Pregabalin Tranquillizer – Benzodiazepine (Oxazepam, Lorazepam)
Depressionen	Antidepressiva – SSRI (z. B. Sertralini) – SNRI (z. B. Venlafaxin, Duloxetin) – Mirtazapin
Schlafstörungen	Hypnotika – Zolpidem Antidepressiva, sedierende – Mirtazapin – Trazodon Tranquillizer – Benzodiazepine (Oxazepam, Lorazepam)

Antipsychotika nur solange eine antipsychotisch wirkende Medikation klinisch erforderlich ist.

Es gibt Listen, in denen Arzneimittel auf ihre spezielle Eignung für die Therapie älterer Menschen bewertet und eingordnet werden. Als aktuelle deutschsprachige Publikation ist die sog. Priscus-Liste, die 2010 erschienen ist, zu nennen. ■ Tab. 14.3 zeigt einen Auszug aus der Priscus-Liste mit Psychopharmaka, die für den Einsatz in der Altersmedizin als nicht oder wenig geeignet bewertet wurden.

14.4 · Grundregeln

■ Tab. 14.2 Arzneimittel mit anticholinergen Haupt- oder Nebenwirkungen

Stoffklasse	Wirkstoff (Handelsnamen/Auswahl)
Antiallergika	Clemastin (Tavegil) Dimetinden (Fenistil) Hydroxyzin (Atarax)
Antidepressiva	Amitriptylin (Saroten) Doxepin (Aponal)
Antiemetika	Dimenhydrinat (Vomex A) Promethazin (Atosil) Scopolamin (Scopoderm)
Antihistaminika	s. Antiallergika, Antiemetika, Hypnotika, Sedativa
Hypnotika, Sedativa	Diphenhydramin (Dormutil N, Halbmond) Doxylamin (Gittalun) Promethazin (Atosil)
Magen-Darm-Mittel	Atropin (Dysgural) Butylscopolamin (Buscopan) Pirenzepin (Gastrozepin)
Antipsychotika	Chlorprothixen (Truxal) Clozapin (Leponex) Levomepromazin (Neurocil) Thioridazin (Melleril)
Parkinsonmittel	Biperiden (Akineton) Boraprin (Sormodren) Trihexyphenidyl (Artane)

■ Tab. 14.3 Potenziell inadäquate Psychopharmaka für ältere Menschen (adapt. nach der Priscus-Liste [Holt et al. 2010]) und therapeutische Alternativen

Psychopharmakagruppe bzw. Substanz	Therapeutische Alternativen
Antidepressiva (alle trizyklichen)	SSRI (außer Fluoxetin) Agomelatin Mirtazapin
Benzodiazepine, langwirksam	Kürzer wirksame Benzodiazepine wie Lorazepam, Lormetazepam oder Oxazepam
Benzodiazepine, kurz- und mittellang wirksam und in höherer Dosierung	Sedierende Antidepressiva (z. B. Mirtazapin, Trazodon) Zolpidem Melperon, Pipamperon Baldrian
Clozapin	Risperidon Melperon, Pipamperon
Fluoxetin	Andere SSRI Mirtazapin
Neuroleptika, hochpotente klassische	Antipsychotika der 2. Generation
Olanzapin	Risperidon Melperon, Pipamperon
Sedativa wie Doxylamin, Diphenhydramin	Sedierende Antidepressiva (z. B. Mirtazapin, Trazodon) Zolpidem Melperon, Pipamperon Baldrian
Tranylcypromin	SSRI (außer Fluoxetin)

➤ Wichtig ist die Verordnung möglichst gut verträglicher, nebenwirkungssamer Psychopharmaka in niedrigstmöglicher Dosierung. Daneben spielen die Behandlung körperlicher Grundkrankheiten, die Gestaltung des Tagesablaufes unter Beachtung der Lebensumstände sowie psychosoziale Maßnahmen eine Rolle.

14.4 Grundregeln

Die nachfolgende Übersicht zählt die wichtigsten Regeln für die Psychopharmakotherapie beim Alterspatienten auf.

Grundregeln für die Psychopharmakothe rapie beim Alterspatienten

- Körperliche Ursachen erkennen und behandeln
- Psychopharmaka mit bekannten Risiken für das Herz bzw. anticholinriger Wirkung meiden
- Im Vergleich zur üblichen Erwachsenendosis niedriger dosieren („Start low, go slow“)
- Multimedikation (Polypharmazie) vermeiden

Spezieller Teil

- Kapitel 15 Antidepressiva – 85
- Kapitel 16 Stimmungsstabilisierer – 103
- Kapitel 17 Antipsychotika (Neuroleptika) – 115
- Kapitel 18 Tranquillizer (Beruhigungsmittel) – 137
- Kapitel 19 Hypnotika (Schlafmittel) – 151
- Kapitel 20 Antidementiva – 167
- Kapitel 21 Psychostimulanzien – 175
- Kapitel 22 Entzugs- und Entwöhnungsmittel – 183

Antidepressiva

- 15.1 Einteilung – 86
- 15.2 Präparateübersicht – 86
- 15.3 Pharmakologische Wirkung – 86
- 15.4 Grundzüge der Behandlung – 90
- 15.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Gegenanzeigen – 94
- 15.6 Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen – 96
- 15.7 Einzelpräparate – 97

Antidepressiva sind eine Klasse von Psychopharmaka, die hauptsächlich bei Patienten mit depressiven Syndromen verordnet werden. Daneben werden sie auch bei einer Vielzahl weiterer Indikationen wie u. a. Angststörungen, Zwangsstörungen oder chronischen Schmerzsyndromen eingesetzt. Mehr als 60 Jahre nach ihrer Entdeckung nehmen Antidepressiva heute eine zentrale Stellung in der Behandlung depressiver Erkrankungen ein. Allen Substanzen gemeinsam ist die stimmungsaufhellende und antriebsnormalisierende Wirkung, mit der auch ein Abklingen der körperlichen Beschwerden bei einer Depression einhergeht. Antidepressiva haben beim Gesunden keinen Einfluss auf die Stimmung.

Depressionen gehören heute zu den häufigsten seelischen Krankheiten; man schätzt, dass etwa 15 % der Patienten eines Allgemeinarztes/Internisten und der Klinikpatienten (aus Chirurgie, Gynäkologie, Orthopädie und inneren Abteilungen) an behandlungsbedürftigen depressiven Zustandsbildern leiden.

15.1 Einteilung

In der medikamentösen Behandlung von Depressionen werden verschiedene Klassen von Antidepressiva angewandt (► Abb. 15.1). Am gebräuchlichsten sind Einteilungen nach dem pharmakologisch-neurobiochemischen Wirkmechanismus (► Abschn. 15.3) oder – eher praxisrelevant – nach dem Ausmaß der antriebssteigenden/aktivierenden bzw. sedierend/dämpfenden Wirkung (► Abb. 15.2).



Abb. 15.1 Gängige Antidepressiva (Handelspackungen)

15.2 Präparateübersicht

Die in Deutschland derzeit im Handel erhältlichen Antidepressiva sind in nachfolgender Übersicht (► Tab. 15.1) mit dem üblichen Dosierungsbereich aufgelistet.

Die ambulant meistverordneten Präparate in Deutschland waren 2015 Citalopram, Venlafaxin, Mirtazapin und Sertraline (Arzneiverordnungsreport 2016).

15.3 Pharmakologische Wirkung

Die Wirkmechanismen der Antidepressiva sind mittlerweile gut erforscht und basieren überwiegend auf dem Modell der sog. Monoaminmangel-Hypothese. Dabei wird postuliert, dass bei Depressionen biochemische Veränderungen im Gehirnstoffwechsel vorliegen und ein **Mangel (Dysbalance)** v. a. der **Neurotransmitter Noradrenalin** bzw. **Serotonin** existiert. Daraus abgeleitet ist der entscheidende Mechanismus bei fast allen Antidepressiva die Erhöhung der Konzentration von Noradrenalin und/oder Serotonin (und evtl. Dopamin); sie aktivieren Noradrenalin- und/oder Serotoninrezeptoren im Gehirn und führen über Veränderungen der Signalübertragung zu adaptiven Veränderungen an den Strukturen der Nervenzelle (sog. Neuroplastizität) und zur Neusynthese von Nervenzellen (► Abb. 15.3). Zusätzlich verursachte Blockaden weiterer Rezeptoren werden mit bestimmten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht.

Die **wesentlichen Angriffspunkte** der Antidepressiva sind:

- Blockade der Rücktransporter von Noradrenalin bzw. Serotonin bzw. Dopamin (Wiederaufnahmehemmung) [1],
- Blockade präsynaptischer Autorezeptoren (Alpha 2) [2],
- Hemmung des Abbaus biogener Amine (MAO-Hemmung) [3],
- 5-HT₂-Antagonismus,
- Melatonin-MT₁- und MT₂-Agonismus.

Die Unterscheidung nach dem primären Wirkmechanismus zeigt ► Tab. 15.2.

Nichtselektive, sog. trizyklische Antidepressiva (TZA) beeinflussen verschiedene Neurotransmitter

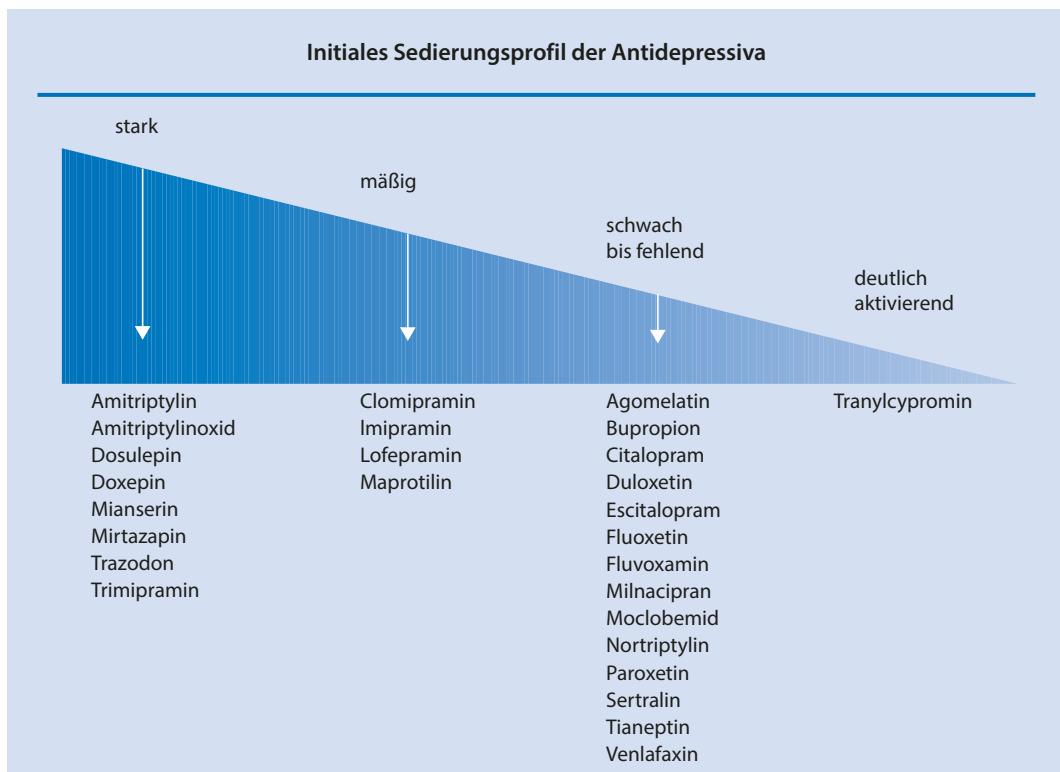


Abb. 15.2 Ausmaß der initialen Sedierung bzw. Aktivierung

bzw. Rezeptoren; primärer Effekt für ihre therapeutische Wirkung ist die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin. Die zusätzliche Blockade verschiedener postsynaptischer Rezeptoren (z. B. Acetylcholin oder Histamin) führt zu weiteren Wirkeffekten und auch unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Serotonin-selektive Antidepressiva (SSRI) bzw. Noradrenalin-selektive Substanzen (NARI) bewirken durch Blockade des präsynaptischen Serotonin- bzw. Noradrenalintransporters eine selektive Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin bzw. Noradrenalin. Infolgedessen kommt es zu erhöhten Konzentrationen dieser Transmitter im synaptischen Spalt. Sog. duale Substanzen (Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran) interagieren mit beiden Transporterproteinen (SNRI). Auch die Blockade des Transporters für Dopamin (NDRI), wie bei Bupropion, wird für antidepressive Effekte verantwortlich gemacht.

MAO-Hemmer erhöhen die Konzentration von Noradrenalin und Serotonin, indem sie das

abbauende Enzym Monoaminoxidase (MAO-A) hemmen.

Ein weiteres Wirkprinzip ist die Hemmung präsynaptischer α_2 -Autorezeptoren an der noradrenergen Synapse (Mirtazapin). Die zumindest teilweise Ausschaltung dieses physiologischen Bremsmechanismus, der die Freisetzung von Neurotransmittern reduziert, führt gleichfalls zu einer Erhöhung der synaptischen Verfügbarkeit der beiden Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin.

Durch Untersuchungen ist belegt, dass bei Depressiven der REM-Schlaf verändert ist (verkürzte REM-Latenz, Verlängerung der ersten REM-Periode, erhöhte REM-Dichte) und dass die meisten Antidepressiva eine Verringerung der REM-Schlaf-Phasen bewirken; selektiver REM-Schlaf-Entzug wirkt antidepressiv. Auch der günstige Effekt des Schlafentzugs auf depressive Verstimmung weist auf Zusammenhänge zwischen Schlaf und Depression hin (cholinerg-adrenerge Gleichgewichts-Hypothese affektiver Psychosen). Aus diesen Befunden resultiert

Tab. 15.1 Derzeit in Deutschland im Handel erhältliche Antidepressiva

Freiname (INN)	Handelsname (Beispiel)	Substanzklasse	Dosierung (mg/Tag)
Agomelatin	Valdoxan	MT-Agonist, 5-HT2c-Antagonist	25–50
Amitriptylin	Saroten	TZA	50–225
Amitriptylinoxid	Amoxid	modif. TZA	60–150
Bupropion	Elontril	NDRI	150–300
Citalopram	Cipramil	SSRI	20–40
Clomipramin	Anafranil	TZA	50–225
Doxepin	Aponal	TZA	50–300
Duloxetin	Cymbalta	SNRI	30–120
Escitalopram	Cipralex	SSRI	10–20
Fluoxetin	Fluoxetin-Generikum	SSRI	20–60
Fluvoxamin	Feverin	SSRI	50–300
Imipramin	Imipramin-Generikum	TZA	50–300
Johanniskraut	Jarsin	Phytopharmakon	900 (Trockenextrakt)
Maprotilin	Ludiomil	TeZA	50–225
Mianserin	Mianserin-Generikum	TeZA	30–90
Milnacipran	Milnaneurax	SNRI	25–100
Mirtazapin	Remergil	NaSSA	15–45
Moclobemid	Aurorix	RIMA	300–600
Paroxetin	Paroxat	SSRI	10–50
Reboxetin	Solvex	NARI	4–12
Sertralin	Zoloft	SSRI	50–200
Tianeptin	Tianeurax	SRE	25–37,5
Tranylcypromin ^a	Jatrosom	MAOH	10–60
Trazodon	Trazodon-Generikum	Rezeptorantagonist	150–600
Trimipramin	Stangyl	TZA	100–400
Venlafaxin	Trevilor ret.	SNRI	75–375

MAOH Monoaminoxidasehemmer; *NARI* selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor; *NaSSA* Noradrenalin-Serotonin-selektives Antidepressivum; *NDRI* selektiver Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahmehemmender Inhibitor; *RIMA* reversibler Inhibitor Monoaminoxidase A; *SNRI* selektiver Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahmehemmender Inhibitor; *SRE* Serotonin-Rückaufnahmehemmer; *SSRI* selektiver Serotonin-Rückaufnahmehemmender Inhibitor; *TZA* trizyklisches Antidepressivum; *TeZA* tetracyklisches Antidepressivum; *MT* Melatoninrezeptor; *5-HT* Serotoninrezeptor
^a „Second line“ (Behandlung mit einem anderen Antidepressivum erfolglos)

ein neuer Ansatz der antidepressiven Wirkung, der auf in der Depression gestörte Schlaf-Wach-Rhythmen und das damit im Zusammenhang stehende melatonerge System zielt. Das körpereigene Hormon Melatonin besitzt eine zentrale Rolle bei

der Steuerung dieser Rhythmen. Die Substanz Agomelatin soll durch agonistische Effekte an sog. Melatonin-MT₁- und MT₂-Rezeptoren sowie gleichzeitige antagonistische Bindung an postsynaptische 5-HT_{2C}-Rezeptoren gestörte zirkadiane Rhythmen

15.3 · Pharmakologische Wirkung

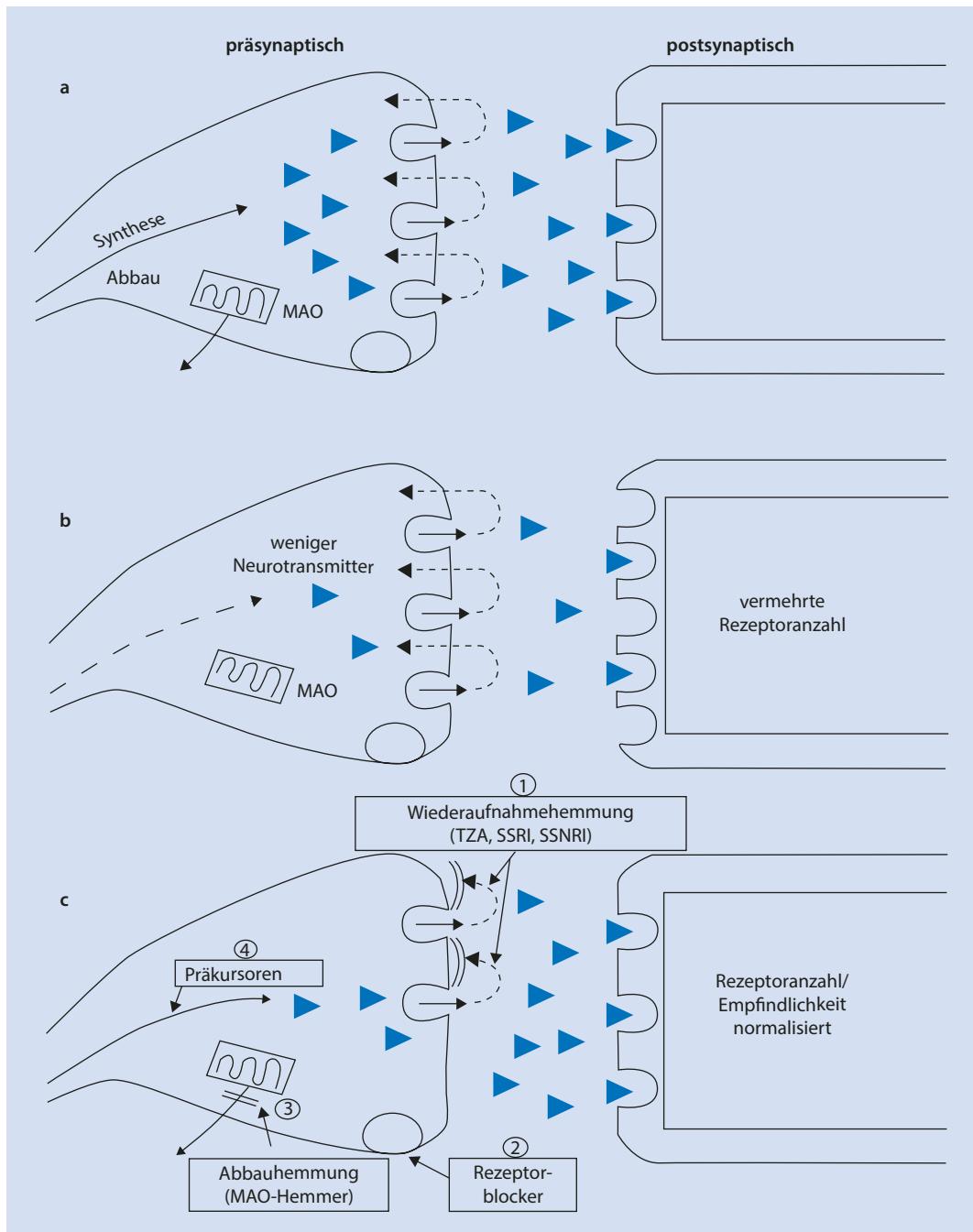


Abb. 15.3a–c Wirkungsweise von Antidepressiva: a Normalzustand, b Depression, c Normalisierung durch Antidepressivum (blaue Dreiecke: Noradrenalin/Serotonin)

Tab. 15.2 Pharmakologische Einteilung von Antidepressiva

Substanzgruppen	Präparate (Handelsnamen an Beispielen)	
Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (NSMRI)	Trizyklische Antidepressiva (TZA) z. B. Amitriptylin (Saroten), Doxepin (Aponal), Clomipramin (Anafranil)	
Selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI)	z. B. Escitalopram (Cipralex), Fluoxetin (Fluctin), Sertraline (Zoloft) Reboxetine (Edronax)
	Duale Wiederaufnahmehemmer	SNRI: Venlafaxin (Trevilor), Duloxetin (Cymbalta), Milnacipran (Milnaneurax)
		NDRI: Bupropion (Elontril)
	Rezeptorantagonisten	(NaSSA): Mirtazapin (Remergil) Mianserin, Trazodon
Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH)		Tranylcypromin (Jatrosom), Moclobemid (Aurorix)
Melatoninagonist/Serotoninantagonist		Agomelatin (Valdoxan)

NaSSA Noradrenalin-Serotonin-selektives Antidepressivum; *NDRI* selektiver Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahmehinhibitor; *SNRI* selektiver Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahmehinhibitor

und damit die Schlafqualität verbessern und dadurch antidepressive Effekte auslösen.

Neuere Untersuchungen zum Wirkmechanismus der Antidepressiva weisen darauf hin, dass **Rezeptorveränderungen**, Effekte auf die **Signalübertragung** und die **Genexpression** eine wichtige Rolle spielen. Auch ein Einfluss auf die **Neubildung von Nervenzellen** (Neuroneogenese, erhöhte Synthese von neurotrophen Faktoren) im limbischen System (Hippokampus) wird diskutiert. Diese Effekte könnten den verzögerten Eintritt der antidepressiven Wirkung dieser Medikamente erklären.

Antidepressiva ohne direkte Neurotransmittereffekte sind in Entwicklung. Leider konnte bisher keine Substanz die Zulassungshürden nach erfolgreichen klinischen Prüfungen nehmen.

Aktuell wird intensiv das Narkosemittel **Ketamin** auf seine antidepressiven Effekte hin untersucht. Besonders bemerkenswert ist der beobachtete sehr rasche Eintritt der antidepressiven Wirkung innerhalb von Stunden. Dies wäre ein deutlicher Vorteil gegenüber den anderen Antidepressiva.

Problematisch scheinen die euphorisierenden Effekte und das Missbrauchspotenzial zu sein. Auch muss erst evaluiert werden, ob die kurzfristige Wirkung auch längerfristig anhält.

Des Weiteren ist die enge Beziehung zwischen depressiven Erkrankungen und verschiedenen Hormonen wie Kortisol, Schilddrüsenhormonen und Wachstumshormon sowie dem Immunsystem Gegenstand von Untersuchungen. Eventuell ergeben sich hieraus neue Behandlungsansätze.

Das atypische Antipsychotikum Quetiapin (► Kap. 17) ist auch zur Behandlung von Depressionen zugelassen. Zur Prophylaxe von Depressionen werden neben Antidepressiva auch Stimmungsstabilisierer wie Lithium und Lamotrigin eingesetzt (► Kap. 16).

15.4 Grundzüge der Behandlung

Die medikamentöse Therapie depressiver Störungen ist evidenzbasiert gut etabliert. Depressionen haben viel von ihrem Schrecken verloren – vorausgesetzt,



Abb. 15.4 Depressionen werden oft durch seelische Krisensituationen wie Trennungen oder den Tod einer nahestehenden Person ausgelöst

sie werden rechtzeitig erkannt und dann adäquat und konsequent behandelt. Es gibt bei depressiven Erkrankungen sowohl Unterschiede hinsichtlich ihrer **Entstehung** und **Ursache** (hirnorganisch bedingt, z. B. im Rahmen der Parkinson-Krankheit oder infolge von Durchblutungsstörungen des Gehirns; erbliche Belastung; Reaktion auf belastende Lebensereignisse; Abb. 15.4) als auch hinsichtlich ihres **Verlaufs** (Krankheitsdauer, Wechsel mit manischen Phasen) und **Schweregrads**. Diese Unterschiede sind auch für die Behandlung relevant.

15.4.1 Beurteilung des Schweregrads

Heute steht bei der Behandlung die Einteilung der Depressionen nach Schweregrad und Verlaufs-kriterien im Vordergrund. So zeigte sich beispielsweise, dass leicht- bis mittelgradige Depressionen erfolgreich durch eine Psychotherapie (kognitive Verhaltenstherapie) oder pflanzliche Psychophar-maka (Johanniskraut) behandelt werden können.

Grenze normal-krankhaft

Gelegentlich depressiv-niedergeschlagen oder traurig zu sein, muss als normale Stimmungsschwankung im Rahmen des gesunden Seelenlebens angesehen werden. Eine derartige Depressivität ist meist situationsbedingt und vorübergehend. Sie gehört zu den „Höhen und Tiefen“ des menschlichen Lebens (mit der Chance, sich durch Krisen weiterzuentwickeln) und bedarf keiner medikamentösen Behandlung. Erst wenn Traurigkeit und niedergeschlagene Stimmung in Inten-sität und/oder Dauer die Bandbreite der Norm verlassen und sich Depressionssymptome mit Krankheitswert entwickeln, liegt eine behandlungsbedürftige Depression vor. Diese Grenze ist nicht immer sicher auszumachen.

! Antidepressiva sollten nur bei diagnostizierten Depressionen eingesetzt werden. Die Behandlung eines depressiven Patienten darf nie auf die alleinige Verordnung von Medikamenten reduziert werden.

Vielen Depressionen – insbesondere der sog. **Alters-depression** – liegen mehrere Entstehungsbedin-gungen zugrunde, deshalb umfasst die Behandlung grundsätzlich verschiedene Methoden (stützende Gespräche, Psychotherapie, Medikamente).

Antidepressive Medikamente spielen eine ent-scheidende Rolle in der Behandlung stärker ausge-prägter Depressionen mit „Vitalsymptomen“ (körperlichen Beschwerden). Bei mittelschweren bis schweren Depressionen („**Melancholie**“, „**endo-gene Depression**“) ist anzunehmen, dass eine Gehirnstoffwechselstörung die Ursache ist. Daher sind bei diesen Kranken die Medikamente fast als Behandlung der Ursache (**kausale Therapie**) anzuse-hen und deshalb die wichtigste therapeutische Maß-nahe überhaupt. Insgesamt können ca. 70 % der an Depression Erkrankten erfolgreich mit antidepressi-ven Medikamenten behandelt werden.

Leider muss festgestellt werden, dass die medi-kamentösen Behandlungsmöglichkeiten oft völlig unzureichend genutzt werden. Nach neueren Unter-suchungen werden nur ca. 10–20 % der depressiv Kranken nach den Regeln der Kunst behandelt, die anderen erhalten entweder gar keine Antidepressiva oder nur Antidepressiva in zu niedriger Dosis oder für zu kurze Zeit.

> Je schwerer das depressive Syndrom ist, desto mehr rückt die medikamentöse Behandlung mit einem Antidepressivum an die erste Stelle.

Vor Beginn der medikamentösen Behandlung muss der Patient über das Ziel und den zeitlichen Ablauf der Therapie informiert werden. Zu klären ist, ob möglicherweise eine **Gegenanzeige** für Antidepressiva vorliegt (► Abschn. 15.5, Nebenwirkungen und Gegenanzeichen).

Entscheidend für die ambulante oder stationäre Durchführung der Behandlung ist u. a. die Frage der **Selbsttötungsgefährdung** des Patienten.

Welches Antidepressivum am zweckmäßigen eingesetzt wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab. In nachfolgender Übersicht sind einige Kriterien für die Auswahl eines Antidepressivums zusammengefasst.

In der Regel sollte nur ein Antidepressivum verordnet werden, in seltenen Fällen können auch zwei Medikamente (morgens ein aktivierendes, abends ein dämpfendes) gleichzeitig eingesetzt werden.

Kriterien zur Auswahl eines Antidepressivums

- Früheres Ansprechen auf das betreffende Medikament
- Akzeptanz durch den Patienten/Präferenz pflanzlicher Medikamente
- Nebenwirkungen/Risikofaktoren des Patienten
- Aktuelles klinisches Bild (Schlafstörung, Unruhe, Zwangssymptomatik etc.)
- Schweregrad der Erkrankung
- Präparatekosten

Bei leichteren Depressionsformen kann zunächst ein Behandlungsversuch mit Johanniskraut erfolgen. Liegen körperliche Risikofaktoren (z. B. Bluthochdruck, Ulkus, Glaukom, Blutgerinnungsstörung, Prostatahypertrophie) vor, sollte ein Antidepressivum mit passendem Nebenwirkungsprofil gewählt werden. Neben Gegenanzeigen (► Abschn. 15.5) müssen auch mögliche Arzneimittelwechselwirkungen bzw. -unverträglichkeiten beachtet werden.

Bei bipolaren Depressionen (Depressionen im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung (manisch-depressive Krankheit)

ist ein Stimmungsstabilisierer indiziert (► Kap. 16), ein Antidepressivum sollte wegen der Gefahr des Umschlagens in eine Manie („Switch“) nur bei schweren Depressionen evtl. zusätzlich eingesetzt werden.

15.4.2 Dosierung

Bei den älteren trizyklischen Antidepressiva liegt die Dosis üblicherweise zwischen 50 und 150 mg pro Tag, die für die Wirkung erforderliche Dosis kann also individuell sehr verschieden sein. Zur Kontrolle des Therapieerfolgs kann deshalb die Bestimmung des Plasmaspiegels sinnvoll sein. Bei den neueren, selektiven Antidepressiva sind die Dosierungsbereiche in der Regel enger, sie bewegen sich z. B. für das Serotonin-selektive Antidepressivum Citalopram zwischen 20 und 40 mg, für Mirtazapin zwischen 15 und 45 mg täglich.

Bei manchen Patienten kann die Resorption der Wirkstoffe vermindert sein, sodass sie nicht bzw. nur ungenügend auf die antidepressiven Medikamente ansprechen. In diesen Fällen kann eine Infusionsbehandlung mit Antidepressiva zum gewünschten Behandlungserfolg führen.

Die Dosierung sollte v. a. bei den trizyklischen Antidepressiva einschleichend erfolgen, bei älteren Patienten reichen oft niedrigere Dosen. Bei Johanniskrautpräparaten ist eine Mindestdosis von 900 mg Extrakt täglich erforderlich. Um die Therapie zu optimieren, kann die Dosis unter Beachtung von Nebenwirkungen individuell angepasst oder gesteigert werden (evtl. unterstützt durch Plasmaspiegelkontrollen).

Die Beurteilung der Wirksamkeit des gewählten Antidepressivums kann erst nach 2–4 Wochen erfolgen.

15.4.3 Wann beginnt die Wirkung?

Im Gegensatz zu Beruhigungsmitteln (Tranquillizern) wirken Antidepressiva nicht sofort, mit einem Einsetzen des antidepressiven Effekts ist erst nach ca. 1–3 Wochen zu rechnen. Diese sog. **Wirkungslatenz** aller bis heute bekannten Antidepressiva ist

immer wieder mit Problemen verbunden. Sind die Patienten hierüber nicht ausreichend informiert, kann ein Abbruch der Behandlung die Folge sein (fehlende Einnahmezuverlässigkeit, mangelnde Compliance).

Bereits in den ersten Tagen ist aber ein positiver Trend zu erwarten, d. h. dass sich einzelne Symptome wie gestörter Schlaf und innere Unruhe bessern. Dies ist ein gutes Zeichen für den Gesamterfolg. Können Arzt, Patient und/oder Angehörige in den ersten 10–14 Tagen keinerlei Besserung beobachten, so ist eine Änderung der Therapie notwendig. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die Selbstwahrnehmung des Betroffenen deutlich hinter der objektiv sichtbaren Besserung herhinken kann, was sich mit der depressionsbedingten Denkverzerrung des Patienten erklären lässt.

Bleibt eine Besserung trotz Dosisanpassung aus, kann ein zweiter medikamentöser Behandlungsversuch mit einem Präparat aus einer anderen Antidepressivagruppe unternommen werden. Parallel zu diesem „Umsetzen“, also Wechsel des Präparats, sollte geprüft werden, ob die Angehörigen stärker in die Therapie einzubeziehen sind bzw. ob wegen familiärer oder beruflicher Konflikte parallel zur Medikation eine psychotherapeutische Behandlung (z. B. in Form einer **kognitiven Verhaltenstherapie**) in die Wege geleitet werden sollte.

- **Werden antriebssteigernde Antidepressiva verordnet, so ist zu beachten, dass vor der stimmungsaufhellenden zuerst eine hemmungslösende Wirkung eintritt. Deshalb sollte in diesen Fällen für etwa 2 Wochen zusätzlich ein Tranquillizer verordnet werden.**

15.4.4 Was folgt auf die Akutbehandlung?

Im Akutstadium einer Depression ist grundsätzlich eine engmaschige ärztliche Betreuung notwendig. Das erste Anzeichen einer Besserung ist in der Regel die Normalisierung des Schlafs; anschließend bessern sich auch evtl. vorhandene körperliche Beschwerden. Bis zur vollen Rückbildung vergeht insbesondere bei schweren Depressionen

eine längere Zeit; nur selten verläuft eine Heilung ohne Auf und Ab bei den Beschwerden. Depressionen erfordern von allen an der Behandlung Beteiligten ein hohes Maß an Geduld.

Etwa 70 % der Patienten sprechen auf eine Behandlung mit Antidepressiva an, sodass von einer guten Behandlungsprognose gesprochen werden kann.

Hat man mit einer zunächst über den Tag verteilten Einnahme die wirksame Dosierung erreicht, kann bei vielen Präparaten stattdessen eine (morgendliche oder abendliche) Einmaldosis gewählt werden, was für den Patienten günstiger ist und somit auch die Einnahmezuverlässigkeit erhöht.

Die Dauer der Behandlung mit Antidepressiva muss individuell festgelegt werden. Es empfiehlt sich, nach Abklingen der Beschwerden und wieder erreichter Belastbarkeit die medikamentöse Therapie noch über 6–12 Monate mit der erreichten Dosierung („Erhaltungsdosis“) weiterzuführen, um einen Rückfall zu verhindern (in diesem Zeitraum besteht ein hohes Rezidivrisiko).

Bei Patienten mit zwei und mehr depressiven Phasen innerhalb von 3–4 Jahren sollte zur Rezidivprophylaxe eine Langzeitbehandlung (ca. 5 Jahre) mit einem Antidepressivum oder mit Lithium durchgeführt werden. Bei völliger Stabilität kann nach ca. 5 Jahren ein Absetzversuch gewagt werden, die Dosisreduktion erfolgt hierbei in kleinen Schritten über Monate.

15.4.5 Begleitmedikation

Wenn trotz der Einnahme sedierend-dämpfend wirkender Antidepressiva Schlafstörungen bestehen, kann kurzfristig zusätzlich ein Schlafmittel eingesetzt werden (► Kap. 19). Bei ausgeprägter Angst oder Unruhe kann die zusätzliche Gabe eines Benzodiazepintranzquilizers oder eines schwachen, sedierend wirkenden Neuroleptikums angezeigt sein. Die genannten Präparate können auch verordnet werden, um die Zeit bis zum Einsetzen der Antidepressivawirkung (Wirkungslatenz) zu überbrücken. Sobald sich die antidepressive Wirkung (2–3 Wochen) eingestellt hat, empfiehlt es sich in den meisten Fällen, die Behandlung allein mit dem Antidepressivum fortzuführen.

15.4.6 „Therapieresistenz“

Bleiben Depressionen trotz Behandlung mit zwei richtig gewählten und richtig dosierten Antidepressiva, die nacheinander über jeweils 3 Wochen eingenommen wurden, unverändert bestehen, sollte die Diagnose durch einen Nervenarzt/Psychiater überprüft werden; oft ist eine klinische Behandlung notwendig. Zum Einsatz kommen u. a. Kombinationstherapien und eine sog. Lithiumaugmentierung.

15.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Gegenanzeichen

15.5.1 Nebenwirkungen

Die Therapie mit Antidepressiva ist mit einer Reihe möglicher Nebenwirkungen verbunden. Wichtig ist dabei, dass es kein einheitliches Nebenwirkungsprofil für die gesamte Gruppe gibt, sondern vielmehr in Abhängigkeit von der eingesetzten Antidepressivaklasse spezifische Nebenwirkungen auftreten können. Generell ist zu berücksichtigen, dass die Beschwerden sowohl durch die Krankheit als auch durch das Arzneimittel bedingt sein können und dass der Patient nicht immer zwischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Krankheitssymptomen unterscheiden kann.

Nebenwirkungen älterer, nichtselektiver (tri-/tetrazyklischer) Antidepressiva sind in □ Tab. 15.3 aufgeführt, die der neueren selektiveren Substanzen in

□ Tab. 15.4.

Bei den älteren („klassischen“) trizyklischen Antidepressiva (TZA) stehen sog. vegetativ-anticholinerge Symptome im Vordergrund. Sie äußern sich u. a. in Mundtrockenheit, Herzklappen, Schwindelgefühl, Sehbeschwerden beim Lesen oder Schwitzen. Teilweise werden sie subjektiv als sehr lästig empfunden, sind aber harmlos. In seltenen Fällen – bei (älteren) Risikopatienten, unter höherer Dosierung – können diese Antidepressiva eine Harnsperrung, einen Darmverschluss oder einen Glaukomanfall hervorrufen (z. B. Patienten mit Glaukom oder Prostataleiden). Je nach Präparat können Müdigkeit oder leichte Unruhe auftreten. Bei älteren Patienten besteht v. a. bei zu schneller Dosissteigerung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von deliranten Syndromen.

Als **kardiovaskuläre Nebenwirkungen** treten Blutdrucksenkung, Tachykardie sowie gelegentlich Überleitungsblockierungen auf. Für die Gruppe der TZA besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel und unerwünschten Effekten wie der Senkung der Krampfschwelle oder kardialen Nebenwirkungen. TZA besitzen eine relativ geringe therapeutische Breite, d. h., dass therapeutische Blutspiegel und toxische Spiegel nahe zusammenliegen. Die **Kontrolle der Plasmaspiegel** ist deshalb unter der Therapie mit TZA dringend zu empfehlen. Vor allem bei Alters- und Risikopatienten sollten vor und unter der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva auch EKG-Kontrollen erfolgen. Häufigster kardiovaskulärer Absetzgrund ist mit ca. 1 % die **orthostatische Hypotension**.

Zur **Behandlung der Nebenwirkungen** haben sich folgende Präparate bewährt:

□ Tab. 15.3 Nebenwirkungen älterer tri- und tetrazyklischer Antidepressiva

Bereich	Symptomatik
Vegetativ/anticholinerg	Mundtrockenheit, Schwitzen, Obstipation, Störungen beim Wasserlassen, Verschwommensehen
Neurologisch	Tremor
Kardiovaskulär	Herzklopfen, Hypotonie, Schwindel, Erregungsleitungsstörungen am Herzen (QT-Zeit-Verlängerung)
Psychisch	Unruhe, Müdigkeit
Endokrin	Gewichtszunahme (bei Langzeiteinnahme)

Tab. 15.4 Nebenwirkungen neuerer Antidepressiva

Substanz	Typische Nebenwirkungen
Serotonin-selektive Antidepressiva (SSRI): Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin)	Übelkeit, Unruhe, sexuelle Störungen wie z. B. Ejakulationsstörungen QT-Zeit-Verlängerungen im EKG (Citalopram, Escitalopram!)
Agomelatin	Kopfschmerzen, Schwindel, selten Erhöhung der Transaminasen-Leberwerte
Bupropion	Schlaflosigkeit, Unruhe, Übelkeit
Duloxetin	Übelkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung
Milnacipran	Übelkeit, Kopfschmerzen, Unruhe, Tachykardie
Mirtazapin	Müdigkeit, Appetitsteigerung
Moclobemid	Unruhe, Schlafstörungen
Reboxetin	Unruhe, Harnverhalt
Tianeptin	Übelkeit, Müdigkeit, Tachykardie
Trazodon	Müdigkeit, sexuelle Stimulation
Venlafaxin	Übelkeit, Nervosität, Blutdruckanstieg

- Bei (leicht) gesenktem Blutdruck kann Etilefrin (Effortil) verordnet werden,
- der gelegentliche und für manche Patienten lästige Händetremor (Händezittern) lässt sich durch die Gabe eines niedrig dosierten Betablockers (z. B. Propranolol) oft günstig beeinflussen,
- gegen die oftmals lästige Mundtrockenheit helfen einfache Maßnahmen wie Bonbonlutschchen oder Kaugummikauen, evtl. auch künstlicher Speichel (Glandsane).

Grundsätzlich nehmen Häufigkeit und Stärke der Nebenwirkungen mit der Höhe der Dosierung zu. Nur durch sehr hohe Dosen kann es bei Risikopatienten zu so schwerwiegenden Nebenwirkungen wie **Verwirrtheitzuständen** und **Krampfanfällen** kommen.

Trizyklische Antidepressiva zählen zu den relativ toxischen Substanzen. Überdosierungen sind dringend zu vermeiden. Wegen der potenziellen Kardiotoxizität dieser Klasse sollten TZA nicht bei Patienten mit kardialer Vorschädigung oder in Kombination mit anderen

Arzneimitteln, die gleichfalls zu EKG-Veränderungen (QT-Zeit!) führen können, zum Einsatz kommen.

Bei den neueren, selektiven Antidepressiva stehen als Nebenwirkungen Magen-Darm-Beschwerden mit Übelkeit (typisch für Serotonin-selektive Antidepressiva) im Vordergrund, bei manchen Präparaten auch leichte Unruhe und Schlafstörungen.

Gewichtszunahme unter Psychopharmaka ist in der Praxis ein wichtiges Thema mit deutlicher Relevanz für die Compliance. Auch bei einigen Antidepressiva wie TZA oder Mirtazapin sind entsprechende Effekte bekannt, die allerdings bei weitem nicht an die Gewichtsveränderungen unter einigen Antipsychotika heranreichen. In ▶ Abschn. 8.4, ▶ Tab. 8.1 werden Auswirkungen von Antidepressiva auf das Gewicht im Vergleich zu anderen Psychopharmaka dargestellt.

Nebenwirkungen treten überwiegend **in den ersten Behandlungstagen** auf (deshalb oft auch einschleichende Dosierung) und klingen im Laufe der Therapie ab. Wenn die Nebenwirkungen erheblich sind, stellt sich die Frage, ob überhaupt eine Behandlung mit einem Antidepressivum angezeigt ist. Bei mittelschweren bis schweren

Depressionen gibt es selbst bei sehr hohen Dosen selten Verträglichkeitsprobleme.

Nebenwirkungen von Antidepressiva zeigen sich **altersbezogen** mit unterschiedlichem Profil. So überwiegen

- bei jüngeren Patienten: Gewichtszunahme, sexuelle Dysfunktion, Sedierung und Magen-Darm-Störungen;
- bei älteren Patienten: Stürze, Verstopfung, Herz-Kreislauf-Störungen, Hyponatriämie und Blutungsrisiko.

Zu Beginn einer Behandlung mit Antidepressiva sollte man kein Kraftfahrzeug führen. Das **Reaktionsvermögen** kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch – v. a. im Zusammenwirken mit Alkohol – beeinträchtigt sein. Dies gilt insbesondere für die älteren, trizyklischen Antidepressiva und solche mit dämpfender Wirkung. Neuere Antidepressiva mit serotonergem Wirkungsprofil zeichnen sich dadurch aus, dass sie psychomotorische Funktionen in der Regel nicht beeinträchtigen. Sie weisen außerdem eine deutlich geringere Toxizität auf und sind damit sicherer in Bezug auf Überdosierung/Suizidalität.

Bei Einnahme des MAO-Hemmers Tranylcypromin (Jatrosom) ist die Einhaltung einer Diät erforderlich.

☞ In der Regel gibt es bei Auftreten spezifischer Nebenwirkungen unter einem Antidepressivum wie z. B. Gewichtszunahme, Übelkeit oder sexuelle Störungen geeignete alternative Substanzen, die im Bezug auf das Auftreten der jeweiligen Nebenwirkung ein geringeres Risiko darstellen.

15.5.2 Gegenanzeigen

Antidepressiva dürfen bei akuten Alkohol- und Medikamentenvergiftungen, akuter Manie, Delirien und akutem Harnverhalt nicht angewendet werden.

Trizyklische Antidepressiva sind außerdem bei einem unbehandelten Engwinkelglaukom, Darmverschluss, Prostatavergrößerung, Erregungsleitungsstörungen des Herzens und nach einem frischen Herzinfarkt kontraindiziert.

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer dürfen nicht zusammen mit MAO-Hemmern, L-Tryptophan und anderen Substanzen mit ausgeprägtem serotonergen Wirkprofil verordnet werden (s. □ Tab 16.5).

Soll die Therapie von MAO-Hemmern auf Serotonin-selektive Antidepressiva umgestellt werden und umgekehrt, sind gewisse Sicherheitsabstände einzuhalten.

15.6 Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen

Bei der Kombination von Antidepressiva mit anderen Arzneimitteln können sowohl pharmakodynamische als auch pharmakokinetische Interaktionen auftreten. Wichtige pharmakodynamische Wechselwirkungen sind bei den TZA die verstärkten anticholinergen Effekte, die bei der gemeinsamen Gabe mit anderen Substanzen, die gleichfalls anticholinerg wirken (► Abschn. 14.3, ► Tab. 14.2), auftreten können. Ein erhöhtes Risiko für kardiale Effekte (QT-Zeit-Verlängerung) besteht sowohl für TZA als auch für die SSRI Citalopram und (geringer) für Escitalopram.

Eine besonders wichtige Interaktion bei Antidepressiva betrifft die möglichen verstärkten serotonergen Effekte mit Gefahr eines zentralen Serotonin-syndroms bei Kombination von Antidepressiva mit serotonergem Wirkungsschwerpunkt bzw. anderen Arzneimitteln mit serotonergen Nebenwirkungen. Ein zentrales Serotonin-syndrom kann schwerste klinische Symptome auslösen und ohne Intervention letal sein. □ Tab. 15.5 zeigt Substanzen mit deutlich serotonergem Wirkprofil. Für MAO-Hemmer sind Kombinationen mit den dort genannten Arzneimitteln grundsätzlich kontraindiziert.

Kombinationen von SSRI/SNRI mit Triptanen sind in der Praxis durchaus nicht selten; ca. 20 % der Migränepatienten erhalten neben Triptanen auch Antidepressiva. In diesen Fällen ist eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung zu treffen. 2006 und 2009 gab es Warnungen der US-amerikanischen FDA über die Möglichkeit lebensbedrohlicher Serotonin-syndrome bei kombiniertem Gebrauch von Triptanen und SSRI/SNRI. Dem stehen einige klinische Studien gegenüber, die die Sicherheit bei

15.7 · Einzelpräparate

■ Tab. 15.5 Arzneimittel mit serotonergem Wirkprofil (Auswahl)

Wirkung auf Serotonin	Substanzen
Hemmung der Wiederaufnahme in die präsynaptischen Speicher	SSRI (z. B. Fluoxetin, Citalopram, Sertralin), SNRI (z. B. Venlafaxin, Duloxetin), Clomipramin, Methadon, Pethidin, Tramadol, Dextrometorphan
Verstärkte Bildung	L-Tryptophan
Hemmung des Abbaus	MAO-Hemmer (Tranylcypromin, Moclobemid, Selegilin, Rasagilin), Linezolid
Direkte Agonisten an Serotoninrezeptoren	Triptane/Migränemittel (z. B. Sumatriptan, Frovatriptan, Rizatriptan), Buspiron
Verstärkte Freisetzung	Mirtazapin, Amphetamine, Kokain

der gleichzeitigen Einnahme belegen. Nach heutigem Kenntnisstand ist die Kombination nicht kontraindiziert.

Eine weitere sehr praxisrelevante Interaktion ist die potenziell verstärkte Blutungsneigung nach SSRI/SNRI-Gabe in Kombination mit thrombozytenaggregationshemmenden Substanzen wie ASS oder NSAR. Größere Untersuchungen in letzter Zeit zeigten, dass insbesondere in Kombination mit NSAR (u. a. Ibuprofen, Diclofenac) das Blutungsrisiko deutlich steigt.

Johanniskraut Ein wichtiger Interaktionshinweis gilt dem pflanzlichen Antidepressivum Johanniskraut. Dieses kann die Wirkung einer Reihe anderer Arzneimittel deutlich abschwächen, indem es deren Abbau im Körper beschleunigt. Johanniskrautpräparate sollten nach heutigem Wissensstand nicht zusammen mit folgenden Medikamenten angewendet werden:

- Ciclosporin und anderen Medikamenten, die nach Organtransplantationen genommen werden müssen,
- bestimmten Medikamenten, die bei HIV(AIDS)-Infektionen gegeben werden,
- gerinnungshemmenden Mitteln vom Typ Phenprocoumon (z. B. Marcumar),
- oralen Kontrazeptiva (Antibabypille).
- Vorsicht auch bei Anwendung der „Pille danach“. Nach neueren Untersuchungen schwächt Johanniskraut deren Wirkung

deutlich ab. So ist bei Levonorgestrel (Pidana) eine deutliche Dosiserhöhung notwendig, um eine sichere Wirkung zu gewährleisten. Ulipristol (Ellaone) soll bei Johanniskraut-Einnahme überhaupt nicht zum Einsatz kommen.

Eine Übersicht über die wichtigsten Wechselwirkungen von Antidepressiva gibt ■ Tab. 15.6.

15.7 Einzelpräparate

Nachfolgend sind die Substanznamen der in Deutschland zugelassenen Antidepressiva in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet. Die angegebenen Dosierungen sind Tagesdosen.

Agomelatin	
Handelsnamen:	Valdoxan
Kurzbeschreibung:	Neues Antidepressivum mit innovativem Wirkmechanismus im melatonergen System
Dosierung:	25–50 mg; Einnahme unmittelbar vor dem Zubettgehen
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Kopfschmerzen Erhöhung der Leberwerte (Transaminasen)

Tab. 15.6 Wichtige Wechselwirkungen von Antidepressiva mit anderen Medikamenten (Auswahl)

Antidepressivagruppe	Wechselwirkung mit	Mögliche Folge
Trizyklische Antidepressiva (TZA)	Anticholinergika/Antihistaminika (Allergie-mittel)	Anticholinerge Wirkungen und Nebenwir-kungen verstärkt (Vorsicht bei Engwinkel-glaukom, Darm- Blasenatonie, Delir)
	MAO-Hemmer	Blutdruckschwankungen, Fieber, Erre-gungszustände, Tremor, Übelkeit und Er-brechen. (Cave: kein Clomipramin!)
	Fluoxetin, Paroxetin, Bupropion, Duloxetin	Erhöhter Blutspiegel des TZA
	Substanzen, die EKG-Veränderungen bewir-ken können (z. B. Antiarrhythmika, Antibio-tika vom Makrolid-Typ (z. B. Clarithromycin), Mittel gegen Pilzerkrankungen wie z. B. Itra-conazol; Ziprasidon, Thioridazin, Sertindol, Citalopram)	EKG-Veränderungen, Herzrhythmusstö-rungen
Neuere selektive Antidepressiva (Bupropion, Duloxetin, Milnacipran, Mirtazapin, SSRI, Venlafaxin)	Analgetika, zentrale (Tramadol, Dextromet-horphan, Pethidin)	Verstärkte serotonerge Effekte; Vorsicht bei SSRI und SNRI Mirtazapin, Bupropion, Agomelatin sind in der Regel unproblematisch
	Antidepressiva, trizyklische	Erhöhter Blutspiegel des trizyklischen Antidepressivums (Kombination mit Duloxetin, Fluoxetin, Paroxetin und Bupropion meiden!)
	Antikoagulanzien (Blutverdünnungsmittel)	Blutungsgefahr; Interaktion bei SSRI und SNRI relevant Agomelatin, Bupropion und Mirtazapin unproblematisch
	Antipsychotika	Erhöhter Blutspiegel des Neuroleptiks (Kombination von Fluvoxamin mit Cloza-pin meiden)
	ASS/NSAR wie z. B. Diclofenac, Ibuprofen	Verminderte Thrombozytenaggregation, verstärkte Blutungsneigung; Interaktion bei SSRI/SNRI relevant Alternativ Mirtazapin, Bupropion oder Agomelatin einsetzen
	Clomipramin	Kombination mit SSRI bzw. SNRI verboten!
	MAO-Hemmer	Kombination generell verboten! Karenz-zeiten beachten!
	Migränemittel vom Triptantyp	Gegenseitige Wirkungs- und Nebenwir-kungsverstärkung; Vorsicht bei SSRI, SNRI
	Substanzen, die EKG-Veränderungen bewir-ken können (z. B. Antiarrhythmika, Antibio-tika vom Makrolid-Typ (z. B. Clarithromycin), Mittel gegen Pilzerkrankungen wie z. B. Itra-conazol; Ziprasidon, Thioridazin, Sertindol, Citalopram)	EKG-Veränderungen, Herzrhythmusstö-rungen Vorsicht bei Citalopram, Escitalopram Alternativ Sertralil, Agomelatin, Duloxetin einsetzen

15.7 · Einzelpräparate

Amitriptylin	
Handelsnamen:	Saroten, Amineurin, Syneudon u. a.
Kurzbeschreibung:	Trizyklisches Standard-Antidepressivum mit angstlösend-dämpfender und schlafanstoßender Wirkung
Dosierung:	50–225 mg; abendlicher Schwerpunkt
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel, Hypotonie, Obstipation

Clomipramin	
Handelsnamen:	Anafranil u. a.
Kurzbeschreibung:	Trizyklisches Standard-Antidepressivum mit leicht antriebssteigernder Wirkung; beim Wirkmechanismus überwiegt die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung
Dosierung:	50–225 mg; morgendlicher Dosisschwerpunkt
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	► Amitriptylin, zusätzlich Unruhe, Schwitzen

Amitriptylinoxid	
Handelsnamen:	Amioxid
Kurzbeschreibung:	Sog. Prodrug (= Substanz wird im Körper zu Amitriptylin umgewandelt). Eigentlicher Wirkstoff ist Amitriptylin
Dosierung:	60–150 mg; abendlicher Schwerpunkt
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	► Amitriptylin

Doxepin	
Handelsnamen:	Aponal, Doneurin, Mareen u. a.
Kurzbeschreibung:	Trizyklisches Antidepressivum mit deutlich sedierenden Eigenschaften
Dosierung:	50–300 mg; abendlicher Schwerpunkt
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	► Amitriptylin

Bupropion	
Handelsnamen:	Elontril, Zyban u. a.
Kurzbeschreibung:	Noradrenalin-Dopaminselktives Antidepressivum; wird auch zur Raucherentwöhnung eingesetzt
Dosierung:	150–300 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schlaflosigkeit, Unruhe, Übelkeit Krampfanfälle

Duloxetin	
Handelsnamen:	Cymbalta u. a.
Kurzbeschreibung:	Duales Antidepressivum; auch zur Schmerztherapie
Dosierung:	30–120 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Übelkeit, Durchfall, Schlafstörung, sexuelle Funktionsstörungen

Citalopram	
Handelsnamen:	Cipramil u. a.
Kurzbeschreibung:	Standard-SSRI (selektiver Hemmstoff der Serotonin-Wiederaufnahme)
Dosierung:	20–40 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Übelkeit, Durchfall, Unruhe, sexuelle Funktionsstörungen, QT-Zeit-Verlängerung

Escitalopram	
Handelsnamen:	Cipralex u. a.
Kurzbeschreibung:	S-Enantiomer des Citalopram; selektiver Hemmstoff der Serotonin-Wiederaufnahme
Dosierung:	10–20 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	► Citalopram

Fluoxetin		Maprotilin	
Handelsnamen:	Fluoxetin Hexal u. a.	Handelsnamen:	Ludiomil u. a.
Kurzbeschreibung:	SSRI mit langer Halbwertszeit (Metabolit: 7 Tage)	Kurzbeschreibung:	Chemisch verändertes (sog. tetrazyklisches) trizyklisches Antidepressivum mit sedierendem Wirkprofil
Dosierung:	20–60 mg	Dosierung:	50–225 mg; abendlicher Schwerpunkt
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Übelkeit, Durchfall, Unruhe, sexuelle Funktionsstörungen, Gewichtsabnahme, Hyponatriämie (zu niedriger Natriumspiegel im Blut), Angstzustände	Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	► Amitriptylin Gewichtszunahme, erhöhtes Risiko zerebraler Krampfanfälle
Fluvoxamin		Mianserin	
Handelsnamen:	Fevarin u. a.	Handelsnamen:	Mianserin neuraxpharm u.a.
Kurzbeschreibung:	SSRI	Kurzbeschreibung:	Deutlich sedierendes tetrazyklisches Antidepressivum; abweichender Wirkmechanismus im Vergleich zu trizyklischen Substanzen (Rezeptorblockade)
Dosierung:	50–300 mg	Dosierung:	30–90 mg; abendliche Einmalgabe möglich
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Übelkeit, Durchfall, sexuelle Funktionsstörungen, Schlafstörungen	Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Gewichtszunahme, in seltenen Fällen Schädigung des weißen Blutbildes (deshalb strenge Einhaltung der vorgeschriebenen Blutbildkontrollen notwendig)
Imipramin		Milnacipran	
Handelsnamen:	Imipramin neuraxpharm u.a.	Handelsnamen:	Milnaneurax
Kurzbeschreibung:	Trizyklisches Antidepressivum, erstes modernes Antidepressivum (1957)	Kurzbeschreibung:	Duales Antidepressivum ohne wesentliche Metabolisierung über Cytochrom P450
Dosierung:	50–300 mg	Dosierung:	25–100 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	► Amitriptylin	Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Übelkeit, Schwindel, Nervosität Tachykardie
Johanniskraut/Hypericum			
Handelsnamen:	Jarsin, Laif u. a.		
Kurzbeschreibung:	Pflanzliches Antidepressivum für leichte bis (verschreibungspflichtig) mittelschwere Depressionen		
Dosierung:	Mindestens 900 mg Trockenextrakt		
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Selten Magen-Darm-Beschwerden; wegen möglicher Fotosensibilisierung sollte intensive UV-Bestrahlung vermieden werden		

15.7 · Einzelpräparate

Mirtazapin	
Handelsnamen:	Remergil u. a.
Kurzbeschreibung:	Substanz aus der Gruppe der NaSSA (noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva); deutlich sedierendes Wirkprofil
Dosierung:	15–45 mg; abendlicher Schwerpunkt
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Gewichtszunahme, Schwindel, Kopfschmerzen (keine nennenswerten anticholinergen, kardialen und sexuellen Nebenwirkungen)

Reboxetin	
Handelsnamen:	Edronax, Solved
Kurzbeschreibung:	Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; deutlich aktivierend; Substanz erhielt negative Nutzenbewertung und kann nicht zu Lasten der GKV-Kassen verschrieben werden
Dosierung:	4–12 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schlaflosigkeit, Unruhe, Mundtrockenheit, Verstopfung, Miktionsschmerzen bei Männern

Moclobemid	
Handelsnamen:	Aurorix u. a.
Kurzbeschreibung:	Reversibler und selektiver Hemmstoff der Monoaminoxydase (RIMA); keine Diät erforderlich
Dosierung:	300–600 mg (nicht nach 16 Uhr)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Unruhe, Schlafstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen (keine nennenswerten anticholinergen, kardialen und sexuellen Nebenwirkungen)

Sertraline	
Handelsnamen:	Zoloft u. a.
Kurzbeschreibung:	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Dosierung:	50–200 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Übelkeit, Unruhe, Schlafstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, verminderter Appetit

Paroxetin	
Handelsnamen:	Paroxat u. a.
Kurzbeschreibung:	Antidepressivum aus der Klasse der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Dosierung:	10–50 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Übelkeit, Unruhe, Schlafstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, verminderter Appetit, Hyponatriämie

Sulpirid	
Handelsnamen:	Dogmatil, Meresa u. a.
Kurzbeschreibung:	Atypisches Antidepressivum, in niedriger Dosierung antriebssteigernd und leicht antidepressiv wirksam; in höherer Dosierung antipsychotisch wirksam
Dosierung:	50–300 mg (antidepressive Indikation); Hauptdosis morgens, nicht nach 16 Uhr
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Unruhe, Bewegungsstörungen (EPMS), Herzfrequenzsteigerungen, Milchfluss, Zyklusstörungen

Tianeptin		Trimipramin	
Handelsnamen:	Tianeurax	Handelsnamen:	Stangyl u. a.
Kurzbeschreibung:	Atypisches trizyklisches Antidepressivum	Kurzbeschreibung:	Atypisches trizyklisches Antidepressivum; deutlich sedierend; wird gerne als Schlafmittel eingesetzt
Dosierung:	25–37,5 mg	Dosierung:	100–400 mg; abendliche Hauptdosis
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schläfrigkeit, Übelkeit, Verstopfung Tachykardie	Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	► Amitriptylin
Tranylcypromin			
Handelsnamen:	Jatrosom	Handelsnamen:	Trevilor u. a.
Kurzbeschreibung:	Monoaminoxidasehemmer; deutlich aktivierend; diätpflichtig; Kombination mit Serotonin-selektiven Substanzen streng kontraindiziert	Kurzbeschreibung:	Duales Antidepressivum, wirkt in niedriger Dosierung v. a. als SSRI, bei höheren Dosen auch als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
Dosierung:	10–60 mg; Hauptdosis morgens, nicht nach 16 Uhr	Dosierung:	75–max. 375 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schlafstörungen, Unruhe, Hypotonie	Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Übelkeit, Schwindel, Unruhe, Blutdruckanstieg (v. a. bei höheren Dosierungen)
Trazodon			
Handelsnamen:	Trazodon neuraxpharm u.a.	Handelsnamen:	Trevilor u. a.
Kurzbeschreibung:	Atypisches Antidepressivum mit angstlösend-sedierendem Wirkprofil	Kurzbeschreibung:	Duales Antidepressivum, wirkt in niedriger Dosierung v. a. als SSRI, bei höheren Dosen auch als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
Dosierung:	150–600 mg	Dosierung:	75–max. 375 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall Priapismus, EKG-Veränderungen	Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Übelkeit, Schwindel, Unruhe, Blutdruckanstieg (v. a. bei höheren Dosierungen)

Stimmungsstabilisierer

- 16.1 Einteilung – 104
- 16.2 Präparateübersicht – 105
- 16.3 Pharmakologische Wirkung – 105
- 16.4 Grundzüge der Behandlung – 106
- 16.5 Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen – 109
- 16.6 Gegenanzeigen – 111
- 16.7 Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen – 112
- 16.8 Einzelpräparate – 113

16.1 Einteilung

Der Begriff „Stimmungsstabilisierer“ wird in Anlehnung an das englische „mood stabilizer“ für eine Gruppe von Psychopharmaka verwendet, die man früher als Phasenprophylaktika oder Rezidivprophylaktika bezeichnete. Es ist keine klar umrissene Gruppe; vielmehr werden heute neben den klassischen „Stimmungsstabilisierern“ (Lithium sowie verschiedene Antikonvulsiva) auch Substanzen aus der Gruppe der Antipsychotika eingesetzt.

Gemeinsam ist diesen Substanzen, dass sie zur Stabilisierung depressiver und/oder manischer Stimmungsschwankungen dienen; sie weisen antidepressive und antimanische Akut- und vorbeugende (rezidivprophylaktische) Wirkungen auf und sind deshalb Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen (frühere Bezeichnung: manisch-depressive Erkrankung).

Zur Behandlung bipolarer Störungen kommen folgende Psychopharmaka zum Einsatz:

- Lithium,
- Antiepileptika (Carbamazepin, Lamotrigin, Valproat),
- Antipsychotika der 2. Generation (SGA).

16.1.1 Lithium

Lithium ist ein metallisches Element, das im Jahre 1818 entdeckt wurde. Der Name ist von dem griechischen Wort Lithos (Stein) abgeleitet, weil es in einem Mineral gefunden wurde. Lithium wird aus lithiumhaltigem Gestein gewonnen, das in der Natur weit verbreitet vorkommt; als Medikament werden nur Lithiumsalze verwendet. Im Jahre 1949 wurde die Wirksamkeit von Lithiumsalzen bei der Behandlung manischer Erregungszustände entdeckt. In den 1960er-Jahren veröffentlichte Ergebnisse zeigten eine eindeutige vorbeugende Wirkung von Lithium bei bipolaren affektiven Psychosen (manisch-depressive Erkrankung). Lithium ist bis heute auch das einzige Medikament, für das eine suizidvorbeugende Wirkung belegt ist.

16.1.2 Antiepileptika

■ Carbamazepin

Carbamazepin kam 1964 als Antiepileptikum in den Handel und zählt seither zu den Standardsubstanzen in der Behandlung von Epilepsien. Wegen seiner Wirkungen auf die Psyche wurden gezielte Untersuchungen bei affektiven Störungen durchgeführt, und nach positiven Ergebnissen erfolgte die Zulassung zur vorbeugenden Behandlung manisch-depressiver Erkrankungen. Carbamazepin wird heute bei den psychiatrischen Indikationen nur noch als Reservemedikament eingesetzt.

■ Lamotrigin

Lamotrigin ist ebenfalls ein Antikonvulsivum und zeigte in kontrollierten Studien gute Wirkeffekte bei der Rückfallverhütung von Depressionen im Rahmen bipolarer affektiver Störungen; es besitzt die Zulassung für diese Indikation.

■ Valproinsäure

Valproinsäure ist als Antiepileptikum zur Behandlung generalisierter und fokaler Anfälle im Handel. Auf psychiatrischem Gebiet wird Valproat zur Akutbehandlung der Manie und zur Rückfallverhütung bipolarer Störungen eingesetzt. Valproat wird heute bei den psychiatrischen Indikationen nur noch als Reservemedikament eingesetzt; in erster Linie nur dann, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

Die Einsatzmöglichkeiten von Lithium und den genannten Antiepileptika sind unterschiedlich. Während Lithium uneingeschränkt sowohl zur Akuttherapie als auch zur Rezidivprophylaxe verwendet werden kann, gibt es bei den Antiepileptika Einschränkungen (☞ Tab. 16.1).

16.1.3 Antipsychotika der 2. Generation (SGA)

Antipsychotika der 2. Generation (SGA) werden zunehmend sowohl in der Therapie akuter Manien als auch zur Rezidivprophylaxe bipolarer affektiver Störungen eingesetzt. Der Zulassungsstatus der einzelnen Substanzen ist unterschiedlich, die meisten sind

■ **Tab. 16.1** Zulassungsstatus von Lithium, Antiepileptika und Antipsychotika der 2. Generation bei bipolaren Störungen

Wirkstoff	Akuttherapie	Rezidivprophylaxe
Aripiprazol	Ja, mäßige bis schwere manische Episoden	Ja, nur überwiegend manische Episoden
Asenapin	Ja, mäßige bis schwere manische Episoden	Nein
Carbamazepin	Nein	Ja, nur bei Versagen von Lithium oder bei Kl von Lithium
Lamotrigin	Nein	Ja, nur überwiegend depressive Episoden
Lithium	Ja	Ja
Olanzapin	Ja, mäßige bis schwere manische Episoden	Ja, nur manische Episoden
Quetiapin	Ja, mäßige bis schwere manische Episoden und schwere depressive Episoden	Ja, manische und depressive Episoden
Risperidon	Ja, mäßige bis schwere manische Episoden	Nein
Valproinsäure (nur die retardierten Formen sind zugelassen)	Ja, nur bei Kl von Lithium oder wenn Li nicht vertragen wird	Ja, nur bei Kl von Lithium oder wenn Li nicht vertragen wird
Ziprasidon	Ja, manische und gemischte Episoden bis mäßigen Schweregrad	Nein

für die antimanische Akuttherapie zugelassen. Für die Rezidivprophylaxe beschränkt sich die Auswahl auf nur wenige Substanzen (■ **Tab. 16.1**). Zur Behandlung der bipolaren Depression ist Quetiapin zugelassen.

16.2 Präparateübersicht

■ **Tab. 16.2** gibt einen Überblick über die Stimmungsstabilisierer (Lithium sowie Antikonvulsiva). Die Einzelsubstanzen aus der Gruppe der Antipsychotika sind ▶ **Tab. 17.1** aufgeführt.

16.3 Pharmakologische Wirkung

16.3.1 Lithium

Lithium bleibt von seiner Aufnahme in den Körper bis zur Ausscheidung unverändert, es findet also

keine Verstoffwechslung mit Bildung anderer Verbindungen statt. Der Wirkmechanismus von Lithium ist bislang nicht endgültig geklärt. Die Substanz ruft eine Vielzahl biochemischer Effekte hervor: So wurden u. a. eine Serotonin-agonistische Wirkung, eine Abnahme der intrazellulären Kalziumfreisetzung sowie eine Beeinflussung des Phosphoinositolsystems beschrieben. Wichtig scheinen auch die Effekte von Lithium auf den Signaltransfer über das Enzym Adenylatzyklase zu sein. Dessen Inhibition soll für einige periphere Nebenwirkungen von Lithium verantwortlich sein, wie die Wirkung auf TSH an der Schilddrüse oder die unerwünschten Wirkungen an der Niere, wo es zu einer verminderter Wirkung des antidiuretischen Hormons (Vasopressin) und damit zu Effekten wie Polyurie oder Diabetes insipidus kommen kann.

Der biologisch wirksame Bestandteil von Lithiumsalzen ist das Lithiumion, das physiologisch nur in geringen Konzentrationen im menschlichen

Tab. 16.2 Übersicht Stimmungsstabilisierer

Freiname	Handelsname	Substanzklasse	Dosierung ^a	Plasmaspiegel
(INN)	(Beispiel)		(mg/Tag)	
Carbamazepin	Tegretal	Antikonvulsivum, Dibenzozepin-Derivat	200–900	6–12 µg/ml
Lamotrigin	Lamictal	Antikonvulsivum	100–400 unbedingt einschließlich dosieren	
Lithium	Quilonum ret.	Antimanikum, Stimmungsstabilisierer	Dosiert wird ausschließlich nach Plasmaspiegel	0,5–0,8 mmol/l (Rezidivprophylaxe) 0,8–1,2 mmol/l (Akuttherapie Manie)
Valproat	Orfirl	Antikonvulsivum	500–2500	50–100 µg/ml

^a Die angegebenen Dosierungen beziehen sich auf die Anwendung als Stimmungsstabilisierer

Organismus vorkommt. Gut wasserlösliche Lithiumsalze werden schnell und nahezu vollständig resorbiert, bei nierengesunden Menschen wird nach 4–7 Tagen ein Steady state erreicht. Die Ausscheidung erfolgt nahezu ausschließlich über die Nieren.

1 **Lithium besitzt nur eine geringe therapeutische Breite. Therapeutische und toxische Spiegel liegen eng zusammen. Die notwendige exakte Dosierung wird anhand der Bestimmung der Blutspiegel überprüft.**

Bei der Therapie mit Lithium ist es ohne klinische Relevanz, welches Lithiumsalz eingesetzt wird. Entscheidend ist allein der Lithiumgehalt (mmol) pro Tablette. Bei einer Präparateumstellung innerhalb der Lithiummedikamente ist der Lithiumgehalt genauestens zu beachten.

16.3.2 Antiepileptika

Für die therapeutische Wirkung der Antikonvulsiva Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat werden verschiedene neuronale Wirkmechanismen diskutiert, so etwa die Blockierung spannungsabhängiger Natrium-, Kalzium- und Kaliumkanäle,

antagonistische Wirkungen an Glutamatrezeptoren und eine Steigerung der GABA-Aktivität.

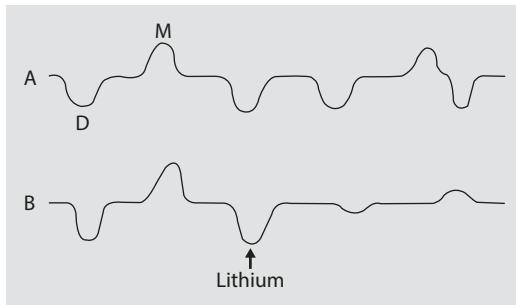
16.4 Grundzüge der Behandlung

16.4.1 Lithium

Lithiumsalze werden prophylaktisch, also vorbeugend bei den genannten Erkrankungen eingesetzt, im Fall einer Manie auch therapeutisch. Hier besteht der Nachteil, dass die Lithiumwirkung nur langsam einsetzt, deshalb muss eine akute Manie anfangs fast immer zusätzlich mit einem Antipsychotikum behandelt werden (**Abb. 16.1**).

Welche Dosierung für den therapeutischen Effekt notwendig ist, lässt sich anhand der **Lithiumkonzentration im Blut (Blutspiegel)** überprüfen. Um möglichst ausgeglichene Blutspiegel zu erreichen, werden heute bevorzugt Retardpräparate (Tabletten mit allmählicher Freisetzung der Wirksubstanz) verordnet.

In etwa 70–80 % der Fälle hat die Behandlung mit Lithium Erfolg. Es gelingt zwar nicht immer, Rückfälle völlig zu verhüten, doch man kann schon von einem Behandlungserfolg sprechen, wenn die Intervalle zwischen den Krankheitsphasen länger



■ Abb. 16.1 Wirkung einer Lithiumprophylaxe bei bipolarer affektiver Störung (manisch-depressiver Krankheit). A) vor Lithiumbehandlung, B) unter Lithium; D depressive Phase, M manische Phase

werden (die Krankheit somit seltener auftritt) oder die Krankheit nur noch in schwächerer, milderer Form wiederkehrt (Abb. 16.1). Da die vorbeugende Wirkung von Lithium erst nach Wochen oder bis zu 6 Monaten einsetzt, empfiehlt es sich, beim Vorliegen einer der oben genannten Erkrankungen möglichst frühzeitig mit der Behandlung zu beginnen.

Allerdings ist in jedem Einzelfall zwischen möglichem Nutzen und Risiko der Behandlung abzuwegen. Zur Beurteilung werden der bisherige Krankheitsverlauf (Häufigkeit und Schwere der Krankheitsphasen), die Wahrscheinlichkeit, mit der erneute Krankheitsphasen zu erwarten sind (mit dem Alter werden sie meistens häufiger!) sowie körperliche Risikofaktoren herangezogen.

Mit einer Lithiumbehandlung kann entweder im Intervall, also zwischen den Krankheitsphasen, oder während einer Krankheitsphase begonnen werden. Folgende **Voruntersuchungen** sind notwendig:

- körperliche Untersuchung (einschließlich Gewicht),
- Blutdruck,
- Blutbild,
- EKG,
- Bestimmung der Nieren- und Schilddrüsenwerte im Blut,
- Messung des Halsumfangs.

Eine eingehende Information ist erforderlich, da Motivation und Mitarbeit des Patienten gerade bei einer vorbeugenden Langzeitbehandlung von entscheidender Bedeutung sind.

Dosierung

Lithium wird „einschleichend“ dosiert, mit abendlichem Schwerpunkt (so werden mögliche Nebenwirkungen „verschlafen“). Nach 7 Tagen wird der Lithiumblutspiegel erstmals bestimmt. Dabei ist darauf zu achten, dass die Blutabnahme ungefähr 12 h nach Einnahme der letzten Lithiumtablette erfolgt (die Patienten müssen nicht nüchtern sein). Die Dosis wird so angepasst, dass sich im Blut eine Lithiumkonzentration von 0,5–0,8 mmol/l einstellt (eine Verdopplung der Dosis bewirkt eine Verdopplung der Lithiumkonzentration). Dieser Blutspiegel von 0,5–0,8 mmol/l gilt für die Prophylaxe; wenn Lithium therapeutisch, also zur Behandlung einer Manie, eingesetzt wird, sind höhere Blutspiegel (0,8–1,2 mmol/l) erforderlich. Die Dosierung muss individuell erfolgen und kann daher von Patient zu Patient verschieden sein. In der Regel genügen zur Erhaltungstherapie 2×1 Retardtbl. oder 2×2 Tbl. Nach 14, 21 und 28 Tagen wird die Lithiumkonzentration im Blut erneut bestimmt. Später reicht es, den Lithiumblutspiegel alle 6–12 Wochen zu kontrollieren. Angepasst an den Zustand des Patienten, wird die Dosis beim Auftreten lästiger Begleitwirkungen verringert bzw. bei ungenügender Wirksamkeit erhöht.

Kontrollen

Üblicherweise bekommt der Patient als Kooperationshilfe eine Kontrollkarte ausgehändigt, den sog. Lithiumausweis oder Lithiumpass (Abb. 16.2). Während der Lithiumbehandlung sollten neben der zwingend notwendigen Blutspiegelkontrolle in regelmäßigen Abständen der Halsumfang gemessen, die Nieren- und Schilddrüsenwerte bestimmt, der Blutdruck kontrolliert sowie unter Umständen ein EKG und ein EEG abgeleitet werden. Zusätzliche Kontrollen des Blutspiegels sind notwendig bei körperlichen Erkrankungen (z. B. Grippe), nach Salz- und Flüssigkeitsverlusten (starkes Schwitzen), bei einer Diät/Abmagerungskur sowie nach Beginn einer Behandlung mit Diuretika (harnreibendes Mittel).

Die Behandlung mit Lithium ist eine Langzeitherapie, deren Dauer individuell festgelegt wird und sich nach dem Krankheitsverlauf richtet.

Abb. 16.2 Lithiumpass

- Soll Lithium abgesetzt werden, muss dies langsam und schrittweise erfolgen, da abruptes Absetzen schwere manische, depressive und schizoaaffektive Psychosen auslösen kann.**

16.4.2 Antiepileptika

■ Carbamazepin

Der Einsatz von Carbamazepin als Alternative zu Lithium bietet sich an, wenn Kontraindikationen für Lithium bestehen oder bei Unverträglichkeiten oder mangelnder Wirksamkeit von Lithium. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind erforderlich, um mögliche Nebenwirkungen zu erfassen (► Tab. 16.2).

Dosierung Die Dosierung sollte einschleichend erfolgen, mit abendlichem Schwerpunkt und der anfänglichen Gabe von 200–400 mg. Angestrebt werden in der Regel Dosen zwischen 600–900 mg pro Tag. Nach etwa einer Woche wird die erste Blutspiegelkontrolle durchgeführt, empfohlen sind Werte zwischen 6–12 µg/ml.

■ Lamotrigin

Lamotrigin ist indiziert zur Prävention depressiver Episoden bei Patienten mit bipolarer Störung (manisch-depressive Erkrankung).

Dosierung Wichtig ist, dass Lamotrigin langsam aufdosiert werden muss. Die Anfangsdosis beträgt in den ersten beiden Wochen 25 mg/Tag, in der 3–4.

16.5 • Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen

Woche 50 mg/Tag, in der 5. Woche 100 mg/Tag, die Ziieldosis ab der 6. Woche 200 mg/Tag. Bei zu schneller Aufdosierung können in seltenen Fällen schwere Hautauschläge auftreten.

■ Valproat

Valproat ist in der Psychiatrie indiziert zur:

- Akutbehandlung von Manien,
- Prophylaxe bei Rapid-cycling-Patienten (mindestens 4 Stimmungsumschwünge im Jahr),
- Prophylaxe bei Lithium- und Carbamazepin-Nonrespondern.

Die Substanz zeigt eine gute Wirkung bei manischen Syndromen; Vorteil ist der rasche Wirkungseintritt.

Da im Beipackzettel dieser Präparate primär von „Anfallsleiden“ bzw. „Epilepsie“ als Indikationen gesprochen wird, sind manche Patienten erfahrungsgemäß verunsichert, wenn man sie nicht vorher ausführlich über die rückfallverhütende Wirkung der Substanz aufgeklärt hat. Der individuell auf den Patienten abgestimmten Beratung kommt deshalb hier eine ganz besondere Bedeutung zu.

Dosierung Die Dosierung zur Rezidivprophylaxe liegt zwischen 500 und 2500 mg/Tag, entsprechend einem Plasmaspiegel zwischen 50 und 100 µg/ml.

16.4.3 Antipsychotika siehe ▶ Kap. 17

16.5 Unerwünschte Wirkungen/ Nebenwirkungen

16.5.1 Lithium

Zu Beginn einer Behandlung mit Lithium kommt es relativ häufig zu einem Zittern der Hände (sog. feinschlägiger Händetremor). Dieses bessert sich in der Regel bei einer Dosisanpassung. Alternativ kann ein Behandlungsversuch mit einem Betarezeptorenblocker (z. B. Propranolol in niedriger Dosierung) gemacht werden. Die anfänglichen Magen-Darm-Beschwerden, meist in Form von Übelkeit, klingen nach einiger Zeit im Allgemeinen von selbst

ab. Die beschriebenen initialen Nebenwirkungen sollten keinesfalls dazu veranlassen, eine begonnene Lithiumbehandlung zu unterbrechen bzw. abzusetzen. Längerfristig kann es zu einer leichten Vergrößerung (selten auch Unterfunktion = Hypothyreose) der Schilddrüse kommen. Dies zeigt sich in einer Zunahme des Halsumfangs, der aber durch die Gabe von Schilddrüsenhormon (Thyroxin) normalisiert werden kann. Eine bekannter Nebeneffekt einer Lithium-Langzeitbehandlung ist eine deutliche Gewichtszunahme ($> 6 \text{ kg}$) bei ca. 30 % der Patienten. Nicht selten entwickeln die Patienten starken Durst mit vermehrter Urinproduktion (Polyurie), was daran liegt, dass die Fähigkeit der Nieren, den Urin zu konzentrieren, durch Lithium beeinträchtigt wird. Gelegentlich kommt es dabei zu Wassereinlagerungen in Form von Gesichts- und Knöchelödemen. Bessern sich die Symptome auch dann nicht, wenn die Lithiumdosis verringert wird, können vorübergehend Diuretika (zur Ausschwemmung) eingesetzt werden. Diese Behandlung muss durch den Arzt sorgfältig kontrolliert werden, da Diuretika die Lithiumkonzentration im Blut erhöhen und Lithiumvergiftungen möglich sind. Neuere Langzeituntersuchungen zeigten, dass eine langjährige Lithiumtherapie das Risiko der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz beinhaltet. Wichtig ist zu wissen, dass diese Effekte erst nach Jahrzehntelanger (länger als 10 Jahre) Therapie in relevantem Ausmaß auftreten können. Aktuell liegen auch einige Fallberichte vor, die Tumoren bzw. Zysten der Niere unter Lithiumtherapie beschreiben. Es handelte sich allerdings ausschließlich um Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die über mehr als 10 Jahre Lithium erhalten hatten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Datenlage dazu noch unsicher, da weitere körperliche Risiken bei diesen Patienten, die evtl. ebenfalls zu entsprechenden Nierenschädigungen geführt haben könnten, nicht in die Untersuchungen mit einflossen. Aktuell sollte eine bereits längerfristige Lithiumtherapie aufgrund dieser Verdachtsfälle keinesfalls abgebrochen werden, da erstens die Datenlage noch zu unsicher ist und zweitens die Vorteile der Lithiumbehandlung eindeutig überwiegen. Auf jeden Fall ist die Empfehlung wichtig, dass nach mehr als 10-jähriger Lithiumtherapie die Nieren regelmäßig sonografisch (Ultraschall) kontrolliert und die Harnwerte bestimmt werden sollten.

Nebenwirkungen von Lithium

- Zu Beginn:
 - Händetremor
 - Magen-Darm-Störungen (Übelkeit, weicher Stuhl)
 - Polyurie, Durst
- Später:
 - Händetremor
 - Gewichtszunahme
 - Polyurie, Durst, Ödeme, Nierenschädigung
 - Schwindel
 - Erbrechen, Durchfälle
 - Mäßige Leukozytose (Vermehrung der weißen Blutkörperchen)
 - Struma (Kropf)
 - Mattigkeit, selten: Verwirrtheit
 - Sehr selten: EKG-, EEG-Veränderungen, Akne, Psoriasis (Schuppenflechte), Muskelschwäche, Haarausfall

Manche Patienten klagen über „psychische Nebenwirkungen“ wie das Fehlen ihrer „(manischen) Energie und Begeisterung“ und eine Herabsetzung ihrer Kreativität. Gelegentlich kommt es zu leichten Konzentrationsstörungen und Müdigkeit. Die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung besteht bei Lithium nicht.

Einige der genannten Nebenwirkungen können im Laufe der Behandlung bei überwiegend abendlicher Einnahme der Tabletten oder Einnahme von Retardpräparaten oder nach einem Wechsel auf ein anderes Präparat wieder verschwinden.

■ Überdosierung und Vergiftung

Ab einem Lithiumspiegel von ca. 1,2 mmol/l treten vermehrt Nebenwirkungen auf. Ein zu hoher Spiegel kann u. a. durch Nierenkrankheiten oder einen Salz- und Wassermangel verursacht werden. Dieser kann z. B. bei kochsalzarmer Diät, Abmagerungskuren, Behandlung mit Diuretika, starkem Schwitzen, körperlichen Erkrankungen oder einer krankheitsbedingt verminderten Zufuhr von Nahrung und Flüssigkeit auftreten. Auch eine gewollte (Selbstmordversuch) oder unabsichtliche Überdosierung (fehlende Blutspiegelkontrollen) kommt als Ursache in Betracht. Deutliche Symptome einer Überdosierung treten auf, wenn die Lithiumkonzentration im Blut über 1,6 mmol/l liegt, Vergiftungssymptome im Allgemeinen bei Lithiumkonzentrationen über 2 mmol/l. Erbrechen, Durchfälle, grobschlägiger Händetremor (Händezittern), Trägheit, Schlaflosigkeit und undeutliche Sprache können auf eine **drohende Lithiumvergiftung** hinweisen. Bei eingetretener Lithiumvergiftung finden sich gesteigerte Reflexe, zerebrale Krampfanfälle und Bewusstseinstrübung: Der Patient muss sofort intensivmedizinisch behandelt werden. Tritt eine Überdosierung auf, ist die Lithiumeinnahme sofort zu unterbrechen, der Patient sollte reichlich trinken und Kochsalz zu sich nehmen. □ Tab. 16.3 zeigt die verschiedenen Stadien einer Lithiumvergiftung (in Abhängigkeit vom Lithiumblutspiegel).

Die wichtigsten Maßnahmen zur Verhütung von Überdosierungen sind regelmäßige Kontrollen des Blutspiegels und der Nierenfunktion sowie die Aufklärung des Patienten (damit er immer auf ausreichende Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr achtet und Überdosierungssymptome erkennen lernt).

■ Tab. 16.3 Stadien einer Lithiumvergiftung (in Abhängigkeit vom Lithiumblutspiegel)

Stadium	Blutspiegel	Symptomatik
Stadium 1	Leichte toxische Lithium-Serumkonzentrationen (1,5–2,0 mmol/l)	Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, verwischte Sprache, Zittern, Muskelschwäche, Übelkeit, Diarröh
Stadium 2	Mittlere toxische Lithium-Serumkonzentrationen (2,0–2,5 mmol/l)	Verwirrtheit, Desorientierung, Sprachstörungen, Sehstörungen, Gangunsicherheit, Muskelkrämpfe, EKG-Veränderungen
Stadium 3	Hohe toxische Lithium-Serumkonzentrationen (ab 2,5 mmol/l)	Bewusstseinsstörungen, Delir, Bewusstlosigkeit, Krampfanfälle, Nierenversagen, Koma, Tod

16.6 · Gegenanzeigen

■ Tab. 16.4 Häufigere bzw. typische Nebenwirkungen von Carbamazepin, Lamotrigin und Valproinsäure

Nebenwirkungen	Carbamazepin	Valproinsäure	Lamotrigin
Neurologisch/psychiatrisch	Sedierung, Schwindel, Ataxie, Kopfschmerz, Müdigkeit, Sehstörungen, Nystagmus, Parästhesien	Sedierung, Tremor, Kopfschmerzen, Parästhesien	Kopfschmerz, Schwindel, Müdigkeit, Sehstörungen, Ataxie
Kardiovaskulär	Arrhythmie, AV-Block, Bradykardie		
Hämatologisch	Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie	Thrombozytopenie, Hyperammonämie	
Gastrointestinal	Übelkeit, Erbrechen	Übelkeit, Erbrechen	Übelkeit, Erbrechen
Hepatisch	Cholestase, Leberwerterhöhungen	Transaminasen ↑	
Endokrin	T ₃ , T ₄ ↑, Kortisol ↑, Natrium ↓	Erhöhter Appetit, Gewichtszunahme	
Dermatologisch	Exantheme, Urtikaria	(Passagerer) Haarausfall	Exantheme bis hin zu Steven-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrose

➤ **Gewissenhafte Einnahme und regelmäßige Kontrolle der Lithiumblutspiegel sind Grundvoraussetzungen für eine Lithiumbehandlung.**

16.5.2 Antiepileptika

■ Tab. 16.4 gibt die häufigeren und typischen Nebenwirkungen von Carbamazepin, Lamotrigin und Valproinsäure an.

16.6 Gegenanzeigen

16.6.1 Lithium

Absolute Kontraindikationen für Lithium sind akutes Nierenversagen, Myokardinfarkt sowie ausgeprägte Hyponatriämie.

Als **relative Kontraindikationen** sind Nierenfunktionsstörungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schilddrüsenunterfunktion, Psoriasis, Morbus Addison, myeloische Leukämie, zerebelläre Störungen, Myasthenia gravis, Herzrhythmusstörungen

sowie Störungen im Natriumhaushalt und Erkrankungen, die eine kochsalzarme Diät erfordern, anzusehen. Lithium sollte ca. 48 h vor Narkosen und Operationen abgesetzt werden (Interaktion mit Muskelrelaxanzien bzw. operationsbedingte Elektrolytverschiebungen mit Gefahr einer Lithiumintoxikation).

16.6.2 Antiepileptika

Carbamazepin ist kontraindiziert bei Knochenmarkschädigung, Reizleitungsstörungen, insbesondere AV-Block sowie akuter Porphyrie. Die Substanz darf nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden. Vorsicht ist geboten bei schweren Leberfunktionsstörungen und kardialer Vorschädigung.

Für **Lamotrigin** bestehen, außer der üblichen Überempfindlichkeit gegen die Substanz, keine absoluten Kontraindikationen.

Kontraindikationen von **Valproinsäure** sind mittel- bis schwergradige Leberinsuffizienz (auch familiär), Porphyrie sowie Blutgerinnungsstörungen. Seit Ende 2014 gibt es einen Rote-Hand-Brief, der auf die Risiken für Missbildungen des Neugeborenen

bei Einnahme von Valproat in der Schwangerschaft hinweist. Die Substanz sollte in der Schwangerschaft nicht zum Einsatz kommen, bzw. nur in Ausnahmefällen, wenn dies eindeutig erforderlich ist (z. B. wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden). Eine eingehende Nutzen-Risiko-Abwägung ist in diesen Fällen notwendig. Darüber hinaus ist eine eingehende Patientinnenaufklärung generell zwingend vorgeschrieben.

16.7 Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen

Wechselwirkungen sind in der Gruppe der Stimmungsstabilisierer ein besonders wichtiges Thema. Ihr Haupteinsatzgebiet „bipolare Störungen“ ist gekennzeichnet durch klinische Besonderheiten wie relativ geringe Responseraten bzw. Therapieresistenz, hohe Rezidivraten, häufige Komorbidität, komplexe Krankheitsbilder und eine in der Regel symptomorientierte Therapie. Diese Phänomene erfordern meist Psychopharmakakombinationen bzw. den Einsatz verschiedenster Arzneimittelgruppen

mit Diuretika, ACE-Hemmern und NSAR, die eine verminderte renale Lithiumclearance bewirken und dadurch zu einem erhöhten Lithiumspiegel und gesteigerter Lithiumtoxizität führen können (► Tab. 16.5).

Pharmakodynamische Interaktionen bei Lithium beziehen sich in erster Linie auf vermehrte Lithium-Nebenwirkungen bis hin zu erhöhter Neurotoxizität, v. a. bei Kombination mit Antipsychotika, SSRI und Carbamazepin.

16.7.2 Antiepileptika

■ Carbamazepin

Carbamazepin besitzt ein sehr komplexes Interaktionsspektrum. Es ist ein potenter Induktor von CYP3A4 und interagiert deshalb mit vielen Substraten dieses Cytochrom P450-Isoenzyms; gleichzeitig induziert Carbamazepin auch andere CYP-Enzyme und wird teilweise als sog. „Pan-Induktor“ bezeichnet. Wegen seiner potenziell myelotoxischen Eigenschaften sollte es nicht mit Clozapin oder anderen Arzneimitteln mit ähnlichem Risikoprofil (z. B. Metamizol) kombiniert werden.

■ Lamotrigin

Interaktionen bei Lamotrigingabe beziehen sich in der Regel auf sog. Phase II-Reaktionen der Metabolisierung. Lamotrigin wird hierbei praktisch ausschließlich über Glukuronidkonjugation abgebaut, die überwiegend über UDP (Uridindiphosphat)-Glucuronyltransferasen (UGT) vermittelt wird.

16.7.1 Lithium

Aufgrund der fehlenden Metabolisierung und der ausschließlich renalen Ausscheidung von Lithium betreffen pharmakokinetische Interaktionen bei dieser Substanz praktisch nur die Elimination. Besonders wichtig sind hier die Wechselwirkungen

► Tab. 16.5 Wichtige Wechselwirkungen von Lithium mit anderen Medikamenten (Auswahl)

Psychopharmakon	Wechselwirkung mit	Mögliche Folge
Lithium	ACE-Hemmer (z. B. Captopril) AT-II-Antagonisten (z. B. Valsartan)	Verminderte Lithiumausscheidung Erhöhte Lithiumspiegel
	Antiphlogistika (Entzündungshemmer), nichtsteroidale (z. B. Ibuprofen, Diclofenac)	Erhöhte Lithiumspiegel
	Diuretika	Erhöhte Lithiumspiegel, v. a. bei Thiaziddiuretika
	Thyreostatika	Hypothyreose

16.8 · Einzelpräparate

Inhibitoren bzw. Induktoren dieses Enzyms können zu klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Lamotrigin führen. Die gefürchteten Hautreaktionen (Exantheme bis hin zu Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrose) sind abhängig von der Höhe des Lamotriginspiegels, dieser kann durch Induktoren massiv (durch Valproinsäure bis zu 200 %) angehoben werden.

■ Valproinsäure

Für Valproinsäure werden in der Literatur viele potenzielle Arzneimittelinteraktionen beschrieben, allerdings gibt es keine Kombination, die kontraindiziert wäre. Unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Plasmaspiegelbestimmung, Dosisanpassung) kann Valproinsäure mit allen anderen Medikamenten kombiniert werden.

16.8 Einzelpräparate

Nachfolgend sind die Substanznamen der in Deutschland zugelassenen Stimmungsstabilisierer in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet. Die angegebenen Dosierungen sind Tagesdosen. Antipsychotika, die auch als Stimmungsstabilisierer zugelassen sind, sind in ► Abschn. 17.7 aufgeführt.

Carbamazepin	
Handelsnamen:	Tegretal, Timonil u.a.
Kurzbeschreibung:	Antiepileptikum; auch zugelassen zur Phasenprophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen, wenn die Therapie mit Lithium versagt hat bzw. bei schnellem Phasenwechsel unter Lithium oder wenn Lithium kontraindiziert ist
Dosierung:	200–900 mg (als Stimmungsstabilisierer)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Schwindel, Ataxie, Hautausschläge, Leukopenie

Lamotrigin	
Handelsnamen:	Lamictal u.a.
Kurzbeschreibung:	Antiepileptikum; zugelassen zur Prophylaxe depressiver Episoden bei bipolaren Erkrankungen
Dosierung:	100–400 mg bei Monotherapie; stets langsame Aufdosierung notwendig; bei Kombinationstherapie (z. B. mit Valproat) sind alternative Dosierungsschemata zu beachten
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Kopfschmerzen, Schwindel, Hautausschläge (cave!)

Lithium	
Handelsnamen:	Quilonum u. a.
Kurzbeschreibung:	Standardsubstanz zur Prophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen; zur Therapie von Manien; regelmäßige Blutspiegelbestimmung obligatorisch
Dosierung:	Abhängig vom Lithiumgehalt (mmol) pro Tablette und ausgerichtet nach dem therapeutischen Blutspiegelbereich (s. □ Tab. 16.2)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Durst, Händezittern, Gewichtszunahme, Schilddrüsenvergrößerung

Valproinsäure	
Handelsnamen:	Ergenyl, Orfirl u. a.
Kurzbeschreibung:	Antiepileptikum; zugelassen zur Phasenprophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen und zur Akuttherapie der Manie (wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird)
Dosierung:	500–2500 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Magen-Darm-Beschwerden, Schwindel, Zittern, Leberwerterhöhung, Gewichtszunahme

Antipsychotika (Neuroleptika)

- 17.1 Einteilung – 116
- 17.2 Präparateübersicht – 119
- 17.3 Pharmakologische Wirkung – 119
- 17.4 Grundzüge der Behandlung – 121
- 17.5 Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen und Gegenanzeigen – 125
- 17.6 Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen – 131
- 17.7 Einzelpräparate – 131

17.1 Einteilung

Der Begriff Antipsychotika umfasst Psychopharmaka, die in charakteristischer Weise auf die Symptome psychotischer Erkrankungen einwirken („antipsychotische Wirkung“). Ihr therapeutischer Effekt besteht in der Dämpfung psychomotorischer Erregungszustände und affektiver Spannungen sowie einer günstigen Beeinflussung psychotischer Denk- und Verhaltensstörungen, Trugwahrnehmungen und Ich-Störungen (sog. Plus- bzw. Positivsymptome), ohne dabei die intellektuellen Fähigkeiten oder das Bewusstsein wesentlich zu beeinträchtigen.

Antipsychotika werden hauptsächlich zur antipsychotischen Behandlung bei schizophrenen Psychosen und Demenzen eingesetzt. Aber auch Manien, Delirien oder bipolare Erkrankungen sind wichtige Indikationsgebiete (► Abschn. 17.4).

Der Begriff „Neuroleptika“ ist die ursprüngliche Bezeichnung für diese Arzneimittelgruppe und geht auf die Entdecker des ersten Neuroleptikums „Chlorpromazin“, Delay und Deniker, zurück. Heute wird zur Charakterisierung der gesamten Gruppe dem Begriff „Antipsychotika“ statt „Neuroleptika“ der Vorzug gegeben. Dieser Begriff weist viel deutlicher auf das entscheidende Wirkprinzip, die antipsychotische Wirkung, hin. Die sog. klassischen Neuroleptika werden heute zunehmend als „Antipsychotika der 1. Generation (First Generation Antipsychotics/FGA) im Unterschied zu denen der 2. Generation (Second Generation Antipsychotics/SGA) bezeichnet.

17.1.1 Rückblick

Ausgangspunkt für die Entwicklung der Neuroleptika war das Phenothiazinderivat Chlorpromazin, das Anfang der 1950er-Jahre in der Tradition der Dämmer- und Schlafkuren in Frankreich auch in der psychiatrischen Therapie zum Einsatz kam. Chlorpromazin zeigte im Gegensatz zu den bis dahin angewendeten Medikamenten ein in großen Teilen anderes Wirkspektrum bei den Patienten. Konnte man die Kranken früher lediglich in einen Schlafzustand versetzen, nach dessen Abklingen viele der Symptome unverändert fortbestanden, war es durch die Gabe von Chlorpromazin möglich, auch die typischen Schizophreniesymptome (fast) vollständig

zum Abklingen zu bringen. Es zeigte also eine im engeren Sinn „antipsychotische“ Wirkung.

Neben der „antipsychotischen“ Wirkung ließ sich bei vielen Patienten auch ein Einfluss auf das extrapyramidalmotorische System im ZNS beobachten: Unter Chlorpromazin entwickelte sich ein Zustandsbild ähnlich wie bei der Parkinson-Krankheit. Dieses Phänomen diente als wichtiger Anhaltspunkt für die Weiterentwicklung von Neuroleptika. Die Fähigkeit, eine extrapyramidalmotorische Symptomatik auszulösen, wurde als eine unabdingbare Eigenschaft neuroleptisch wirksamer Substanzen angesehen („klassische Neuroleptika“).

Anfang der 1970er-Jahre musste diese Hypothese allerdings revidiert werden, denn mit Clozapin stand ein neuartiges „Antipsychotikum“ zur Verfügung, das keinen Einfluss auf das extrapyramidalmotorische System zeigte.

In den letzten Jahrzehnten wurden weitere Substanzen entwickelt, die deutlich weniger extrapyramidalmotorische Symptome hervorrufen und zusätzlich eine Eigenschaft besitzen, die den klassischen Neuroleptika fast vollständig fehlt: die Wirkung auf sog. Negativ- bzw. Minussymptome. Dabei handelt es sich um Symptome wie Antriebsmangel, sozialer Rückzug, Anhedonie (Verlust der Lebensfreude), Sprachverarmung usw. Diese Minussymptome treten bei vielen schizophrenen Patienten im Laufe der Erkrankung zunehmend auf und wirken sich häufig stärker auf den weiteren Verlauf aus als die oben genannten Plussymptome. Heute werden Wirkungen auf die Minussymptomatik zunehmend auch mit einer verbesserten Lebensqualität in Verbindung gebracht. In Patientenenumfragen wurden die neueren Substanzen insbesondere wegen ihrer besseren Wirkung auf Affekt (Stimmung) und Kognition (Denkvermögen) eindeutig bevorzugt.

Zur Abgrenzung von den sog. klassischen Neuroleptika wurden die neueren Substanzen meist als „atypische Antipsychotika“ bezeichnet. Dieser Begriff wird zunehmend durch „SGA“ abgelöst.

➤ **Die Entdeckung der Antipsychotika ist ein Meilenstein der Psychiatriegeschichte. Eine weitere Optimierung der therapeutischen Möglichkeiten stellen die sog. Antipsychotika der 2. Generation dar, die deutliche Vorteile**

**im Hinblick auf Bewegungsstörungen
als typische Nebenwirkung klassischer
Substanzen und verbesserte Wirkungen
auf die Minussymptome der Schizophrenie
zeigen.**

Die Einteilung der Neuroleptika bzw. Antipsychotika kann unter verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. Traditionell wird die Einteilung nach der chemischen Struktur und nach der sog. „neuroleptischen Potenz“ vorgenommen. Gegenwärtig gibt es außerdem Unterteilungen nach der bevorzugten Bindung an bestimmte Rezeptoren oder die Differenzierung in Antipsychotika der 1. und 2. Generation (Typika und Atypika).

17.1.2 Einteilung nach der chemischen Struktur

Nach der chemischen Struktur werden die Antipsychotika folgendermaßen eingeteilt:

- trizyklische Antipsychotika:
 - „klassische“ trizyklische Neuroleptika (Phenothiazine, Thioxanthene und chemisch ähnliche),
 - Dibenzepine (Clozapin) und neuere „atypische“ Antipsychotika (Loxapin, Olanzapin, Quetiapin),
- Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine,
- Benzamide (Sulpirid, Amisulprid),
- chemisch neuartige Antipsychotika (Aripiprazol, Asenapin, Risperidon, Paliperidon, Sertindol, Ziprasidon).

Die trizyklischen Antipsychotika zeigen nicht nur untereinander große chemisch-strukturelle Ähnlichkeiten, sondern auch enge Beziehungen zu den trizyklischen Antidepressiva. Interessant ist, dass es in dieser Klasse sowohl Vertreter der älteren, klassischen Substanzen als auch neuere atypische Antipsychotika gibt. Bei der Gruppe der Butyrophenone handelt es sich um tetrazyklische Verbindungen, deren „Muttersubstanz“ Haloperidol 1958 entdeckt wurde. Die Diphenylbutylpiperidine haben zwar eine ähnliche chemische Struktur wie die Butyrophenone, aber eine im Vergleich sehr viel längere Halbwertszeit. Benzamide und eine Reihe

neuerer Antipsychotika wie Aripiprazol, Risperidon u. a. weisen in ihrer chemischen Struktur keine Ähnlichkeit mit den anderen Gruppen auf. Für die praktische Anwendung ist diese Einteilung allerdings nur von begrenztem Wert, da die chemische Struktur einer Substanz nur wenig über ihre klinische Wirkung aussagt.

17.1.3 Einteilung nach der „neuroleptischen Potenz“

Das Modell der „neuroleptischen Potenz“ beruht auf Beobachtungen, dass traditionelle Neuroleptika extrapyramidal Bewegungseinschränkungen hervorrufen, die sich u. a. sehr frühzeitig in der Feinmotorik erkennen lassen und über Veränderungen der Handschrift gemessen werden können. Die „neuroleptische Schwelle“ ist derjenige Dosisbereich, ab dem die feinmotorischen Veränderungen beginnen. Je weniger Substanzdosis notwendig ist, bis die neuroleptische Wirkung einsetzt, desto höher ist die neuroleptische Potenz einer Substanz, d. h. ihre antipsychotische Wirksamkeit.

Nach dieser Systematik können bei den Antipsychotika **hochpotente, mittelpotente und niederpotente Substanzen** unterschieden werden (Tab. 17.1). Damit wird jedoch nur ein relativ grobes Einteilungsmuster vorgegeben, denn die Ansprechbarkeit auf Neuroleptika weist eine sehr große, individuell unterschiedliche Spannbreite auf. Nicht richtig einordnen in diese Systematik – die nach der Intensität des Auftretens einer motorischen Nebenwirkung (EPMS = extrapyramidal-motorische Symptome) klassifiziert – lassen sich Substanzen wie Clozapin und andere Antipsychotika der 2. Generation, bei denen die extrapyramidalen Symptome geringer ausgeprägt ist oder weitgehend fehlt. Hier werden weitere Grenzen dieser Einteilung offensichtlich.

17.1.4 Einteilung nach dem Rezeptorprofil

Antipsychotika entfalten ihre klinische Wirkung über verschiedene Einflüsse auf Neurotransmittersysteme des zentralen Nervensystems. Gegenwärtig

am besten untersucht ist die Beeinflussung des Dopamin- und des Serotoninsystems; hier scheinen sich – nach aktuellem Kenntnisstand – die wichtigsten Prozesse abzuspielen.

Je nach Angriffsschwerpunkt können verschiedene Gruppen gebildet werden, z. B. Dopamin-D₂-Blocker, Dopamin-D₂/Serotonin-5-HT-Blocker etc. Diese Klassifikation mag auf den ersten Blick eher von rein wissenschaftlichem Interesse sein, doch beinhaltet sie sehr differenzierte Aussagen über die potenziellen klinischen Wirkungen einer Substanz (z. B. Ausmaß extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen, Beeinflussung von Minussymptomatik etc.) und ist für die praktische Anwendung deshalb von großer Bedeutung.

17.1.5 Einteilung in Antipsychotika der 1. und 2. Generation (typische und atypische Substanzen)

Die gegenwärtig am häufigsten praktizierte Einteilung der Antipsychotika ist die Unterscheidung zwischen klassischen/typischen und neueren/atypischen Substanzen (► Tab. 17.1)

Antipsychotika der 1. Generation

Als Antipsychotika der 1. Generation (typische Neuroleptika) gelten die älteren Substanzen, die neben der antipsychotischen Wirkung auch typische

► Tab. 17.1 Einteilung der Antipsychotika in 1. und 2. Generation („klassische“/typische und neuere/atypische Substanzen)

Stark antipsychotisch wirksam („hochpotent“)	Antipsychotisch-sedierend („mittelpotent“)	Sedierend-angstlösend („niedrig potent“)
1. Generation (klassische“ [typische] Antipsychotika)		
Flupentixol (Fluanxol u. a.)	Perazin (nur noch Generika verfügbar)	Chlorpromazin
Fluphenazin (nur noch Generika verfügbar)	Zuclopenthixol (Ciatyl-Z)	Chlorprothixen (nur noch Generika verfügbar)
Perphenazin (nur noch Generika verfügbar)		Levomepromazin (Neurocil u. a.)
Benperidol (Gianimon u. a.)		Promethazin (Atosil u. a.)
Bromperidol (Impromen)		Melperon (Melneurin u. a.)
Fluspirilen (Imap)		Pipamperon (Dipiperon u. a.)
Haloperidol (Haldol u. a.)		Prothipendyl (Dominal)
Loxapin (Adasuve)		
Pimozid (Orap)		
2. Generation (neuere [atypische] Antipsychotika)		
Asenapin (Sycrest)		
Aripiprazol (Abilify u. a.)	Amisulprid (Solian u. a.)	
Olanzapin (Zyprexa u. a.)	Clozapin (Leponex u. a.)	
Paliperidon (Invega)	Quetiapin (Seroquel u.a.)	
Risperidon (Risperdal u. a.)	Sulpirid (Dogmatil u.a.)	
Sertindol (Serolect)		
Ziprasidon (Zeldox u. a.)		

17.3 · Pharmakologische Wirkung

extrapyramidalmotorische Symptome zeigen. Dabei ist ihre Wirksamkeit vorrangig auf die Plussymptome begrenzt. Eine Beeinflussung der Minussymptome wird ihnen in der Regel nicht zugesprochen, allerdings liegen hierzu kaum kontrollierte Untersuchungen vor.

Antipsychotika der 2. Generation

Als Antipsychotika der 2. Generation (atypische Antipsychotika) werden Substanzen mit antipsychotischer Wirkung bei gleichzeitig fehlenden bzw. geringen extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen sowie mit Wirksamkeit gegen Minussymptome bezeichnet.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Übergänge zwischen den beiden Gruppen teilweise fließend sind und eine klare Trennung in 1. u. 2. Generation nicht immer eindeutig ist.

Bei der Gruppe der Antipsychotika der zweiten Generation handelt es sich um keine einheitliche Klasse, sondern die Substanzen unterscheiden sich teilweise deutlich in ihrem Wirkprofil und dem Nebenwirkungsspektrum.

17.2 Präparateübersicht

Die derzeit im Handel befindlichen Antipsychotika sind in **Tab. 17.1** zusammenfassend dargestellt, Handelspackungen siehe in **Abb. 17.1**.

In Deutschland wurden 2015 Quetiapin, Olanzapin, Risperidon und Haloperidol am häufigsten verordnet.

17.3 Pharmakologische Wirkung

Erforschung des Wirkmechanismus

Bei der pharmakologischen Prüfung von Medikamenten, die potenziell als neue Antipsychotika in Frage kommen, besteht die Problematik, dass sich psychische Krankheiten wie z. B. die Schizophrenie nicht in tierexperimentellen Modellen darstellen lassen und deshalb auch die antipsychotische Wirkung der Medikamente nicht exakt geprüft werden kann.

Dennoch fanden sich in verschiedenen Versuchsanordnungen Hinweise auf eine mögliche neuroleptische Wirkung.



Abb. 17.1 Antipsychotika und Neuroleptika (Handelspackungen)

Mittlerweile kann jedoch auf neurobiochemischem Weg bestimmt werden, an welche Rezeptoren sich potenzielle Antipsychotika bevorzugt binden („Rezeptorbindungsprofil“). Daher sind die Ergebnisse des klassischen Tierversuchs nicht mehr ausschlaggebend für die Klärung der Frage, ob es sich bei den in der Prüfung befindlichen Substanzen um wirksame Antipsychotika handelt oder nicht. Erst diese neurobiochemischen Untersuchungen trugen auch entscheidend zur Erforschung des Wirkmechanismus der Antipsychotika bei.

Antipsychotika entfalten ihre klinische Wirkung, indem sie die Neurotransmitter des zentralen Nervensystems und deren Rezeptoren beeinflussen. Gegenwärtig am besten untersucht ist ihre Wirkung auf das Dopamin- (und das Serotonin-)System; hier scheinen sich – nach dem aktuellen Kenntnisstand – die wichtigsten Prozesse abzuspielen.

17.3.1 Dopamin und seine Rezeptoren

Der Neurotransmitter Dopamin wird chemisch über die Vorstufen Tyrosin und L-Dopa aufgebaut und dann – gesteuert über elektrische Impulse – in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Nach der Freisetzung lagert sich Dopamin an spezifische Rezeptoren an, die keine einheitliche Struktur besitzen. Nachdem man ursprünglich angenommen hatte, dass es 2 Arten von Rezeptoren (D_1 - und D_2 -Rezeptoren) gibt, ist nach neueren Forschungen gegenwärtig von einer ganzen „Familie“ von Dopaminrezeptoren (D_1 – D_5) auszugehen.

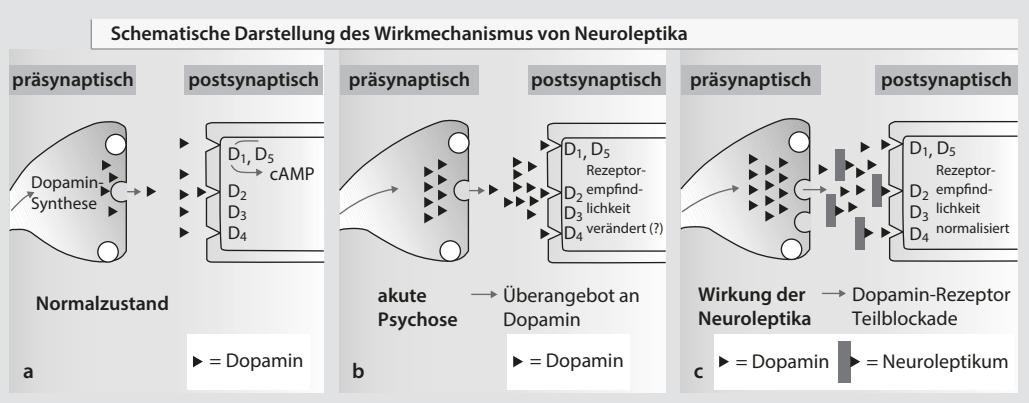


Abb. 17.2 Wirkmechanismus von Antipsychotika/Neuroleptika. (Laux in Möller et al. 2015, S. 536)

Überschießende dopaminerige Aktivität führt zu einer Symptomatik, wie sie auch bei einer schizophrenen Erkrankung auftreten kann. Experimentell lässt sich ein ähnliches Krankheitsbild auch durch Gabe größerer Dosen von sog. Dopaminagonisten, wie sie z. B. im Rahmen der Therapie einer Parkinson-Erkrankung eingesetzt werden, erzeugen.

Wie wirken nun nach heutigem Kenntnisstand Antipsychotika? Sie besetzen („blockieren“) die postsynaptischen Dopaminrezeptoren und werden dadurch zu Gegenspielern von Dopamin, indem sie seine Wirksamkeit antagonisieren (schematische Darstellung in Abb. 17.2) und das klinische Bild der überschießenden dopaminergen Aktivität reduzieren. Maßgeblich für die antipsychotische Wirkung scheint v. a. die Blockade der D₂-Rezeptoren im sog. mesolimbischen System des Gehirns zu sein. Bis heute gibt es keine Substanz mit antipsychotischer Wirkung, die nicht – wenn auch teilweise nur in geringem Umfang – dopaminblockierende Eigenschaften besitzt. Die D₂-Rezeptorenbesetzung wird neben der Wirkung auch mit der Inzidenz von Nebenwirkungen (Bewegungsstörungen/EPMS) in Verbindung gebracht. Blockaden von Dopaminrezeptoren im sog. nigrostriatalen System (= extrapyramidal-motorisches System) sind in erster Linie für die durch Antipsychotika ausgelösten Bewegungsstörungen verantwortlich. Es konnte gezeigt werden, dass ab einer 70 %igen Blockade der D₂-Rezeptoren ein deutlicher antipsychotischer Effekt auftritt, eine über 80 %ige Rezeptorbesetzung hingegen mit einem höheren Risiko verbunden ist, EPMS zu entwickeln.

Dabei soll sich eher ein Schwelleneffekt zeigen, d. h. ein gehäuftes Auftreten von EPMS ab 80 %iger Rezeptorblockade und keine lineare Zunahme der EPMS bei immer höherer Blockade.

Nach den USA steht auch in Deutschland das neue Antipsychotikum Cariprazin (Reagila) vor der Zulassung zur Behandlung der Schizophrenie (und Manie). Die Substanz wirkt auf Dopamin-D₂- und D₃-Rezeptoren sowie am Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptor.

17.3.2 Blockade anderer Rezeptoren

Neben der Blockade („Antagonismus“) von Dopaminrezeptoren bewirken Neuroleptika in unterschiedlichem Maß auch eine Blockade von Rezeptoren anderer Neurotransmitter wie Noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT), Histamin (H) und Acetylcholin (ACh). Die therapeutische Bedeutung ist zum Teil noch unklar. In den letzten Jahren wurden Substanzen entwickelt, die sowohl Dopamin- als auch Serotoninrezeptoren blockieren, also antagonistisch wirken (z. B. Asenapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon). Dies basiert auf der Annahme, dass durch eine zentrale Blockade von bestimmten Serotoninrezeptoren (5-HT₂-Rezeptoren) eine Verminderung der extrapyramidal-motorischen Auswirkungen und eine Verbesserung der schizophrenen Minussymptomatik zu erreichen ist. Die klinische Erfahrung zeigt, dass 5-HT₂-antagonisierende Effekte im Hinblick auf das

17.4 · Grundzüge der Behandlung

Auftreten von EPMS tatsächlich Vorteile bringen und einen wichtigen Teilaspekt für atypische Eigenschaften darstellen.

- Die Wirkung der klassischen Neuroleptika im zentralen Nervensystem beruht vorwiegend auf einer Blockade der Dopaminrezeptoren; Substanzen der 2. Generation (atypische Antipsychotika) besitzen daneben u. a. auch relevante Wirkungen auf das Serotonin system.

17.4 Grundzüge der Behandlung

Entsprechend der Vielzahl der Symptome, die sich durch Antipsychotika beeinflussen lassen, sind auch die Indikationen dieser Gruppe breit gestreut. Ihr Anwendungsbereich ist nicht nur auf psychiatrische Krankheitsbilder begrenzt; □ Tab. 17.2 gibt eine Übersicht.

Innerhalb der Psychiatrie stellt das Krankheitsbild der Schizophrenie die wichtigste Indikation für den Einsatz von Antipsychotika dar. Weltweit leidet etwa 1 % der Bevölkerung an dieser Krankheit. Die Erkrankung beginnt meist im frühen Erwachsenenalter (18.–30. Lebensjahr) und verläuft in Schüben; lediglich bei 10 % der Kranken treten die Symptome nur einmal im Leben auf. Bei allen anderen kommt es immer wieder zu Schüben, bei denen oft keine vollständige Rückbildung (Remission) mehr erreicht wird.

Daneben gibt es auch Erkrankungen, die in erster Linie (= primär) chronisch verlaufen. Chronifizierungen zeigen sich psychopathologisch als chronisch produktive Verläufe, als reine Minussymptomatik oder als Mischung aus beidem.

Schizophrene Psychosen

Traditionell werden die folgenden Formen unterschieden: Die **paranoid-halluzinatorische Form** ist gekennzeichnet durch Wahndeide (Beziehungs-, Beeinträchtigungs- und Verfolgungswahn) und Halluzinationen (verschiedener Sinne, meist

□ Tab. 17.2 Indikationen für Antipsychotika

Indikation	Symptomatik
Psychiatrische Indikationen	
Schizophrene und schizoaffektive Psychosen	Halluzinationen, Denkstörungen, Wahn, Angstzustände, Unruhe und Erregung, autistisches Verhalten, Schlafstörungen
Manien	Unruhe, Gereiztheit, Wahn, Schlafstörungen
Organische Psychosyndrome oder Alterspsychosen	Unruhe, Wahn, Angstzustände, Schlafstörungen
Delirien	Halluzinationen, Wahn
Erregungszustände jeglicher Genese	
Zusatzbehandlung bei wahnhaften Depressionen, Zwangssyndromen, Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter	
Nichtpsychiatrische Indikationen	
Hyperkinetische Syndrome (Bewegungsstörungen, z. B. Chorea, Athetose, Torsionsdystonie, Hemiballismus, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom)	
Schmerzsyndrome	
Neuroleptanalgesie (Form der Narkose, bei der der Patient außer einem Narkosemittel ein Neuroleptikum und ein Schmerzmittel bekommt)	
Postoperatives Erbrechen	

aber akustische, z. B. Stimmenhören), daneben kommen auch Ich-Störungen (Gefühl des von außen Gemachten) vor.

Typisch für die **katatone Form** sind Veränderungen der Psychomotorik (Stupor = Starrheit bei wachem Bewusstsein, Erregung), stereotype (starre) Bewegungs- und Haltungsmuster, negatives Denken, manieriertes Auftreten. Die **hebephrene Form** ist geprägt von Veränderungen des emotionalen Verhaltens (es wirkt inadäquat, „läppischer Affekt“) und formalen Denkstörungen.

Bei der **zönasthetischen Form** stehen Gefühle bzw. Vorstellungen über bizarre Veränderungen des Körpers im Vordergrund. Bei einem **Residualzustand** ist eine Minussymptomatik (Apathie, Antriebslosigkeit, emotionale Verarmung) vorherrschend.

Die Einführung der Antipsychotika in die Therapie schizophrener Erkrankungen hat beträchtlich dazu beigetragen, das Schicksal der Patienten zu verbessern. Während früher für viele ein jahrelanger oder sogar lebenslanger Krankenhausaufenthalt unabwendbar schien, sind stationäre Behandlungen heute relativ kurz. Auch die Chancen einer beruflichen und sozialen Reintegration sind wesentlich besser.

17.4.1 Probleme vor der Behandlung

Fehlende Krankheitseinsicht

Der praktischen Durchführung einer Therapie mit Neuroleptika stellen sich meist schon zu Beginn mehrere Hindernisse in den Weg. Viele an Schizophrenie Erkrankte empfinden sich selbst nicht als krank (fehlende Krankheitseinsicht). Da sie die Notwendigkeit einer Behandlung nicht einsehen, gehen sie meist nicht aus eigener Überzeugung und freiwillig zum Arzt; und selbst wenn es gelingt, eine Therapie zu beginnen, ist deren Fortführung durch mangelnde Verlässlichkeit (Noncompliance) gefährdet.

Auswahl eines geeigneten Präparats

Für den behandelnden Arzt stellt sich darüber hinaus die Frage nach dem am besten geeigneten Neuroleptikum sowie der richtigen Dosierung. Dem Nicht-Facharzt kann man hier nur empfehlen, sich auf wenige Präparate zu beschränken und mit diesen eigenen Erfahrungen zu sammeln.

Für die Auswahl eines geeigneten Präparats ist besonders die Kenntnis der unterschiedlichen Wirkspektren von Bedeutung. Als Faustregel gilt dabei,

dass hochpotente Neuroleptika (z. B. Haloperidol, Fluphenazin) vorrangig auf Symptome wie Denkstörungen, Trugwahrnehmungen, Wahnideen wirken, während niederpotente Neuroleptika (z. B. Chlorprothixen, Thioridazin, Levomepromazin) besonders psychomotorische Erregungszustände und affektive Spannungen günstig beeinflussen. Die neueren, atypischen Antipsychotika besitzen neben einer vergleichbar guten Wirkung auf die Positivsymptomatik auch Effekte auf Negativsymptome.

17.4.2 Akutbehandlung

Präparateauswahl

Die Auswahl des Präparats, mit dem die Therapie begonnen wird, richtet sich nach klinischen Gesichtspunkten. Ausschlaggebend ist die Ausprägung des jeweiligen psychopathologischen Syndroms. Bei Akutkranken findet sich häufig ein Nebeneinander verschiedenster Symptome: Der Patient fühlt sich verfolgt, ist ängstlich gespannt, sein Gedankengang ist zerfahren, er ist unruhig bis hin zur Erregung. Therapie der Wahl ist dann entweder die Kombination eines hochpotenten mit einem niederpotenten Antipsychotikum oder die Gabe eines mittelpotenten Antipsychotikums (wie z. B. Zuclopentixol, Perazin) oder ein eher sedierendes atypisches Antipsychotikum (z. B. Olanzapin). Bei verminderter Antrieb (Apathie, sozialer Rückzug) werden bevorzugt eher aktivierende Substanzen wie Amisulprid, Aripiprazol oder Flupentixol eingesetzt.

Bei unkooperativen, erregt-aggressiven Patienten kann es erforderlich sein, die Therapie mit einer **parenteralen** (intramuskulären bzw. intravenösen) Gabe eines Antipsychotikums zu beginnen. Hierbei sind allerdings die nicht unbeträchtlichen Kreislaufwirkungen v. a. der niederpotenten Neuroleptika zu berücksichtigen. Möglichst rasch sollte der **Übergang zur oralen Behandlung** gesucht werden. Durch Anbieten von Tropfen oder Saft (viele Präparate liegen in dieser Form vor) wird die Einnahme vom Patienten häufig eher akzeptiert; auch ist hierdurch die Einnahmekontrolle besser gewährleistet.

Bis vor wenigen Jahren war die Entscheidung darüber, mit welchem Präparat die Therapie begonnen wird, relativ begrenzt. Zur Verfügung standen als Mittel der 1. Wahl lediglich die „klassischen“,

17.4 · Grundzüge der Behandlung

deutlich mit stigmatisierenden Nebenwirkungen behafteten Präparate. Heute steht eine Reihe atypischer Antipsychotika zur Verfügung, die vielfach als Mittel der 1. Wahl angesehen werden. Hinsichtlich der Präferenz von Atypika ist eine lebhafte Expertendiskussion entbrannt; viele betonen, dass Atypika im Vergleich zu Haloperidol (Standardreferenzsubstanz der konventionellen, typischen Neuroleptika) global mindestens gleichwirksam sind, bezüglich Verträglichkeit und Lebensqualität aber deutliche Vorteile aufwiesen.

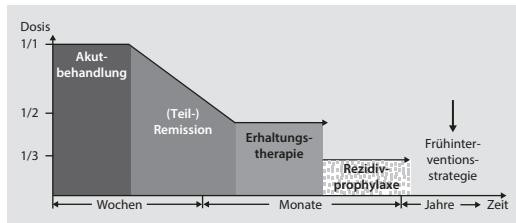
Ein wichtiges Auswahlkriterium ist auch das Nebenwirkungsprofil (► Abschn. 17.5).

Dosierung, Behandlungsablauf und möglicher Wechsel des Präparats

Die Dosierung der einzelnen Substanzen findet sich in ► Abschn. 17.7 „Einzelpräparate“. Es gibt große Dosierungsunterschiede zwischen einzelnen Individuen.

Eine frühe Response (1-2 Wochen) ist nach heutigem Kenntnisstand der beste Prädiktor (Vorher-sagewert) für ein späteres gutes Ansprechen auf die Therapie. Tritt innerhalb von 2–4 Wochen unter der gewählten Dosierung keine Besserung ein, so kann die Dosis erhöht werden. Zeigt sich nach maximal 6 Wochen auch bei höherer Dosierung keine Besserung des Zustands und ist die Einnahmetreue (Compliance) des Patienten gesichert (Plasmaspiegelbestimmung!), sollte das Präparat gewechselt werden. Es ist dann sinnvoll, bei den klassischen Substanzen ein Präparat aus einer anderen Gruppe bzw. ein atypisches Antipsychotikum zu wählen. Bei nicht ausreichender Wirkung eines Atypikums empfiehlt sich entweder ein anderes atypisches Antipsychotikum oder evtl. eine klassische hoch- oder mittelpotente Substanz. Falls sich auch durch Präparatewechsel kein Therapieerfolg erzielen lässt, kann das atypische Neuroleptikum Clozapin zum Einsatz kommen. (Für Clozapin als Reservepräparat gelten nach Auflagen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM] bestimmte Verordnungseinschränkungen!)

Verbessert sich der Zustand eines Patienten selbst dann nicht, bieten sich nach Überprüfung der Einnahmezuverlässigkeit als nächste Schritte Mehrfachkombinationen, eine Hochdosistherapie oder evtl.



■ Abb. 17.3 Schema zur Dosierung von Neuroleptika in verschiedenen Behandlungsabschnitten. (Laux in Möller et al. 2015, S. 537)

die Elektrokrampftherapie an. Diese Behandlungsmaßnahmen sind jedoch Kliniken vorbehalten.

Ist ein Patient das erste Mal erkrankt, sollte die medikamentöse Therapie über einen Zeitraum von 1–2 Jahren fortgesetzt werden (Stabilisierungsphase).

Im Anschluss an die Stabilisierungsphase kann die Dosis in der Regel schrittweise reduziert werden (► Abb. 17.3). Danach sollte aber weiterhin ein enger ärztlicher Kontakt gepflegt werden, um mögliche Rezidive frühzeitig zu erkennen.

17.4.3 Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe

Beim zweiten oder mehrfachen Auftreten der Erkrankung wird im Allgemeinen eine Behandlungsdauer von 2–5 Jahren vorgeschlagen. Patienten, die sehr häufig erkranken oder bei denen sich die Symptome garnicht zurückbilden (keine Remission), benötigen eine **Dauertherapie**.

Entsprechend der DGPPN-(Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) Leitlinie soll zur Langzeitmedikation das Antipsychotikum eingesetzt werden, unter dem eine Remission oder Response erzielt werden konnte. Vielfach wird den neueren Antipsychotika in der Langzeittherapie der Vorzug gegeben; bei guter Response und Verträglichkeit kann aber ein konventionelles Neuroleptikum beibehalten werden. Bei der Auswahl spielt das Nebenwirkungsprofil eine entscheidende Rolle (EPMS, Gewichtszunahme, endokrine, kardiale Effekte). Ein Depot-Antipsychotikum sollte dem Patienten optional angeboten werden, insbesondere bei fraglicher Compliance.

Depotpräparate

Je nach verwendeter Substanz kann eine Injektion in Abständen von 1–4 Wochen die für viele Patienten lästige tägliche Tabletteneinnahme ersetzen. Dabei sollte Folgendes berücksichtigt werden: Rein rechnerisch lässt sich zwar für jedes oral verabreichte Neuroleptikum bestimmen, welche Substanzmenge eines Depotpräparats notwendig wäre. In der Praxis ist es allerdings sinnvoller, ein bestimmtes Depotpräparat erst zu wählen, wenn der Patient bereits gut auf die orale Therapie angesprochen hat. Die Umstellung sollte überlappend erfolgen, d. h. die orale Medikation allmählich verringert werden. Bei einem abrupten Übergang von einem oralen auf ein Depotpräparat käme es anfangs zu einer Unterdosierung.

Die Verordnung von Depotpräparaten macht es nicht nur dem Patienten einfacher, sondern sie kann auch – wegen der erforderlichen regelmäßigen Arztkonsultationen – zur Vertiefung der Arzt-Patienten-Beziehung beitragen.

Niedrigdosierung

Die Rate der Wiedererkrankungen (Rezidive) hat sich durch die Langzeittherapie mit Depotneuroleptika in den letzten Jahren deutlich verringert. Da die Langzeitmedikation mit verschiedenen Nebenwirkungen, insbesondere Bewegungsstörungen (Spätdyskinesien), einhergehen kann, wurde in den letzten Jahren versucht, zur Rezidivprophylaxe nur niedrige Dosen zu verwenden. Dabei hat sich jedoch gezeigt, dass unterhalb einer gewissen Dosis (ca. 1/5 der Standarddosierung) kein Schutz mehr vorhanden ist und die Rezidivrate wieder zunimmt. Möglich ist auch eine intermittierende Therapie (Frühinterventionsstrategie; □ Abb. 17.3), die aber einen kooperativen Patienten voraussetzt, der Frühwarnzeichen zu beachten gelernt hat (Psychoedukation!).

Grundsätzlich ist ein individuelles „Austitrieren“ der (kleinstmöglichen) Neuroleptikadosis erforderlich. Aus Gründen der besseren Compliance ist die Depotmedikation oder die (abendliche) Einmaldosierung zu empfehlen.

Orale Gabe

Bei der Langzeittherapie mit einem oral verabreichten Neuroleptikum/Antipsychotikum wird heute

vielfach den neueren sog. atypischen Antipsychotika (z. B. Aripiprazol, Quetiapin, Risperidon) der Vorzug gegeben. Diese weisen eine deutlich niedrigere Rate an extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen auf, sind wirksam bei einer häufig vorhandenen Minus-symptomatik, scheinen bessere Effekte auf affektive und kognitive Symptome zu haben als konventionelle Neuroleptika und insgesamt die Lebensqualität zu erhöhen. Diesen Vorteilen stehen einige Nebenwirkungen wie z. B. Gewichtszunahme (► Abschn. 17.5) – gegenüber.

Stellenwert im Gesamtbehandlungskonzept

Eine Langzeitmedikation bzw. Rezidivprophylaxe mit Neuroleptika hat im Sinne eines „Stress-Puffers“ grundlegende Bedeutung für die Rehabilitation vieler schizophrener Patienten. In Langzeitstudien zeigte sich allerdings, dass neben der medikamentösen Behandlung mit Neuroleptika auch andere Therapiestrategien eine wesentliche Rolle spielen, um das Rückfallrisiko zu senken. So wurde in den letzten Jahren vermehrt versucht, die Familien schizophrener Patienten in die Therapie einzubeziehen. Wie es scheint, kann das „Familienklima“ (Art des Umgangs mit dem Kranken) entscheidend daran mitwirken, ob es – auch unter Neuroleptikaschutz – zu einer erhöhten Rate von Rückfällen kommt (Modell der „Expressed Emotions“).

Bewährt haben sich auch sog. psychoedukative Gruppen, in denen Patienten und Angehörige im Umgang mit der Krankheit und ihrer Behandlung geschult werden, wodurch die Compliance beträchtlich gesteigert werden kann. Zu den neuen psychotherapeutischen Ansätzen zählt die sog. metakognitive Therapie.

Für die erfolgreiche Rehabilitation schizophrener Patienten ist ein Gesamtbehandlungskonzept unverzichtbar, das psychosoziale, psychotherapeutische und im weiteren Sinn familientherapeutische Maßnahmen einschließt.

► In der Behandlung der Schizophrenie sind Antipsychotika der wichtigste Baustein. Mit diesen lassen sich akute Krankheitszustände behandeln und ein Wiederauftreten der

Symptomatik vorbeugen. In der Langzeitbehandlung besitzen Depot-Antipsychotika einen hohen Stellenwert.

17.5 Unerwünschte Wirkungen/ Nebenwirkungen und Gegenanzeigen

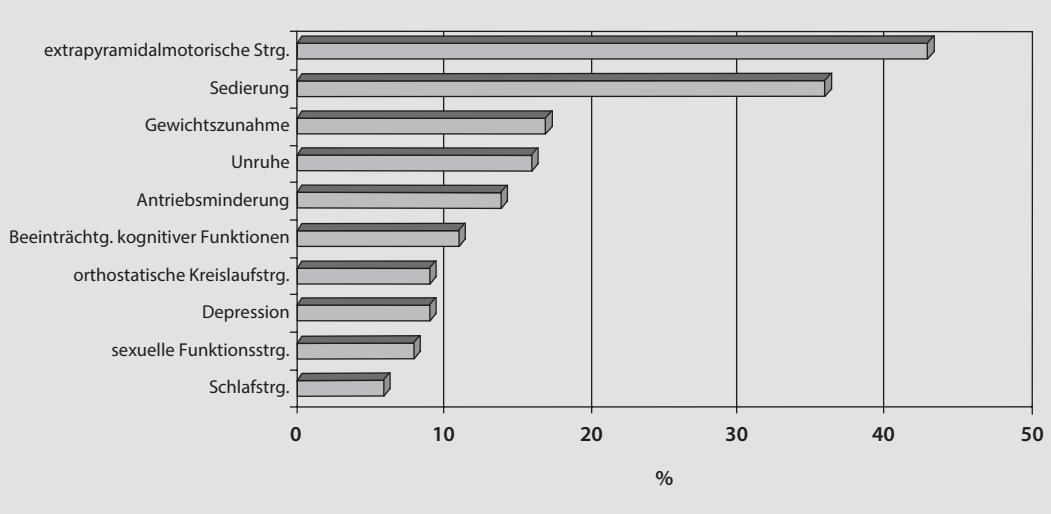
Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen der Antipsychotika sind in □ Tab. 17.3 zusammengefasst (siehe auch □ Abb. 17.4).

17.5.1 Extrapiramidalmotorische Symptome

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen – insbesondere hochpotenter Neuroleptika – sind extrapiramidalmotorische Symptome (EPMS). Es gibt einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von EPMS zwischen FGA und SGA. Die Inzidenzen liegen bei FGA bei ca. 25 %, bei SGA bei ca. 5 %. Es gibt allerdings auch SGA (Amisulprid, Risperidon), die v. a. dosisabhängig vergleichbar häufig EPMS induzieren wie SGA. Klinisch werden als EPMS Frühdyskinesien/Dystonien, Parkinsonoid, Akathisie und Spätdyskinesien unterschieden

□ Tab. 17.3 Wichtige Nebenwirkungen von Antipsychotika

Wirkstoff/Wirkgruppe	Wichtige Nebenwirkungen
Antipsychotika der ersten Generation	
Butyrophenone, hochpotent (Haloperidol u. a.)	Extrapiramidalmotorische Störungen Gewichtszunahme
Butyrophenone, niederpotent (Melperon u. a.)	Sedierung
Loxapin (Adasuve)	Geschmacksstörungen, Sedierung
Trizyklische Substanzen, hochpotent (Flupentixol u. a.)	Extrapiramidal-motorische Störungen Gewichtszunahme, anticholinerge Wirkungen, Leberfunktionsstörungen, Blutbildveränderungen
Trizyklische Substanzen, niederpotent (Chlorprothixen u. a.)	Sedierung, anticholinerge Wirkungen, Leberfunktionsstörungen, Blutbildveränderungen
Antipsychotika der zweiten Generation	
Amisulprid	Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Hyperprolaktinämie
Aripiprazol	Kopfschmerzen, Sedierung, initial auch Unruhe, Übelkeit
Asenapin	Sedierung
Clozapin	Orthostase, Sedierung, Obstipation, Gewichtszunahme, metabolische Effekte, Speichelbluss, (selten, aber gefährlich: Agranulozytose, epileptische Anfälle, Delir)
Olanzapin	Gewichtszunahme, metabolische Effekte
Paliperidon	Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, dosisabhängig EPMS, sexuelle Nebenwirkungen
Quetiapin	Sedierung, Hypotonie, Schwindel
Risperidon	Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, dosisabhängig EPMS, sexuelle Nebenwirkungen
Sertindol	EKG-Veränderungen (QT-Zeit-Verlängerung), Rhinitis, Gewichtszunahme
Ziprasidon	Kopfschmerzen, Unruhe (v. a. initial), Übelkeit, EKG-Veränderungen (QT-Zeit)



■ Abb. 17.4 In Bezug auf die Lebensqualität relevante Neuroleptika-Nebenwirkungen aus Patientensicht (N = 504). (Adapt. nach Angermeyer und Matschinger 2000)

Frühdyskinesien

Sie gehören zu den wichtigsten und am meisten beeinträchtigenden Nebenwirkungen hochpotenter Neuroleptika und können zu Beginn der Behandlung bei etwa 5–30 % der Patienten auftreten. Es kommt dabei (akut) zu Verkrampfungen der mimischen (Gesichts-)Muskulatur, der Zungen-/Schlundmuskulatur, zu Blickkrämpfen und Bewegungsstörungen im Bereich der Hals- und Armmuskulatur. Diese harmlosen, aber außerordentlich beeinträchtigenden, oft plötzlich auftretenden Nebenwirkungen können durch Gabe eines Anticholinergikums (z. B. Biperiden [Akineton]) schnell gebessert werden. Für den Bedarfsfall sollten Patienten daher zu Beginn einer Neuroleptikabehandlung solche „Gegenmittel“ zur Verfügung haben. Offenbar gibt es individuelle Unterschiede in Bezug auf die Neigung (Disposition) zu derartigen Frühdyskinesien; bei vielen Patienten treten sie nie auf, bei manchen schon nach ganz geringen Neuroleptikadosen.

- eingeschränkte motorische Beweglichkeit mit Verlust der Mitbewegungen,
- kleinschrittiger Gang,
- erhöhte Muskelspannung,
- Tremor,
- Speichelbluss und
- Salbengesicht.

Mediziner sprechen von der sog. **Parkinson-Trias**: Tremor, Rigor, Akinese. Die Häufigkeit, mit der es auftritt, hängt von der Dosierung, der Wirkungsstärke des Neuroleptikums und der individuellen Disposition des Kranken ab und liegt bei 20–30 %. Diese Nebenwirkung kann im Mittel nach etwa 10-tägiger Behandlung auftreten und bildet sich durch die Gabe eines Anticholinergikums (z. B. Biperiden [Akineton]) zurück.

Bewegungsunruhe

Relativ oft kann es im Laufe einer längeren Antipsychotikabehandlung zu einer Sitz- und/oder Bewegungsunruhe (**Akathisie/Tasikinesie**) kommen. Die Angaben über die Häufigkeit sind sehr unterschiedlich und schwanken zwischen 20–60 %, im Mittel betragen sie 25 %. Beide Nebeneffekte werden am ehesten unter hochpotenten Neuroleptika

Parkinson-Syndrom

Die zweite wichtige extrapyramidalmotorische Nebenwirkung ist das durch Neuroleptika bedingte Parkinson-Syndrom, das sich durch folgende Symptome bemerkbar macht:

beobachtet; sie werden subjektiv als sehr quälend empfunden und zwingen entweder zur Dosisreduktion oder zum Umsetzen, evtl. auf Clozapin. Als medikamentöse Behandlungsmaßnahme kann auch ein Versuch mit Betablockern (z. B. Propranolol 30–80 mg) oder mit Benzodiazepinen (Lorazepam 1–2 mg/Tag) unternommen werden.

Spätdyskinesie

Die vierte Form der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen wird als Spätdyskinesie (tardive Dyskinesie) bezeichnet. Sie tritt mit größerer Häufigkeit erst nach etwa 2 Jahre dauernder Neuroleptikatherapie auf. Das Auftreten scheint in deutlichem Zusammenhang mit der Zeitdauer der Einnahme zu stehen. Untersuchungen sprechen von einer Häufigkeit von 5 % pro Jahr der Einnahme für klassische Neuroleptika; für atypische Substanzen liegt dieser Wert mit ca. 1 % pro Jahr signifikant niedriger. Die Symptome sind typischerweise unauffällig (diskret), sodass sie vom Patienten zumeist gar nicht bemerkt werden, und äußern sich in Form unwillkürlicher Zuckungen, v. a. im Bereich der Mund- und Gesichtsmuskulatur. Sehr selten sind bizarre gestörte Körperforschungen („Pisa-Syndrom“) und Verkrampfungen der Atemmuskulatur. Betroffen sind vorwiegend ältere Patienten und Kranke mit hirnorganischer Vorschädigung. Spätdyskinesien müssen leider bislang als meist irreversible Komplikationen einer Langzeitbehandlung mit v. a. klassischen Neuroleptika angesehen werden. Als Ursache vermutet man eine **Überempfindlichkeit der Dopaminrezeptoren**. Da die Nebenwirkung sehr schlecht reversibel ist, sollte alles unternommen werden, um sie erst gar nicht auftreten zu lassen. Zur Früherkennung dient der sog. Zungenruhighaltetest, der erste Anzeichen einer Spätdyskinesie im Mundbereich erkennen lässt. Therapeutisch kann versucht werden, auf ein anderes Präparat mit geringerem Spätdyskinesierisiko zu wechseln (SGA!), manchmal hilft (jedoch nur vorübergehend) eine Erhöhung(!) der Neuroleptikadosis. Die Antipsychotika dürfen keinesfalls abrupt abgesetzt werden; Anticholinergika wie Akineton sind wirkungslos. Eine kurzfristige Besserung ist manchmal durch die Gabe eines Benzodiazepins zu erreichen, auch ein Versuch mit Clozapin (z. B. Leponex) oder Tiaprid (z. B. Tiapridex) kann unternommen

werden. Clozapin ist das einzige Antipsychotikum, unter dem keine Spätdyskinesien beschrieben sind. Wichtigste Vorsichtsmaßnahme bleibt die regelmäßige Überwachung eines mit Neuroleptika behandelten Patienten, insbesondere in der Wahl der niedrigst möglichen Dosierung.

EPMS bei Substanzen der 2. Generation

Das Risiko für extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS) ist – in vielen Untersuchungen bestätigt – bei den Antipsychotika der 2. Generation signifikant verringert. Allerdings gibt es auch hier Substanzen, in erster Linie Amisulprid und Risperidon bzw. Paliperidon, bei denen dosisabhängig EPMS auftreten können. Werden die üblichen klinischen Dosierungsbereiche eingehalten, sind EPMS bei den genannten Substanzen allerdings selten; erst ab gewissen „Schwellenwerten“ (Amisulprid: > 600 mg/Tag, Risperidon: > 6 mg/Tag, Paliperidon: > 9 mg/Tag) steigt das Risiko deutlich an. Bei den übrigen SGA sind EPMS sehr selten; bei Clozapin und Quetiapin liegt die Häufigkeit im Placebobereich.

17.5.2 Blut-, Haut-, Augen- und Leberveränderungen

Wichtig sind mögliche Auswirkungen der klassischen Neuroleptika und v. a. von Clozapin auf das **weiße Blutbild**. Neben vorübergehenden Schwankungen der Leukozytentanzahl kann es – selten – zu einer ernsteren Komplikation in Form der Agranulozytose kommen. Bereits ab Leukozytentanzahlen unter $3000/\text{mm}^3$ (Leukopenie) muss die Entwicklung einer Agranulozytose (Leukozytentanzahl $\leq 500/\text{mm}^3$) befürchtet werden. Durch regelmäßige Kontrolle lässt sich eine solche Entwicklung jedoch meist frühzeitig erkennen; Sekundärphänomene wie Fieber und Angina können bereits Spätsymptome sein und dürfen nicht als alleinige Indikatoren verwendet werden. Die Ursache dieser Nebenwirkung ist immer noch nicht endgültig geklärt; Angaben über die Häufigkeit von Agranulozytosen unter bestimmten Medikamenten sind sehr schwer zu erhalten, da viele der betroffenen Patienten mehrfach mediziert wurden; man rechnet mit etwa 0,1 %; der Manifestationszeitpunkt liegt besonders zwischen

der 4. und 10. Behandlungswoche. Bei Auftreten einer Leukopenie und erst recht einer **Agranulozytose** sind die Antipsychotika sofort abzusetzen und evtl. intensivmedizinische Maßnahmen zu veranlassen. Ursächlich in Frage kommen in der Regel Phenothiazinderivate und v. a. Clozapin.

Die sonstigen Blutbildveränderungen (Eosinophilie, Monozytose, Lymphozytose) sind unspezifisch und erfordern keine Änderung der Behandlung.

Nebenwirkungen können auch im Bereich der **Leber** und des Gallengangsystems auftreten; ein vorübergehender Anstieg der Leberenzyme ist meist harmlos und erfordert nur bei längerfristiger Persistenz oder bei starker Erhöhung ein Absetzen des Präparats. Abgesetzt werden muss auf jeden Fall beim (seltenen) Auftreten einer Gelbsucht. Bei sedierenden, schwachpotenten Neuroleptika kann es in Einzelfällen zur Ausbildung von **Thrombosen** (in Bein- und Beckenvenen) kommen, insbesondere wenn die Patienten bettlägerig sind, an Venenerkrankungen leiden und/oder Ovulationshemmer („Pille“) einnehmen.

Gelegentlich können allergische Hautreaktionen auftreten; bei manchen Patienten ist unter Phenothiazinen eine vermehrte Lichtempfindlichkeit (**Fotosensibilisierung**) zu beobachten, sodass von Sonnenbädern und dem Besuch von Solarien abzuraten ist. In einigen Fällen ist es zu Pigmentablagerungen an **Hornhaut und Linse des Auges** gekommen; bei einer Dauerbehandlung mit Phenothiazinen empfiehlt sich eine Augenhintergrundkontrolle in etwa halbjährlichen Abständen.

17.5.3 Während der Behandlung mit Antipsychotika ist es notwendig, in regelmäßigen, zu Beginn kurzen Abständen Blutuntersuchungen durchzuführen und insbesondere die Leukozyten und die Leberenzyme zu bestimmen.

Bei Absinken der Leukozyten ist eine engmaschigere Kontrolle angezeigt. Bei Leukozytenwerten von $\leq 3000/\text{mm}^3$ ist die Substanz abzusetzen. Für Clozapin gibt es genaue Vorgaben des Gesetzgebers hinsichtlich der Häufigkeit der Durchführung von Blutbildkontrollen. Diese sind unbedingt einzuhalten!

17.5.3 Zentralnervöse, vegetative und psychische Nebenwirkungen

Delirante Syndrome können v. a. bei Substanzen mit anticholinergem Wirkungsprofil auftreten. Hierzu zählen in erster Linie Clozapin und die niederpotenten Neuroleptika aus der Gruppe der Phenothiazine (z. B. Perazin, Levomepromazin). Von den SGA ist Olanzapin zu nennen. Alle anderen SGA besitzen nur ein sehr niedriges Risiko. Das Risiko steigt bei schnellem Aufdosieren in den ersten Behandlungstagen und ist generell höher bei älteren Patienten. Besonders hoch ist es, wenn verschiedene Substanzen mit anticholinriger Komponente kombiniert werden.

Von praktischer Bedeutung sind **vegetative Nebenwirkungen** wie (leichte) Blutdrucksenkung und Pulsbeschleunigung (Kreislaufabilität), Sekretionsstörungen der Speichel- und Schweißdrüsen sowie (selten) Blasenentleerungsstörungen, die bevorzugt bei niederpotenten Neuroleptika auftreten.

Schließlich sei noch auf **psychische Nebenwirkungen** der Antipsychotika hingewiesen. Viele Patienten klagen über **Müdigkeit** und **Störungen der Konzentrationsfähigkeit**. Die Abgrenzung von therapeutisch nicht gewünschter Sedierung einerseits und krankheitsbedingten Denkstörungen andererseits ist hier nicht immer einfach. In der Gruppe der FGA besteht ein inverser Zusammenhang zwischen antipsychotischer Potenz und sedierender Wirkung. Hochpotente FGA wie z. B. Haloperidol sind wenig sedierend, deutlich sedierend wirken dagegen alle niederpotenten klassischen Substanzen. Bei den SGA ist Clozapin die Substanz mit dem höchsten Sedierungspotenzial, gefolgt von – v. a. initial – Quetiapin. Aripiprazol, Ziprasidon, Sertindol und Amisulprid besitzen praktisch keine sedierenden Eigenschaften.

Nach längerfristiger Behandlung mit Neuroleptika können **depressive Verstimmungszustände** auftreten. Ob es sich dabei um eine arzneimittelbedingte Depression handelt oder um eine Erscheinung, die zur eigentlichen Krankheit gehört und nach Abklingen der akuten Symptomatik bestehen bleibt, ist umstritten. In der Praxis empfiehlt es sich, die Neuroleptika möglichst zu reduzieren oder auf ein SGA umzustellen. Falls dies nicht zum Erfolg führt, kann

die Kombinationstherapie mit einem Antidepressivum erwogen werden.

Sehr selten können **große epileptische Anfälle** bei Patienten mit vorgeschädigtem Gehirn, bei Behandlung mit zu hohen Dosen oder zu rascher Dosisteigerung sowie bei abruptem Absetzen hoher Neuroleptikadosen auftreten. Das höchste Risiko besteht bei Clozapin. Bei dieser Substanz ist die Inzidenz von Krampfanfällen eng mit der Höhe des Plasmaspiegels verbunden und steigt bei einem Spiegel > 1000 ng/ml massiv an.

I Sowohl FGA als auch SGA führen zu einem gegenüber Placebo leicht, aber signifikant erhöhten Risiko von Mortalität und zerebrovaskulären Ereignissen bei älteren Patienten mit Demenz. Dem Einsatz bei diesem Patientenkreis muss eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorausgehen. Ist dieser unvermeidbar, z. B. bei Aggressivität oder Wahn im Rahmen einer Demenz, darf er nur zeitlich befristet erfolgen (max. 3–6 Monate). Einziges zugelassenes Antipsychotikum bei dieser Indikation ist bislang Risperidon.

➤ Abhängigkeitsentwicklungen sind bei Antipsychotika nicht bekannt.

17.5.4 Hormonelle Nebenwirkungen

Alle „klassischen“ und einige der neueren Antipsychotika führen zu einem Anstieg der Prolaktinsekretion (bedingt durch die Dopaminrezeptorenblockade im Bereich der Hirnanhangdrüse [Hypophyse]); dies kann bei Frauen zu Störungen des Menstruationszyklus und Galaktorrhö (Milchabsonderung) führen, bei Männern zu Gynäkomastie und selten auch zu Galaktorrhö. Weitere Symptome sind Störungen von Erektion und Ejakulation und Dämpfung des Geschlechtstrieb. Auf jeden Fall, speziell auch im Hinblick auf mangelnde Compliance, muss diesen endokrinen und sexuellen Nebenwirkungen besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Bei den Antipsychotika kann dabei zwischen 2 Gruppen unterschieden werden. Die erste führt zu keinen

klinisch relevanten Prolaktinerhöhungen, hierzu zählen u. a. Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Ziprasidon. Die 2. Gruppe besitzt deutliche prolaktinerge Effekte und kann entsprechende Nebenwirkungen auslösen. Insbesondere Amisulprid, aber auch alle hochpotenten klassischen Neuroleptika sowie die beiden SGA Risperidon und Paliperidon sind hier zu nennen.

17.5.5 Gewichtszunahme, Diabetes und Dyslipidämie

Eine für viele Patienten sehr lästige Nebenwirkung ist die Steigerung des Appetits und eine daraus resultierende Gewichtszunahme. Ein besonderes Risiko stellen in diesem Zusammenhang Clozapin und Olanzapin dar; 10–40 % der mit diesen Substanzen behandelten Patienten sind von deutlichen Gewichtszunahmen von > 10 % des Ausgangsgewichts betroffen. Generell ist das Risiko schizophrener Patienten für Übergewicht und Diabetes um den Faktor 1,5- bis 2-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht klar, ob dieses Phänomen eine Funktion der Krankheit oder der Behandlung dieser Krankheit darstellt.

Neben der antipsychotikainduzierten Gewichtszunahme sind in jüngster Zeit vermehrt weitere internistische Effekte dieser Medikamentengruppe in den Fokus des Interesses gelangt. Eine Gewichtszunahme geht unter der Therapie mit Antipsychotika nicht selten mit Glukose- und Lipidstoffwechselstörungen einher. Der **Glukosestoffwechsel** kann in Form einer Verminderung der Glukosetoleranz betroffen sein. Zusammen mit Bluthochdruck wird diese Kombination verschiedener Stoffwechselstörungen auch als **metabolisches Syndrom** bezeichnet. Das Risiko für metabolische Veränderungen unter Antipsychotika der 2. Generation wird nach einem Konsensus-Statement verschiedener amerikanischer Fachgesellschaften wie folgt eingeschätzt:

- Clozapin und Olanzapin (höchstes Risiko),
- Quetiapin und Risperidon (moderates Risiko),
- Aripiprazol und Ziprasidon (niedriges Risiko)

Die veränderte Risikobeurteilung spiegelt sich auch in den neuen Empfehlungen für Kontrolluntersuchungen

wieder. Parameter wie Bauchumfang, Gewicht, Nüchternglukose und Lipidstatus müssen jetzt bei den betroffenen Substanzen engmaschiger kontrolliert werden.

Unzweifelhaft bewirken verschiedene atypische Substanzen deutliche Gewichtszunahme und auch beim Diabetesrisiko stehen diese Substanzen vorne. Die Ursachen für die Gewichtszunahme sind unbekannt; es werden verschiedene Mechanismen diskutiert, wobei in jüngster Zeit v. a. den antihistaminergen Effekten besondere Bedeutung zugeschlagen wird. Ein möglicher Mechanismus für die diabetogene Wirkung scheint ein direkter negativer Einfluss auf die Insulinwirkung bedingt durch Insulinresistenz zu sein.

In der Übersicht werden Maßnahmen zum Management bei metabolischen Störungen vorgestellt.

Management bei metabolischen Störungen

- Ausführliche Anamnese einschließlich Ernährungsgewohnheiten und Genussmittelgebrauch
- Gewichtskontrolle
- Regelmäßige Messung des Bauchumfangs, Kontrolle von Blutdruck, Lipidstatus, Nüchternblutzucker und der Schilddrüsenhormone
- Ernährungsberatung und gegebenenfalls Diätplan
- Beratung zur Veränderung des Lebensstils (regelmäßige Bewegung, kontrollierte Nahrungsaufnahme)
- Gegebenenfalls Umstellung der Medikation auf ein Präparat ohne nennenswerte metabolische Nebenwirkungen

17

17.5.6 Kardiale Nebenwirkungen

Antipsychotika können im EKG eine Verlängerung der sog. QT-Zeit bewirken; dies bedeutet ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Herzrhythmusstörungen und sehr selten einer potenziell tödlichen Kammertachyarrythmie. Das höchste Risiko für

QT-Zeit-Verlängerungen besteht bei der trizyklischen Substanz Thioridazin, gefolgt von dem ebenfalls konventionellen Pimozid. Generell können trizyklische Substanzen häufiger zu QT-Zeit-Verlängerungen im EKG führen. Auch einige neuere Substanzen (Sertindol, Ziprasidon) sind betroffen. Die meisten beobachteten QT-Zeit-Verlängerungen sind in der Monotherapie klinisch gut beherrschbar und ohne Folgen. Problematisch sind häufig Situationen, wenn 2 oder mehr Substanzen kombiniert werden, die ähnliche kardiale Effekte auslösen. Aripiprazol und Asenapin besitzen nach aktuellen Daten kein erhöhtes Risiko für QT-Zeit-Verlängerungen.

17.5.7 Übersicht über die Nebenwirkungen

Während in der Gruppe der Antipsychotika der 1. Generation für die Nebenwirkungen eine deutliche Zuordnung zur jeweiligen Substanzgruppe (u. a. Phenothiazine oder Butyrophenone, bzw. hoch- oder niederpotent) hergestellt werden kann, zeigt sich die Gruppe der Antipsychotika der 2. Generation sehr heterogen, was ihr Nebenwirkungsprofil betrifft (Tab. 17.3).

Bewegungsstörungen (EPMS) treten unter den SGA im Vergleich zu den FGA signifikant seltener auf. Dagegen werden die Nebenwirkungen Gewichtszunahme, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen in der Gruppe der SGA häufiger beobachtet.

- **Antipsychotika können zahlreiche Nebenwirkungen verursachen, jedoch sind nur sehr wenige schwerwiegend. Durch Verringerung der Dosis, Wechsel auf ein anderes Präparat oder ergänzende Gabe von speziellen Medikamenten können die meisten Nebenwirkungen gut behandelt werden.**

17.5.8 Gegenanzeigen

Gegenanzeigen für „klassische“ Neuroleptika sind akute Vergiftungen mit zentral-dämpfenden Pharmaka und Alkohol. Vorsicht ist angezeigt bei

17.7 · Einzelpräparate

■ Tab. 17.4 Auswahl wichtiger Wechselwirkungen von Antipsychotika

Antipsychotika, die besonders betroffen sind	Wechselwirkung mit	Mögliche Folge
Clozapin, Phenothiazine	Anticholinergika/Antihistaminika (Allergiemittel)	Anticholinerge Wirkungen und Nebenwirkungen verstärkt (Vorsicht bei Engwinkelglaukom, Darm-, Blasenatonie, Delir)
Clozapin	Carbamazepin und andere potenziell blutbildschädigende Substanzen (z. B. Metamizol, Mianserin)	Gefahr von Leukopenie und Agranulozytose
Quetiapin	Carbamazepin und andere Induktoren des CYP 3A4-Systems wie z. B. Johanniskraut	Deutliche Absenkung des Plasmaspiegels von Quetiapin
Alle Antipsychotika	Parkinsonmittel (z. B. L-Dopa, Bromocriptin)	Gegenseitige Wirkungsminderung
Clozapin, Olanzapin	Rauchen	Plasmaspiegel-Absenkung durch Induktion des CYP 1A2
Thioridazin und andere Phenothiazine, Pimozid, Sertindol, Ziprasidon	Substanzen, die EKG-Veränderungen bewirken können (z. B. Antiarrhythmika, bestimmte Antibiotika z. B. vom Makrolid-Typ, Mittel gegen Pilzerkrankungen wie z. B. Itraconazol, Erythromycin, Citalopram)	QT-Zeit-Verlängerungen im EKG (Herzrhythmusstörungen)
Alle Antipsychotika	Zentral dämpfende Pharmaka (Benzodiazepine, Hypnotika, Antihistaminika)	Verstärkte Sedierung

vorbestehenden organischen Hirnschäden, Blut- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Für die Klasse der SGA können keine einheitlichen Kontraindikationen für die gesamte Gruppe angegeben werden. Vielmehr bestehen für jede Substanz spezielle Vorgaben, die im Einzelfall abzuklären sind.

17.6 Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen

In ■ Tab. 17.4 findet sich eine Auswahl wichtiger Wechselwirkungen von Antipsychotika mit anderen Medikamenten.

17.7 Einzelpräparate

Nachfolgend sind die zurzeit in Deutschland erhältlichen Antipsychotika dargestellt. Die Substanzen sind in alphabetischer Reihenfolge

aufgelistet. Die angegebenen Dosierungen sind – soweit nicht anders angegeben – orale Tagesdosen. Zu beachten ist, dass die angegebenen Höchstdosen für die stationäre Behandlung gelten und dass die Dosierung immer individuell festgelegt werden muss.

Amisulprid	
Handelsnamen:	Solian u. a.
Kurzbeschreibung:	Substanz der 2. Generation aus der Gruppe der Benzamide; besonders bei Negativsymptomatik indiziert
Dosierung:	100–800 mg; bei primär Negativsymptomatik 50–300 mg; abendliche Gabe nicht empfohlen
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Unruhe, Schlaflosigkeit, dosisabhängig EPMS, Hyperprolaktinämie, sexuelle Nebenwirkungen

Aripiprazol		Chlorpromazin	
Handelsnamen:	Abilify, Abilify Maintena u. a.	Handelsnamen:	Nur noch im Ausland verfügbar
Kurzbeschreibung:	Substanz der 2. Generation; partieller Dopaminagonist; Inzidenz von EPMS, Gewichtszunahme, kardialen Störungen und sexuellen Nebenwirkungen sehr gering; auch zur Behandlung von Manien und zur vorbeugenden Gabe gegen Manien im Rahmen einer bipolaren Erkrankung zugelassen	Kurzbeschreibung:	„Erstes Neuroleptikum“, Phenothiazinderivat, Referenzsubstanz zur Einteilung nach der „neuroleptischen Potenz“; mittelstark antipsychotisch, sedierend
Dosierung:	10–30 mg Depot: 300–400 mg/ monatlich	Dosierung:	50–150 mg (bis max. 600 mg)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Kopfschmerzen, Sedierung, initial auch Unruhe, Übelkeit	Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Sedierung, Hypotonie, Verstopfung, Leberwerterhöhung
Asenapin		Chlorprothixen	
Handelsnamen:	Sycrest	Handelsnamen:	Chlorprothixen neuraxpharm u.a.
Kurzbeschreibung:	Substanz der 2. Generation; D ₂ - und 5-HT-Rezeptorantagonist	Kurzbeschreibung:	Niederpotentes konventionelles Thioxanthen-Derivat mit deutlich sedierender Wirkung
Dosierung:	10–20 mg; sublinguale Gabe; nach Einnahme 10 min kein Essen und Trinken!	Dosierung:	30–400 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Geschmacksstörungen, Müdigkeit, Angst, allergische Reaktionen	Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Sedierung, Hypotonie, Schwindel
Bromperidol		Clozapin	
Handelsnamen:	Impromen	Handelsnamen:	Leponex u. a.
Kurzbeschreibung:	FGA, hochpotentes Butyrophenonederivat; wenig sedierend	Kurzbeschreibung:	„Erstes“ atypisches Antipsychotikum; sehr geringe Inzidenz von EPMS; auch bei Therapieresistenz häufig wirksam; Verordnung an spezielle Auflagen gebunden
Dosierung:	1–10 mg; morgendliche Einmalgabe möglich	Dosierung:	75–300 mg (bis max. 900 mg stationär)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	EPMS, Hyperprolaktinämie	Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Gewichtszunahme, Speichel- fluss, Orthostase, Sedierung, Obstipation, Leukopenie, (selten, aber gefährlich: Agranulozytose, epileptische Anfälle, Delir, Myo- und Perikarditis)

17.7 · Einzelpräparate

Flupentixol	
Handelsnamen:	Fluanxol u. a.
Kurzbeschreibung:	FGA, hochpotentes Thioxanthen-Derivat; wenig sedierend
Dosierung:	3–15 mg (bis max. 30 mg); morgendlicher Dosisschwerpunkt Depot: 2-bis 4-wöchig 20–100 mg i.m.
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	EPMS, Hyperprolaktinämie

Haloperidol	
Handelsnamen:	Haldol u.a.
Kurzbeschreibung:	FGA, hochpotentes Butyrophenonderivat; Referenzsubstanz der Gruppe der Antipsychotika; wenig sedierend
Dosierung:	5–15 mg (bis max. 20 mg); i.v. nur unter EKG-Kontrolle! Depot: 3- bis 4-wöchig 50–150 mg i.m.
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	EPMS, Hyperprolaktinämie

Fluphenazin	
Handelsnamen:	Fluphenazin neuraxpharm (nur noch als Depot verfügbar)
Kurzbeschreibung:	FGA, hochpotentes Phenothiazinderivat
Dosierung:	5–15 mg (bis max. 40 mg) Depot: 2-bis 4-wöchig 12,5–100 mg i.m.
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	EPMS, Hypotonie, Müdigkeit

Levomepromazin	
Handelsnamen:	Neurocil u.a.
Kurzbeschreibung:	FGA, niederpotentes konventionelles Phenothiazin-Derivat mit deutlich sedierender Wirkung
Dosierung:	25–100 mg (bis max. 400 mg)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Sedierung, Hypotonie, Schwindel

Fluspirilen	
Handelsnamen:	Imap
Kurzbeschreibung:	FGA, hochpotent; nur als parenterales Depotpräparat verfügbar; wird überwiegend niedrig dosiert als „Wochentransquillizer“ eingesetzt
Dosierung:	Depot: 4–8 mg/Woche (bis max. 12 mg/Woche); 1,5 mg/Woche als Tranquillizer
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	EPMS

Loxapin	
Handelsnamen:	Adasuve
Kurzbeschreibung:	FGA, hochpotent. Nur zur stationären Behandlung leichter bis mittelschwerer Agitiertheit bei Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung
Dosierung:	Nur zur Inhalation, 9,1 mg. Falls erforderlich, kann nach 2 Stunden eine zweite Dosis angewendet werden. Ein Spray (Asthmamittel) zur Bronchodilatation muss für die Behandlung evtl. auftretender schwerwiegender respiratorischer Zwischenfälle immer verfügbar sein
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Sedierung, Geschmacksstörungen

Melperon		Perazin	
Handelsnamen:	Melneurin u. a.	Handelsnamen:	Perazin neuraxpharm
Kurzbeschreibung:	FGA, niederpotentes Butyrophenen-Derivat; wegen fehlender anticholinriger Nebenwirkungen besonders häufiger Einsatz in der Gerontopsychiatrie	Kurzbeschreibung:	FGA, mittelpotentes Phenothiazin-Derivat mit sedierender Wirkung
Dosierung:	50–400 mg	Dosierung:	50–600 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Hypotonie	Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Sedierung, Hypotonie, Schwindel
Olanzapin		Perphenazin	
Handelsnamen:	Zyprexa, Zypadhera u. a.	Handelsnamen:	Perphenazin neuraxpharm
Kurzbeschreibung:	Substanz der 2. Generation; geringe Inzidenz von EPMS; auch zur Behandlung von Manien und zur vorbeugenden Gabe gegen Manien im Rahmen einer bipolaren Erkrankung zugelassen	Kurzbeschreibung:	FGA, hochpotentes Phenothiazin-Derivat
Dosierung:	5–20 mg Depot: 150 bzw. 210 mg alle 2 Wochen; 300 bzw. 405 mg alle 4 Wochen	Dosierung:	8–24 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Gewichtszunahme, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, erhöhte Blutzuckerwerte, Dyslipidämie	Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	EPMS, Prolaktinerhöhung, Hypotonie, Müdigkeit
Paliperidon		Pimozid	
Handelsnamen:	Invega, Xeplion, Trevicta	Handelsnamen:	Orap
Kurzbeschreibung:	Substanz der 2. Generation; aktiver Metabolit von Risperidon	Kurzbeschreibung:	FGA, hochpotente Substanz; nicht sedierend
Dosierung:	3–12 mg, morgendlicher Dosisschwerpunkt Depot: – Xeplion: 50–100 mg alle 4 Wochen (initiale „loading dose“ von 150 mg am Tag 1 und 100 mg am Tag 8) i. m. – Trevicta: 175–525 mg/alle 3 Monate i. m.	Dosierung:	2–16 mg; keine abendliche Gabe
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Hypotonie, dosisabhängig Prolaktinerhöhung und EPMS	Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	EPMS, Prolaktinerhöhung, QT-Zeit-Verlängerung im EKG
Pipamperon			
Handelsnamen:	Dipiperon u. a.		
Kurzbeschreibung:	FGA, niederpotentes Butyrophenen-Derivat; wegen fehlender anticholinriger Nebenwirkungen besonders häufiger Einsatz in der Gerontopsychiatrie		
Dosierung:	60–360 mg		
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Hypotonie		

17.7 · Einzelpräparate

Promethazin	
Handelsnamen:	Atosil u. a.
Kurzbeschreibung:	FGA, niederpotentes Phenothiazin-Derivat mit deutlich sedierender und antiallergischer Wirkung; keine nennenswerte antipsychotische Wirkung
Dosierung:	50–600 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Hypotonie, Verstopfung

Prothipendyl	
Handelsnamen:	Dominal
Kurzbeschreibung:	FGA, niederpotente Substanz; deutlich schlafanstoßend
Dosierung:	40–160 mg (bis max. 320 mg)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Hypotonie, Verstopfung

Quetiapin	
Handelsnamen:	Seroquel u. a.
Kurzbeschreibung:	Substanz der 2. Generation; sehr geringe EPMS-Inzidenz; leicht sedierend; auch zur Therapie manischer Episoden und schwerer depressiver Episoden bei bipolaren Störungen zugelassen; zur Prävention von Rückfällen bei bipolaren Störungen, deren manische oder depressive Episode auf Quetiapin angesprochen hat; als Zusatztherapie zur Behandlung unipolarer depressiver Erkrankungen
Dosierung:	300–800 mg; 150–300 mg in der Depressionsbehandlung
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Sedierung, Hypotonie, Schwindel, Asthenie

Risperidon	
Handelsnamen:	Risperdal, Risperdal Consta u. a.
Kurzbeschreibung:	Substanz der 2. Generation mit deutlich serotonergem Wirkprofil; geringe EPMS-Inzidenz im Dosisbereich bis 6 mg
Dosierung:	2–6 mg
Depot: i. m., je nach klinischem Bild 25/37,5/50 mg 14-tägig	
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Unruhe, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, dosisabhängig EPMS und Hyperprolaktinämie

Sertindol	
Handelsnamen:	Serdolect
Kurzbeschreibung:	Substanz der 2. Generation; nur für Patienten, die ein anderes Antipsychotikum nicht vertragen haben; EKG-Kontrollen vorgeschrieben
Dosierung:	4–20 mg; langsame Dosissteigerung
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Gewichtszunahme, EKG-Veränderungen (QT-Zeit-Verlängerung), Rhinitis, verstopfte Nase

Sulpirid	
Handelsnamen:	Dogmatil u. a.
Kurzbeschreibung:	Atypisches Antipsychotikum aus der Benzamidgruppe; in niedriger Dosierung antriebssteigernd und leicht antidepressiv, in höherer Dosierung antipsychotisch wirksam
Dosierung:	300–1000 mg (antipsychotische Indikation) 100–300 mg (antidepressive Indikation) Hauptdosis morgens, nicht nach 16.00 Uhr
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Unruhe, Tachykardie, Galaktorrhö, Amenorrhö (infolge von Prolaktinanstieg), EPMS

Thioridazin	
Handelsnamen:	Melleril u. a.
Kurzbeschreibung:	FGA, niederpotentes Phenothiazin-Derivat mit deutlich anticholinriger Wirkung; hohes Risiko von Nebenwirkungen am Herzen (QT-Zeit-Verlängerung)
Dosierung:	75–200 mg (bis max. 600 mg)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Sedierung, Hypotonie, Schwindel, EKG-Veränderungen (QT-Zeit-Verlängerung)
Ziprasidon	
Handelsnamen:	Zeldox u. a.
Kurzbeschreibung:	Substanz der 2. Generation; geringe EPMS-Inzidenz; leicht sedierend
Dosierung:	80–160 mg; Substanz sollte wegen besserer Resorption zum Essen eingenommen werden
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Kopfschmerzen, Benommenheit, Agitiertheit, Übelkeit, EKG-Veränderungen (QT-Zeit-Verlängerung)
Zuclopenthixol	
Handelsnamen:	Ciatyl Z, Ciatyl Acuphase, Ciatyl Depot
Kurzbeschreibung:	FGA, mittelpotentes Thioxanthinen-Derivat mit sedierender Wirkung
Dosierung:	2–75 mg Depot: 200–400 mg 2-bis 4-wöchig Acuphase: 50–150 mg/alle 2–3 Tage
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, EPMS, Hyperprolaktinämie, Hypotonie

Tranquilizer (Beruhigungsmittel)

- 18.1 Einteilung – 138
- 18.2 Präparateübersicht – 139
- 18.3 Pharmakologische Wirkung – 139
- 18.4 Grundzüge der Behandlung – 142
- 18.5 Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen und Gegenanzeigen – 144
- 18.6 Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen – 146
- 18.7 Einzelpräparate – 147

18.1 Einteilung

Die Entwicklung der modernen Tranquillizer nahm ihren Ausgang von Muskelrelaxanzien und Sedativa. Auch die heute angewandten Tranquillizer besitzen fast alle mehr oder weniger ausgeprägte sedierende (schlafanstoßende) und muskelentspannende Wirkungen. Neben den Barbituraten war bis zum Jahre 1960 Meprobamat der Hauptvertreter der Tranquillizer. Mit der Entdeckung der Benzodiazepine 1960 entwickelte sich diese Gruppe zu den bei weitem wichtigsten und weltweit am verbreitetsten Tranquillizern.

Tranquillizer (Beruhigungsmittel) sind Psychopharmaka, die zur Behandlung von Angst- und Spannungszuständen verwendet werden. Sie werden auch als Anxiolytika (= angstlösende Mittel) bezeichnet. Ihre angstlösende, beruhigende und emotional entspannende Wirkung bezeichnet man als klinischen Tranquillizereffekt. Neben den eigentlichen Tranquillanzien (lat. *tranquillare* = beruhigen) zeigen auch niedrig dosierte Antipsychotika, sedierende Antidepressiva, Pregabalin und z. T. auch Betarezeptorenblocker diese Wirkung. Charakteristisch für Tranquillizer im engeren Sinne ist, dass sie einen schnellen Wirkungseintritt ohne Latenzzeit aufweisen und auch bei Gesunden Wirkungen zeigen. Sie besitzen keinen Einfluss auf psychotische Symptome (keine antipsychotische Wirkung). Der alte Begriff *Psychosedativum* basiert darauf, dass Hypnotika in niedriger Dosis ähnlich wie Tranquillizer wirken. Es bestehen – dosisabhängig – fließende Übergänge zwischen Tranquillizern und Schlafmitteln.

18.1.1 Chemisch-pharmakologische Einteilung

Einteilung

- Benzodiazepine
- Trizyklische bzw. chemisch andersartige Tranquillizer: Opipramol, Buspiron
- Pregabalin
- Niedrig dosierte Antipsychotika
- Phytotherapeutika (pflanzliche Sedativa)

Benzodiazepine nehmen dank ihrer pharmakologischen Vorteile bis heute den ersten Rang unter den Tranquillizern ein.

Trizyklische Tranquillizer (Opipramol/Insidon) stellen den Übergang zu den Antidepressiva dar; zu den **chemisch andersartigen Tranquillizern** (oft als Nicht-Benzodiazepin-Tranquillizer beschrieben) zählt Buspiron.

In niedriger Dosierung (unterhalb der sog. neuroleptischen Schwelle) können auch **Antipsychotika** aufgrund ihrer dämpfenden, affektiv-entspannenden Wirkung als Tranquillizer eingesetzt werden. Vorteilhaft ist hier, dass sie keine Abhängigkeit hervorrufen und als Depotspritze verabreicht werden können, nachteilig ist die höhere Nebenwirkungsrate (► Kap. 17).

Das in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen und Epilepsien schon länger eingesetzte Pregabalin ist auch zur Therapie von Angststörungen (generalisierte Angststörungen/GAD) zugelassen

Phytotherapeutika (u. a. Lavendelöl, Baldrian, Hopfen, Passionsblume) haben schon seit Jahrhunderten einen hohen Stellenwert in der Volksmedizin. Gerade in jüngerer Zeit werden Technik und Chemie nicht nur in der Medizin häufig abgelehnt, während pflanzliche Arzneimittel eine „Renaissance“ erleben und ihr Verbrauch deutlich ansteigt. Ein spezieller Extrakt aus Lavendelöl (Silexan) ist für die Behandlung von Unruhezuständen bei ängstlicher Verstimmung zugelassen (Lasea). Die Zulassung beruhte auf zwei kleineren placebokontrollierten Studien sowie einer Vergleichsstudie mit niedrig dosiertem Lorazepam, in denen der Extrakt seine Wirksamkeit nachweisen konnte. Neuere Forschungsergebnisse zeigten auch für einen Extrakt aus der Passionsblume eine anxiolytische Wirkung. Neben einem Monopräparat (Lioran) sind auch verschiedene Kombinationsarzneimittel mit Passionsblumenextrakt im Handel erhältlich. Arzneimittel, die Kava-Kava-Extrakte enthielten, wurden vor einigen Jahren wegen hepatotoxischer Eigenschaften vom Markt genommen. In der Zwischenzeit fand eine Neubewertung der Risiken statt, und Medikamente auf der Basis von Kava-Kava könnten unter speziellen Auflagen wieder in den Handel gelangen. Bis dato ist aber noch kein Präparat wieder zugelassen worden.

Tab. 18.1 Einteilung der Benzodiazepin-Tranquillizer nach Halbwertszeiten ($t_{1/2}$)

	Freiname	Präparat
Kurz bis mittellang wirksam ($t_{1/2}$ 5–24 h)	Alprazolam	Tafil u. a.
	Bromazepam	Lexostad u.a.
	Lorazepam	Tavor u. a.
	Oxazepam	Adumbran u. a.
Lang wirksam ($t_{1/2} > 24$ h)	Chlordiazepoxid	Librium
	Clobazam	Frisium
	Diazepam	Diazepam Ratiopharm u.a.
	Dikaliumchlorazepat	Tranxilium
	Medazepam	Rudotel
	Prazepam	Demetrin u. a.

18.1.2 Klinische Einteilung

Klinisch können Benzodiazepin-Tranquillizer nach dem Ausmaß ihrer sedierend-dämpfenden, muskelentspannenden, krampflösenden (antiepileptischen) und angstlösenden Wirkung eingeteilt werden. So besitzen manche Benzodiazepin-Tranquillizer eine relativ geringe sedierende Wirkung (z. B. Clobazam, Prazepam), bei anderen ist sie stark ausgeprägt (z. B. Diazepam). Das Ausmaß der Dämpfung hängt von der einzelnen Substanz, insbesondere aber auch von der Dosierung ab. Viele Tranquillizer wirken in höherer Dosierung schlafanstoßend (hypnogen); manche Benzodiazepine sind deshalb als reine Schlafmittel im Handel. Da bei einigen Benzodiazepinen die krampflösende (antiepileptische, antikonvulsive) bzw. muskelrelaxierende Wirkung stark ausgeprägt ist (z. B. Diazepam, Clonazepam), finden sie auch Anwendung in der Behandlung von Epilepsien und als Muskelrelaxanzien. Tetrazepam, ein Benzodiazepinderivat, das vorrangig als Muskelrelaxans vermarktet wurde, darf seit 2013 EU-weit nicht mehr verschrieben werden. Eine Neuwertung des Wirkstoffs hatte ergeben, dass dieser zu schwerwiegenden, teils lebensbedrohlichen Hautreaktionen führen kann.

18.1.3 Kurze oder lange Halbwertszeit?

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit der Benzodiazepin-Tranquillizer beruht auf ihrer Verweildauer

im Organismus (Halbwertszeit); hier können kurz bis mittellang wirkende und lang wirkende Tranquillizer unterschieden werden (■ Tab. 18.1). Präparate mit einer kurzen Halbwertszeit sind wahrscheinlich von Vorteil, wenn sie als Schlafmittel oder bei älteren Patienten eingesetzt werden sollen (geringes Kumulationsrisiko). Tranquillizer mit längerer Halbwertszeit werden vorwiegend bei chronischen Angstzuständen angewandt. Oft reicht eine Einmaldosierung, daher liegen ihre Vorteile in der niedrigeren Einnahmefrequenz.

18.2 Präparateübersicht

In ■ Tab. 18.2 wird eine kurze Übersicht über die Einzelpräparate incl. des üblichen Dosierungsbereiches gegeben.

18.3 Pharmakologische Wirkung

18.3.1 Suche nach der Wirkungsweise

Für die Entstehung von Angst und Panik spielen neurobiologische, psychoreaktive und Lernfaktoren eine Rolle. Zu ersteren zählen eine Übererregung des Stresshormonsystems, des Mandelkerns (Amygdala) sowie Störungen im Regelkreis der Botenstoffe (Neurotransmitter) Noradrenalin, Serotonin und GABA. Obwohl Benzodiazepine

Tab. 18.2 Übersicht Tranquillizer/Anxiolytika (Einzelpräparate)

Freiname (INN)	Handelsname (Beispiel)	Substanzklasse	Dosierung (mg/Tag)
Alprazolam	Tafil	BZD	0,5–4
Bromazepam	Nur Generika	BZD	1,5–6
Buspiron	Busp	Azapiron	15–30
Chlordiazepoxid	Librium	BZD	25–62,5
Clobazam	Frisium	BZD	20–40
Diazepam	Nur Generika	BZD	2–30
Dikaliumchlorazepat	Tranxilium	BZD	10–50
Lavendelöllextrakt	Lasea	Phytotherapeutikum	80
Lorazepam	Tavor	BZD	0,5–2,5
Medazepam	Rudotel	BZD	10–30
Opipramol	Insidon	Trizyklikum	50–300
Oxazepam	Adumbran	BZD	10–50
Prazepam	Demetrin	BZD	10–40
Pregabalin	Lyrica	Antikonvulsivum	150–600

BZD Benzodiazepin

seit über 40 Jahren als beruhigende und angstlösende Mittel verwendet werden und weltweit zu den am häufigsten verordneten Medikamenten gehören, blieb lange Zeit unklar, wie die pharmakologischen, aber auch klinischen Wirkungen der Benzodiazepine auf neuronaler Ebene zustande kommen. Man musste sich damit zufriedengeben, ihren Einfluss auf bestimmte Areale des Gehirns zu kennen. Erst Ende der 1970er-Jahre wurden durch die Entdeckung spezifischer Benzodiazepinrezeptoren entscheidende Fortschritte erreicht. Interessant ist die Tatsache, dass es im menschlichen Organismus spezifische Benzodiazepinrezeptoren gibt. Es existieren Nachweise benzodiazepinartiger Substanzen pflanzlicher Herkunft in Hirn und Blut von Mensch und Säugetieren (konserviert vor der ersten Chemosynthese eines Benzodiazepins). So wurde u. a. ein Vorkommen von Benzodiazepinen in chemisch unbehandelten Kartoffeln nachgewiesen. Es wird angenommen, dass es endogene, also körpereigene Stoffe gibt, die diese Benzodiazepinrezeptoren besetzen, ähnlich wie es bei den Endorphinen an den Opiatrezeptoren der Fall ist.

18.3.2 Neuropharmakologische Wirkungsweise

Benzodiazepine

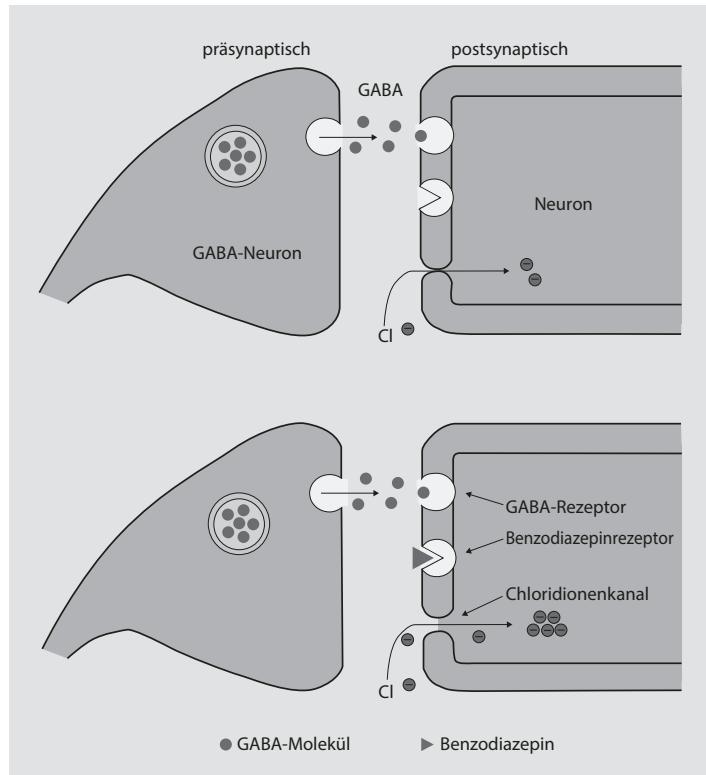
Alle Benzodiazepin-Tranquillizer besitzen folgende Eigenschaften: Sie wirken beruhigend, angstlösend, emotional dämpfend, schlaffördernd, muskelentspannend und krampflösend (antiepileptisch).

Als neurobiochemischer Wirkmechanismus wird die selektive Bindung an spezielle Benzodiazepinrezeptoren betrachtet. Dabei verstärken sie den natürlichen Hemmmechanismus GABAerger Neurone des ZNS. Im Gehirn herrscht ein ständiges, wohl ausgewogenes Wechselspiel zwischen erregenden und hemmenden Einflüssen einer Nervenzelle auf die andere. Bei diesem Wechselspiel erfüllt der Neurotransmitter Gammaaminobuttersäure (GABA) eine entscheidende Rolle (Abb. 18.1).

Wird GABA an einer Synapse freigesetzt, macht es die nachgeschaltete Nervenzelle (Neuron) kurzfristig unempfindlich für erregende Überträgerstoffe. So werden z. B. bestimmte Reize oder Empfindungen,

18.3 · Pharmakologische Wirkung

■ Abb. 18.1 Wirkmechanismus von Benzodiazepinen



die von außen auf das Gehirn einwirken, gedämpft und können damit besser verarbeitet werden.

Die Benzodiazepinrezeptoren bilden mit den postsynaptischen GABA-Rezeptoren eine funktionelle Einheit – sie sind gleichsam gekoppelt. Sobald die Benzodiazepinrezeptoren von Benzodiazepinen besetzt werden, trägt diese Kopplung dazu bei, dass sich zusätzlich von GABA gesteuerte Chloridionenkanäle in der Nervenzelle (Neuron) öffnen und die hemmende Wirkung von GABA am Neuron verstärken. Auf diese Weise kommt es durch die Benzodiazepine zu einem verstärkten (natürlichen) „Bremsefekt“ auf das ZNS, sie bewirken also eine Dämpfung der Reizweiterleitung im Gehirn.

Es gibt auch sog. Benzodiazepinrezeptor-Antagonisten, die mit hoher Affinität an den Rezeptor binden, selbst jedoch keine intrinsische Aktivität haben. Diese können in kürzester Zeit die Benzodiazepinwirkung aufheben (antagonisieren). Flumazenil (z. B. Anexate), der erste Wirkstoff dieser Klasse, kann therapeutisch in der Anästhesie und

Notfallmedizin zur Terminierung der Wirkung von Benzodiazepinen eingesetzt werden. Intoxikationen mit Benzodiazepinen lassen sich mithilfe dieser Substanz rasch diagnostizieren und zumindest passager behandeln.

► Alle Wirkungen und Nebenwirkungen der Benzodiazepine werden über eine Bindung an zentrale Benzodiazepinrezeptoren ausgelöst und können durch einen Benzodiazepinrezeptor-Antagonisten (z. B. Flumazenil) terminiert werden.

Andere Substanzen

■ Buspiron

Buspiron ist ein Agonist an präsynaptischen Serotonin-5-HT1A-Rezeptoren. Da diese Rezeptoren Autorezeptoren sind, führt die Buspironwirkung zu verminderter Serotoninfreisetzung und dadurch zu einer anxiolytischen Wirkung.

■ Opipramol

Opipramol ist chemisch eine trizyklische Substanz, weist jedoch ein gegenüber trizyklischen Antidepressiva abweichendes Wirkprofil auf. Die Substanz besitzt hohe Affinität zu den sog. Sigma-Rezeptoren und soll auf diese Weise modulierend im NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-System wirken.

■ Pregabalin

Pregabalin ist strukturchemisch ein GABA-Abkömmling, verfügt jedoch über keine eigenen Effekte an GABA-Rezeptoren. Es bindet mit hoher Affinität an spannungsabhängige Kalziumkanäle im ZNS und reduziert den Kalziumeinstrom in die Zelle. Dieser Vorgang soll zu einer verminderten Freisetzung exzitatorischer Transmitter (wie z. B. Glutamat) führen.

■ Betarezeptorenblocker

Betarezeptorenblocker können über eine Blockade beta-adrenerger Rezeptoren des vegetativen Nervensystems somatische Symptome der Angst (z. B. Zittern, Schwitzen, Herzjagen) vermindern.

■ Lavendelölextrakt

Die Inhaltsstoffe aus Lavendelöl sollen spannungsabhängige Kalziumkanäle im ZNS hemmen und dadurch den Kalziumeinstrom in die Zelle vermindern. Dies soll – wie bei Pregabalin – zu einer verminderten Freisetzung exzitatorischer Transmitter (wie z. B. Glutamat) führen.

Beispiele handelsüblicher Tranquillizer finden sich in □ Abb. 18.2.



□ Abb. 18.2 Tranquillizer/Beruhigungsmittel (Handelspackungen)

18.4 Grundzüge der Behandlung

Die Begriffe Tranquillizer bzw. Beruhigungsmittel charakterisieren nur sehr unvollständig das Spektrum der Wirkungen und die Anwendungsbereiche der darunter zusammengefassten Substanzen. Sie werden v. a. bei Spannungs- und Angstzuständen sowie bei Schlafstörungen, aber auch als vorübergehende Zusatzmedikamente, zur Entzugsbehandlung, zur Narkosevorbereitung und in der Notfallmedizin eingesetzt.

18.4.1 Benzodiazepine

Anwendungsgebiete

Auch wenn in diesem Abschnitt verschiedene Substanzgruppen genannt werden, die als Tranquillizer Verwendung finden, ist doch hervorzuheben, dass der Gruppe der Benzodiazepine in der Praxis die größte Bedeutung zukommt. Sie finden in allen Disziplinen der Medizin breite Anwendung und werden überwiegend von Nicht-Psychiatern verordnet, v. a. Allgemeinärzten und Internisten. Aufgrund ihres breiten Wirkungsspektrums, ihrer rasch einsetzenden Wirkung sowie ihrer relativ großen Sicherheit (kaum Intoxikationen) kommen diese Präparate im großen Feld der psychoreaktiven Störungen zum Einsatz. Zu diesen gehören v. a. Konflikt-, Belastungs- und Anpassungsstörungen sowie Neurosen verschiedenster Art und psychosomatische Störungen. Manche Benzodiazepine werden als Hypnotika (► Kap. 20) eingesetzt, andere bei muskulären Verspannungen oder zur Prämedikation vor operativen Eingriffen. Bewährt haben sie sich auch in der Notfallmedizin (z. B. bei akutem Herzinfarkt). Von Nervenärzten werden sie hauptsächlich als Zusatzmedikamente bei depressiven Erkrankungen, zur symptomatischen Dämpfung bei Erregungszuständen sowie zur Behandlung von Entzugssyndromen und – ein Teil der Präparate – als Antiepileptika eingesetzt.

Wirkung und Gefahren

Benzodiazepin-Tranquillizer bieten die Möglichkeit, den „psychovegetativen Störkreis“ zu durchbrechen (hierbei verstärkt Angst die psychovegetativen und

psychosomatischen Störungen, die ihrerseits wieder neue Ängste auslösen). Auch zur Dämpfung überschießender Emotionen sind sie gut geeignet. So kann z. B. krankhafte Angst, die ein adäquates Verhalten bei Konflikten unmöglich macht, gemindert und der Weg zu einer Psychotherapie – falls erforderlich – geebnet werden. Der mit Benzodiazepin-Tranquilitern behandelte Patient empfindet meist rasch eine deutliche Besserung seiner vorher häufig sehr quälenden Symptome. Dies kann jedoch auch Gefahren in sich bergen. Denn Tranquilitizer können bei manchen Patienten dazu führen, dass sie sich ihren Problemen nicht stellen und sich nicht mit ihnen auseinandersetzen, sondern stattdessen ihre Seele medikamentös („wie unter einer wohltemperierten Glashölle“) vor dem Alltagsstress abschirmen.

Behandlungskonzept

Beruhigungsmittel dürfen niemals das ärztliche Gespräch ersetzen, und damit der verordnende Arzt nicht bloß als „Lebenserleichterer“ dient, muss bei allen Patienten, die Benzodiazepine erhalten, ein Behandlungskonzept erstellt werden.

Leitsätze zur Anwendung von Benzodiazepinen

- Klare Indikationsstellung
- Patienten mit Missbrauchsrisiko ausschließen
- Möglichst niedrig dosieren
- Anwendung nur kurzfristig (max. 3 Monate)
- Nie abrupt absetzen, stets langsame Dosisreduktion
- Überhangeffekte beachten

Warnzeichen für Missbrauch

Die medikamentöse Therapie soll nur kurzzeitig (in der Regel nicht länger als 1–3 Monate) erfolgen, und es ist wichtig, den Patienten nicht mit dem Medikament allein zu lassen (Aufbau einer guten Arzt-Patient-Beziehung; „Droge Arzt“). In vielen Fällen ist eine psychotherapeutische Behandlung, z. B. in Form einer sog. Verhaltenstherapie (Erlernen problemlösender Verhaltensweisen) oder einer

Gesprächspsychotherapie (Verbalisierung von Gefühlen), notwendig; zusätzlich haben sich Entspannungsverfahren wie z. B. die progressive Muskelrelaxation bewährt.

Zu den Warnzeichen bzw. Hinweisen auf einen „Missbrauch“ zählen:

- „Fixierung auf das Medikament“ (man kommt ohne die Tabletten nicht mehr aus),
- Dosissteigerung,
- „heimliche Einnahme“,
- „Indikationserweiterung“ (das Schlafmittel wird auch tagsüber eingenommen).

Wann ist eine Langzeiteinnahme sinnvoll?

In Einzelfällen kann es notwendig sein, Benzodiazepine über längere Zeit zu verordnen, nämlich dann, wenn eine psychotherapeutische Behandlung (aus vielerlei Gründen) nicht möglich oder fehlgeschlagen ist. Wird die Einnahme regelmäßig kontrolliert, ist ein solches Vorgehen auch gerechtfertigt. Bei diesem Patientenkreis führt ein Absetzen der Tranquilitizermedikation in der Regel zu einer psychophysischen Dekompensation und sollte deshalb vermieden werden. Allerdings sollte gerade bei längerfristigen Verordnungen immer wieder die Diagnose des vorliegenden Krankheitsbildes hinterfragt werden. So treten z. B. Angstzustände oft im Rahmen depressiver Erkrankungen auf, die medikamentös mit Antidepressiva zu behandeln sind.

Bei der Verordnung von Benzodiazepinen sollte die 4-K-Regel beachtet werden.

4-K-Regel

- Klare Indikation
- Korrekte Dosis
- Kurze Anwendung (Kleine Packungsgrößen)
- Kein abruptes Absetzen (zur Vermeidung von Entzugserscheinungen)

Praktisches Vorgehen

Benzodiazepine werden so verordnet, dass je nach Halbwertszeit des Medikaments 1- bis 3-mal täglich die niedrigstmögliche Dosis eingenommen wird.

Lindern sich die Beschwerden nur unzureichend, kann die Dosis dann innerhalb der ersten Behandlungswoche gesteigert werden. Bei Besserung der Symptome versucht man die Dosis allmählich wieder zu reduzieren, was auch in Form einer Intervallbehandlung (Einnahme bei Bedarf) stattfinden kann. Im Allgemeinen ist es von wenigen Ausnahmen abgesehen möglich, innerhalb weniger Wochen die Pharmakotherapie wieder zu beenden.

Um sog. Rebound-Phänomene (Ursprungssymptome wie Angst und Schlaflosigkeit treten wieder auf) zu vermeiden, müssen Benzodiazepine grundsätzlich langsam ausschleichend abgesetzt werden.

Bei Alterspatienten sind möglicherweise spezielle orale Darreichungsformen vorteilhaft; als Tropfen verfügbar ist u. a. Diazepam (z. B. Valiquid), von Lorazepam (z. B. Tavor Expidet) gibt es Plättchen, die sich sekundenschnell auf der Mundschleimhaut auflösen.

18.4.2 Sonstige Tranquillizer

Außer Benzodiazepinen – den mit Abstand gebräuchlichsten Tranquillizern – können auch **niedrig dosierte Neuroleptika** als Tranquillizer eingesetzt werden. Zu beachten sind allerdings mögliche Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe (► Abschn. 18.5).

- Generalisierte Angststörungen sowie insbesondere Panikstörungen werden mit Antidepressiva (Escitalopram, Paroxetin, Venlafaxin) oder Pregabalin sowie zusätzlich mit Verhaltenstherapie behandelt.

Als Tranquillizer, der den trizyklischen Antidepressiva nahe steht, befindet sich Opipramol (Insidon) im Handel. Klinisch besitzt Opipramol neben seiner beruhigend-entspannenden und angstlösenden Wirkung auch eine leicht antidepressive, stimmungsaufhellende Wirkung. Im Unterschied zu den Benzodiazepin-Tranquillizern hat es keinen muskelrelaxierenden oder direkt hypnotischen Effekt. Ähnlich wie bei den Antidepressiva tritt die Wirkung nicht so rasch wie bei den Benzodiazepinen ein (sog. Wirkungslatenz). Opipramol scheint nicht abhängig zu machen.

Zu den Tranquillizern gehört auch **Buspiron** (z. B. Busp). Eine geringere Sedierung, fehlende Wirkungsverstärkung von Alkohol und ein bislang nicht beobachtetes Abhängigkeitspotenzial werden als Vorteile dieser Substanz genannt. In einigen kontrollierten Studien zeigte sich jedoch, dass die anxiolytische Wirkung schwächer als bei den Benzodiazepin-Tranquillizern war und dass mit einem verzögerten Wirkungseintritt zu rechnen ist. Insbesondere für Patienten, die schon mit Benzodiazepinen vorbehandelt wurden, scheint eine Behandlung mit Buspiron nicht effektiv zu sein. Bei generalisierten Angstzuständen kommt auch **Pregabalin** zum Einsatz, als pflanzliches Mittel **Lavendelölextrakt**.

18.5 Unerwünschte Wirkungen/ Nebenwirkungen und Gegenanzeigen

18.5.1 Nebenwirkungen

Benzodiazepine

Benzodiazepine werden zu den Arzneimitteln mit gutem Verträglichkeitsprofil gezählt und gelten wegen ihrer großen therapeutischen Breite als relativ untoxische Medikamente. Bei den Nebenwirkungen dieser Substanzklasse muss zwischen jenen, die bevorzugt **initial** auftreten, und **unerwünschten Langzeiteffekten** unterschieden werden. Vor allem zu Beginn der Behandlung mit Tranquillizern kann es zu Müdigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsminderung und Einschränkung der geistigen Leistungsfähigkeit kommen. Benommenheit, Schwindel und durch die muskelentspannende Wirkung bedingte Störungen des Koordinationsvermögens und Gangunsicherheit treten v. a. bei **älteren Menschen** auf und sind Zeichen einer zu hohen Dosierung. Bei Langzeitbehandlung oder Gabe hoher Dosen sind Sprachstörungen beobachtet worden. Manche Benzodiazepine führen zu kurzzeitigen Gedächtnislücken und Appetitstörungen (Gewichtszunahme); Sexualstörungen (Libidoverlust) und Menstruationsstörungen können vorkommen. Vor allem bei älteren Menschen sind sog. paradoxe Reaktionen (mit Erregungszuständen, Wut, feindseligem Verhalten und Schlaflosigkeit) möglich. Folgen einer

Tab. 18.3 Nebenwirkungen unter Benzodiazepin-Tranquillizern

Initial	Bei Langzeitbehandlung
<ul style="list-style-type: none"> - Sedierung - Konzentrationsminderung - Einschränkung des Reaktionsvermögens (Fahrtüchtigkeit!) - Amnesie 	<ul style="list-style-type: none"> - „Bindung“, psychische Abhängigkeit - „Maskierungseffekt“, Realitätsflucht - „Persönlichkeitswandel“ (Gleichgültigkeit, Antriebsverlust) - dysphorisch-depressive Verstimmung
<p>Bei älteren Patienten bevorzugt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paradoxwirkung (Erregung, Unruhe) - Ataxie, Benommenheit, Schwindel 	

Langzeiteinnahme können Gleichgültigkeit, Realitätsflucht und Einschränkung der Kritikfähigkeit sein. Durch sehr hohe Dosen oder Vergiftungen kann es zum Delir, zu zerebralen Krampfanfällen und zu psychotischen Symptomen wie z. B. Halluzinationen kommen (**Tab. 18.3**).

I Benzodiazepine sollen bei Patienten mit Demenz wegen der negativen Effekte auf die Kognition, der Erhöhung der Sturzgefahr und möglicher paradoxer Reaktionen nur bei speziellen Indikationen kurzfristig eingesetzt werden.

I Benzodiazepine können eindeutig zu einer dosisabhängigen Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit führen.

Benzodiazepine können auch **missbräuchlich** verwendet werden; nach längerfristiger Einnahme (mehr als 3 Monate) werden Abhängigkeitsentwicklungen mit Entzugserscheinungen beschrieben.

Andere Substanzen

■ Buspiron

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Benommenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Nervosität, Schwindelgefühl und Erregung.

■ Opipramol

Das Nebenwirkungsprofil entspricht insgesamt dem der trizyklischen Antidepressiva (**Kap. 15**). Die unerwünschten anticholinergen Effekte sind allerdings wegen der bei Opipramol geringeren anticholinergen Aktivität deutlich geringer.

■ Pregabalin

Sehr häufig sind Benommenheit und Schläfrigkeit. Diese Nebenwirkungen sind bei langsamer Aufdosierung deutlich geringer ausgeprägt. Außerdem ist häufig mit gesteigertem Appetit und Gewichtszunahme zu rechnen.

Neuere Untersuchungen zeigen für Pregabalin, wie auch für andere Antiepileptika, ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Patienten sollten auf die Möglichkeit des Auftretens derartiger Symptome hingewiesen und entsprechend überwacht werden. Pregabalin kann zu missbräuchlichem Einsatz und einer Abhängigkeitsentwicklung führen.

■ Lavendelextrakt

Relativ häufig sind Magen-Darm-Unverträglichkeiten (Aufstoßen) und Hautreaktionen (selten auch in schwerer Ausprägung). Es besteht nur ein geringes Sedierungspotenzial. Abhängigkeit ist bisher nicht bekannt.

18.5.2 Gegenanzeigen

Benzodiazepine

Benzodiazepine dürfen nicht eingenommen werden bei grünem Star (Engwinkelglaukom), schwerem Asthma, Schlafapnoe und Muskelschwäche (Myastenia gravis). Auch Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit sind absolute Gegenanzeigen für Benzodiazepin-Tranquillizer. Kinder und Jugendliche dürfen keine Benzodiazepine bekommen – außer zur Prämedikation vor chirurgischen

Eingriffen und zur Notfalltherapie bei epileptischen Anfällen. Die Plazenta ist für Benzodiazepine durchgängig, auch in die Muttermilch gehen diese Substanzen über. Benzodiazepine sollten in der Schwangerschaft und Stillzeit möglichst nicht verordnet werden.

Andere Substanzen

■ Buspiron

Kontraindikationen sind akutes Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis und schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen.

■ Opiplamol

Kontraindikationen sind unbehandeltes Engwinkelglaukom, Pylorusstenose, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, paralytischer Ileus, kardiale Reizleitungsstörungen und Zustand nach frischem Herzinfarkt.

■ Lavendelextrakt

Der Einsatz bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist kontraindiziert.

18.6 Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen

18.6.1 Benzodiazepine

Benzodiazepine besitzen ein relativ geringes Interaktionsrisiko. Bei den wenigen klinisch relevanten Interaktionen handelt es sich in erster Linie um pharmakodynamische Wechselwirkungen. □ Tab. 18.4 zeigt eine Auswahl an evtl. klinisch relevanten Wechselwirkungen von Benzodiazepinen.

18.6.2 Andere Substanzen

■ Buspiron

Buspiron besitzt serotonerge Wirkeigenschaften und sollte nicht mit MAO-Hemmern, SSRI oder anderen serotonergen Substanzen kombiniert werden. Es existieren Einzelfallberichte über ein zentrales Serotonin-Syndrom in dieser Kombination.

■ Opiplamol

Die Substanz darf nicht gemeinsam mit MAO-Hemmern gegeben werden. Es muss ein Abstand von mindestens 14 Tagen bei Umsetzen auf MAO-Hemmer oder umgekehrt auf Opiplamol eingehalten werden. Vorsicht bei Kombination mit Anticholinergika, QT-Zeit-verlängernden Substanzen und generell mit anderen zentral dämpfenden Pharmaka. Opiplamol wird v. a. über CYP 2D6 verstoffwechselt. Inhibitoren dieses Isoenzymes wie z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Duloxetin oder Bupropion können zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln und vermehrten Nebenwirkungen von Opiplamol führen.

■ Pregabalin

Vorsicht bei Kombination mit anderen zentral dämpfenden Pharmaka wegen potenziell verstärkter Benommenheit und Schläfrigkeit. Pregabalin wird praktisch nicht metabolisiert, sondern unverändert über die Nieren ausgeschieden. Pharmakokinetische Wechselwirkungen, insbesondere über das CYP-Enzymsystem, sind deshalb nicht zu erwarten.

■ Lavendelextrakt

Es sind keine klinisch relevanten Interaktionen bekannt.

□ Tab. 18.4 Wichtige Wechselwirkungen von Benzodiazepinen mit anderen Medikamenten (Auswahl)

Benzodiazepin-Tranquillizer bzw. -Hypnotika	Clozapin	Blutdruckabfall, Schwindel bis hin zu Bewusstlosigkeit, Kollaps und Atem- bzw. Herzstillstand möglich
	Muskelrelaxanzien	Verstärkte muskelschlaffende Wirkung
	Zentral dämpfende Pharmaka (Hypnotika, Antihistaminika, Neuroleptika)	Verstärkte Sedierung

18.7 Einzelpräparate

18.7 Einzelpräparate

Nachfolgend sind die zurzeit im Handel erhältlichen Tranquillizer dargestellt. Die Substanzen sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet. Die angegebenen Dosierungen sind – soweit nicht anders angegeben – die üblichen Tagesdosen für Erwachsene.

Alprazolam

Handelsnamen:	Tafil u. a.
Kurzbeschreibung:	Mittellang wirksames Triazolo-Benzodiazepin mit angstlösenden Eigenschaften
Dosierung:	0,5–4 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Konzentrationsminderung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie

Bromazepam

Handelsnamen:	Bromazepam neuraxpharm u.a.
Kurzbeschreibung:	Mittellang wirksames Benzodiazepinderivat mit deutlich angstlösenden Eigenschaften
Dosierung:	1,5–6 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Konzentrationsminderung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie

Buspiron

Handelsnamen:	Busp u. a.
Kurzbeschreibung:	Chemisch andersartiger serotonerger Tranquillizer mit verzögertem Wirkungsbeginn; geringe Sedierung und keine Abhängigkeitsproblematik
Dosierung:	15–30 mg (bis max. 60 mg)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Benommenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Nervosität, Schwindelgefühl, Erregung

Chlordiazepoxid

Handelsnamen:	Librium
Kurzbeschreibung:	Erstes (1960) Benzodiazepin; mehrere Metaboliten mit langer Halbwertszeit
Dosierung:	25–62,5 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Konzentrationsminderung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie

Chlorprothixen

Handelsnamen:	Chlorprothixen neuraxpharm u.a.
Kurzbeschreibung:	Niederpotentes Neuroleptikum mit sedierender und angstlösender Wirkung
Dosierung:	15–100 (stationär bis 400 mg)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Sedierung, Hypotonie, Schwindel

Clobazam

Handelsnamen:	Frisium
Kurzbeschreibung:	Langwirksames Benzodiazepinderivat mit gering sedierender Wirkung; deutliche antiepileptische Eigenschaften
Dosierung:	20–40 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Konzentrationsminderung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie

Diazepam

Handelsnamen:	Diazepam Ratiopharm u. a.
Kurzbeschreibung:	Standardbenzodiazepin mit langer Wirkung
Dosierung:	2–30 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Konzentrationsminderung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie

Dikaliumchlorazepat	
Handelsnamen:	Tranxilium
Kurzbeschreibung:	Langwirkiges Benzodiazepinderivat; „Pro-Drug“ mit lang wirkendem Hauptmetabolit Desmethyl Diazepam (Nordazepam)
Dosierung:	10–50 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Konzentrationsminderung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie

Lorazepam	
Handelsnamen:	Tavor u. a.
Kurzbeschreibung:	Mittellang wirksames Benzodiazepinderivat mit sehr guter angstlösender Wirkung; keine aktiven Metaboliten
Dosierung:	0,5–2,5 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Konzentrationsminderung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie, Amnesie

Flupentixol	
Handelsnamen:	Fluanxol u. a.
Kurzbeschreibung:	Hochpotentes konventionelles Neuroleptikum mit in niedriger Dosierung angstlösenden Eigenschaften
Dosierung:	1–2 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	EPMS, Hypotonie, Müdigkeit

Medazepam	
Handelsnamen:	Rudotel
Kurzbeschreibung:	Langwirkiges Benzodiazepinderivat
Dosierung:	10–30 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Konzentrationsminderung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie

Fluspirilen	
Handelsnamen:	Imap
Kurzbeschreibung:	Hochpotentes konventionelles Neuroleptikum; wird niedrig dosiert als „Wochentranquillizer“ eingesetzt
Dosierung:	1,5 mg/Woche
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	EPMS, Hypotonie, Müdigkeit

Melperon	
Handelsnamen:	Melneurin u. a.
Kurzbeschreibung:	Niederpotentes konventionelles Neuroleptikum; wegen fehlender anticholinriger Nebenwirkungen besonders häufiger Einsatz in der Gerontopsychiatrie
Dosierung:	25–100 (bis 200 mg stationär)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Hypotonie

Lavendelextrakt	
Handelsnamen:	Lasea
Kurzbeschreibung:	Phytotherapeutikum mit anxiolytischer Wirkung
Dosierung:	80 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Magen-Darm-Unverträglichkeiten (Aufstoßen), Hautreaktionen

Opipramol	
Handelsnamen:	Insidon u. a.
Kurzbeschreibung:	Trizyklisches Antidepressivum mit Tranquillizer-ähnlichen Eigenschaften; verzögter Wirkungseintritt
Dosierung:	50–300 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, vegetative Nebenwirkungen

18.7 · Einzelpräparate

Oxazepam	
Handelsnamen:	Adumbran u. a.
Kurzbeschreibung:	Standardbenzodiazepin mit rel. kurzer Halbwertszeit und langsamer Resorption (2–3 h)
Dosierung:	10–50 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Konzentrationsminderung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie

Pregabalin	
Handelsnamen:	Lyrica u. a.
Kurzbeschreibung:	Antiepileptikum mit GABA-erger Wirkung; auch für die Therapie generalisierter Angststörungen zugelassen
Dosierung:	150–600 mg, stets langsam aufdosieren
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schwindel, Schläfrigkeit, Gewichtszunahme

Perazin	
Handelsnamen:	Perazin neuraxpharm
Kurzbeschreibung:	Mittelpotentes konventionelles Neuroleptikum; wird niedrig dosiert auch als Tranquillizer eingesetzt
Dosierung:	50–150 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Sedierung, Hypotonie, Schwindel

Promethazin	
Handelsnamen:	Atosil u. a.
Kurzbeschreibung:	Niederpotentes konventionelles Neuroleptikum mit deutlich sedierender und antiallergischer Wirkung
Dosierung:	25–200 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Hypotonie, Verstopfung

Pipamperon	
Handelsnamen:	Dipiperon u. a.
Kurzbeschreibung:	Niederpotentes konventionelles Neuroleptikum; wegen fehlender anticholinriger Nebenwirkungen besonders häufiger Einsatz in der Gerontopsychiatrie
Dosierung:	40–160 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Hypotonie

Propranolol	
Handelsnamen:	Dociton u. a.
Kurzbeschreibung:	Betablocker; Einsatz bevorzugt bei somatischen Ängsten
Dosierung:	20–80 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Hypotonie, Bradykardie

Prazepam	
Handelsnamen:	Demetrin u. a.
Kurzbeschreibung:	Langwirkliches Benzodiazepinderivat
Dosierung:	10–40 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Konzentrationsminderung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie

Prothipendyl	
Handelsnamen:	Dominal
Kurzbeschreibung:	Niederpotentes konventionelles Neuroleptikum mit deutlich sedierender Wirkung
Dosierung:	40–160 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Hypotonie, Verstopfung

Hypnotika (Schlafmittel)

- 19.1 Einteilung – 152
- 19.2 Präparateübersicht – 154
- 19.3 Pharmakologische Wirkung – 154
- 19.4 Grundzüge der Behandlung – 158
- 19.5 Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen und Gegenanzeigen – 161
- 19.6 Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen – 162
- 19.7 Einzelpräparate – 163

19.1 Einteilung

Hypnotika sind Arzneimittel, die einen dem physiologischen (natürlichen) Schlaf ähnlichen Zustand auslösen sollen. Sie sind keine präzise abgegrenzte Arzneimittelgruppe, sondern häufig ist es eine Frage der Dosierung, wann ein Beruhigungsmittel (Sedativum) zum Hypnotikum, ein Hypnotikum zum Sedativum oder auch zum Narkotikum wird.

Für die Einteilung der Hypnotika existieren verschiedene Vorschläge. Bei einigen dieser Klassifikationen (z. B. nach der Wirkung, dem Einfluss auf das Schlafmuster/-profil oder pharmakokinetischen Daten) besteht das Problem, dass für viele Substanzen diese Parameter noch nicht (im Detail) bekannt sind.

Sinnvoll erscheint eine Einteilung nach Hypnotika im engeren Sinn, deren Hauptindikation die Schlafstörungen sind, und weiteren Substanzen (► Tab. 19.1), die neben ihrem Hauptprofil (z. B. Antidepressivum) auch schlafanstoßende Effekte besitzen bzw. solchen, die selbst keine spezifischen Wirkungen auf den Schlaf induzieren, sondern eher den Tag-Nacht-Rhythmus regulieren (Melatonin).

19.1.1 Hypnotika im engeren Sinn

■ Benzodiazepine

Die Schlafmittel vom Benzodiazepin-Typ unterscheiden sich in ihrer Wirkstärke (sehr stark wirksam sind beispielsweise Flunitrazepam und Triazolam) und in ihrer Pharmakokinetik. Die Verweildauer im Organismus (typischerweise als Halbwertszeit angegeben) unterscheidet sich bei den einzelnen Präparaten teilweise erheblich. Dies ist bedeutsam für die Dauer der Wirkung (Ein- oder Durchschlafstörung, Überhang am nächsten Morgen, Tagesresteffekt) sowie für die Gefahr einer Kumulation des Arzneimittels. Schlafmittel können so zu einer Leistungsminderung am nächsten Tag führen (Nachwirkung), die von den Patienten selbst meist nicht wahrgenommen wird, wohl aber die Verkehrstauglichkeit beeinträchtigen kann.

■ Z-Substanzen (Zopiclon, Zolpidem)

Als Alternative zu den Benzodiazepinen finden diese 3 Substanzen, die wegen ihres einheitlichen ersten Buchstabens auch als „Z-Substanzen“ bezeichnet werden, Anwendung bei Schlafstörungen. Es

► Tab. 19.1 Einteilung von Hypnotika

Substanzen bzw. Substanzgruppen	Substanzbeispiele bzw. Handelsnamen
a) Hypnotika im engeren Sinn	
Benzodiazepine	Remestan, Halcion, Noctamid
Z-Substanzen (Zolpidem, Zopiclon)	Stilnox, Ximovan
Chloralhydrat	Chloraldurat
Antihistaminika	Betadorm-D, Halbmond
b) Andere Substanzen, die bei Schlafstörungen zum Einsatz kommen	
Antidepressiva, sedierende	Amitriptylin, Doxepin, Mirtazapin, Trazodon, Trimipramin
Clomethiazol	Distraneurin
Melatonin	Circadin
Antipsychotika, niedrigpotente	Atosil, Dominal, Chlorprothixen-Generika, Melperon-Generika
Pflanzliche Sedativa	Baldrian

handelt sich um sog. Benzodiazepinrezeptor-Agonisten, die ähnlich wie Benzodiazepine an Benzodiazepinrezeptoren, jedoch an Untereinheiten dieses Rezeptors, binden. Chemisch und im Wirkprofil unterscheiden sie sich von den Benzodiazepinen. Beide wirken schnell und haben eine kurze Halbwertszeit.

■ Chloralhydrat

Die Substanz ist ein Alkoholabkömmling und das älteste noch im Handel befindliche Psychopharmakon überhaupt (seit 1869). Es besitzt eine relativ schwache hypnotische Potenz, hat eine geringe therapeutische Breite und erreicht deshalb bei Überdosierung schnell den toxischen Bereich.

■ Antihistaminika

Sedierende Antihistaminika, zu denen v. a. die beiden Substanzen Diphenhydramin und Doxylamin gehören, sind nicht verschreibungspflichtige Schlafmittel mit relativ schwacher hypnotischer Potenz, schnellem Wirkverlust und verzögertem Wirkungseintritt.

➤ **Benzodiazepine gehören ebenso wie die beiden Z-Substanzen Zolpidem und Zopiclon zu den Hypnotika der ersten Wahl.**

19.1.2 Andere Substanzen, die bei Schlafstörungen zum Einsatz kommen

■ Antidepressiva

Sedierende Antidepressiva werden v. a. bei Schlafstörungen im Rahmen depressiver Erkrankungen eingesetzt. In letzter Zeit finden sie auch zunehmend, off label, Verwendung bei nicht-depressiven Patienten mit der Begründung fehlender Abhängigkeitsgefahr. Dies ist wegen der Nebenwirkungen und der geringen therapeutischen Breite der häufig eingesetzten sedierenden trizyklischen Substanzen (Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin) kritisch zu beurteilen. Mirtazapin und Trazodon bieten in dieser Hinsicht Vorteile.

■ Antipsychotika

Insbesondere niedrigpotente Neuroleptika wie z. B. Chlorprothixen oder Melperon haben einen ausgeprägten sedierenden Effekt. Wegen der im Vergleich zu Benzodiazepinen schwerwiegenderen Nebenwirkungen (v. a. extrapyramidalmotorisch) erfordert die Therapie von Schlafstörungen mit Neuroleptika eine genaue Indikationsstellung. In Frage kommen v. a. Patienten, bei denen Suchtgefahr besteht – wegen der Suchtfreiheit der Neuroleptika –, daneben auch psychomotorische Erregungszustände und Schlafstörungen bei akuter Selbstmordgefährdung.

■ Clomethiazol

Es wird hauptsächlich gegen Alkoholentzugssymptome eingesetzt. Wegen der großen Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeit sollte diese Substanz nicht als Hypnotikum verwendet werden. Die einzige Ausnahme stellen Schlafstörungen bei Alterspatienten dar, insbesondere dann, wenn auf Standardhypnotika paradoxe Reaktionen auftreten.

■ Melatonin

Das Hormon aus der Zirbeldrüse (Epiphyse) und Abbauprodukt von L-Tryptophan wird v. a. in der Laienpresse als Wundermittel für verschiedene Anwendungsgebiete angepriesen. So soll es u. a. als natürliches Schlafmittel dienen und Symptome, wie sie beispielsweise wegen der Zeitverschiebung nach einem Transkontinentalflug (Jetlag) auftreten, verringern. Die physiologisch wichtigste heute bekannte Wirkung von Melatonin scheint in der Regulation der Tag-Nacht-Rhythmus zu liegen.

Die vorliegenden Daten scheinen zu bestätigen, dass es sich bei Melatonin weniger um ein Hypnotikum im engeren Sinn als vielmehr um eine Substanz handelt, die bei konsequenter Einsatz über 3 Wochen einen Effekt auf den Tag-Nacht-Rhythmus ausübt, v. a. bei niedrigem körpereigenem (endogenen) Melatoninspiegel. In Deutschland ist ein Melatoninpräparat zur kurzzeitigen Behandlung von Schlafstörungen bei Patienten ab 55 Jahren zugelassen.

Bei Blinden kann der lichtgesteuerte zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmus gestört sein und zu chronischen Schlafstörungen führen. Neuerdings wurde

EU-weit ein Melatoninrezeptor-Agonist (Tasimelteon) als erstes Medikament speziell zur Behandlung von sog. Non-24-Stunden-Schlaf-Wach-Störungen bei völlig Blinden zugelassen. Das Medikament besitzt sog. Orphan Drug Status und kommt alleine schon wegen seines extrem hohen Preises nicht für den breiteren Einsatz in Frage.

■ Pflanzliche Sedativa (Phytotherapeutika)

Die Europäische Zulassungsbehörde EMA hat über ihre Unterorganisation HMPC (Herbal Medicinal Products Committee) derzeit Zubereitungen aus fünf Pflanzen als traditionelle pflanzliche Arzneimittel zur Schlafunterstützung und Linderung milder Symptome von geistigem Stress anerkannt. Es handelt sich um Baldrianwurzel, Melissenblätter, Hopfenblüten, Passionsblume und Haferkraut. Nach aktueller Datenlage kann laut EMA nur der Trockenextrakt aus Valeriana officinalis (Baldrianwurzel) eine Wirkung als mildes Einschlafmittel nachweisen. Wichtig ist allerdings, dass auf eine ausreichende Dosierung mit mindestens 400–600 mg Trockenextrakt geachtet wird. Die anderen pflanzlichen Mittel können allenfalls in Kombination mit Baldrian relativ schwache sedierende Effekte hervorrufen.

19.2 Präparateübersicht

In  Tab. 19.2 wird eine kurze Übersicht über die Einzelpräparate incl. des üblichen Dosierungsbe reichs gegeben.

19.3 Pharmakologische Wirkung

19.3.1 Natürlicher Schlaf (Physiologie des Schlafes)

Um die Pharmakologie und Biochemie der Hypnotika besser verstehen zu können, sollen vorab einige Fakten zur Physiologie des Schlafs erwähnt werden. Noch sind die neuronalen Regulationsmechanismen des Schlaf-Wach-Rhythmus nicht endgültig geklärt. Doch die Forschungen im Schlaflabor haben einige Daten zu der in uns schlummernden

„biologischen Uhr“ geliefert. So wissen wir heute, dass Schlaf kein passiver Vorgang ist (es gehen also nicht die „Lichter im Gehirn aus“, wie man früher meinte), sondern vielmehr einen aktiven Prozess darstellt.

19.3.2 Schlafprofil

Es gibt ein typisches Schlafmuster (Schlafprofil), bei dem sich 2 Arten von Schlaf abwechseln: **orthodoxer Schlaf** (4 Stadien) und **paradoxer** oder **REM (Rapid Eye Movement)-Schlaf**. Beim Einschlafen werden nacheinander die 4 Stadien des orthodoxen Schlafs durchlaufen, und nach dem Tiefschlaf (Stadium 4) folgen diese Stadien in der sog. Auf wachphase erneut, aber in umgekehrter Reihenfolge. Dazwischen treten periodisch Traumphasen auf. Diese Phasen dauern ca. 20 min und sind durch schnelle Augenbewegungen (daher REM-Schlafphasen) gekennzeichnet. Die Perioden des orthodoxen Schlafes ziehen sich über ca. 90 min hin. Alles zusammen, also Einschlafphase, Tiefschlaf, REM-Schlaf und Aufwachphase, kann in einer Nacht bis zu 5-mal vorkommen.

Sowohl der orthodoxe als auch der paradoxe Schlaf sind zur Erholung notwendig. Die REM-Phasen dienen vermutlich zur Verarbeitung von Empfindungen und Daten. Wir wissen, dass der Mensch auf einen Entzug der REM-Schlaf-/Traumphasen mit Angstzuständen, Konzentrationsschwierigkeiten und Müdigkeit reagiert. Mit zunehmendem Lebensalter ändert sich das Schlafprofil: So verringert sich die Schlaftiefe mit dem Alter, die Anzahl der orthodoxen Schlafphasen nimmt zu, und das vorzeitige Erwachen gegen Morgen wird häufiger. Auch bei psychischen Erkrankungen ist die Schlafqualität häufig beeinträchtigt. So sind etwa bei depressiven Patienten die Tiefschlafphasen verkürzt, und es kommt viel schneller als bei Gesunden nach dem Einschlafen zur ersten REM-Phase. Man spricht von einer verkürzten REM-Latenz oder auch REM-Schlaf-Dysregulation.

 **Schlaf ist lebensnotwendig. Menschen unter Schlafentzug entwickeln psychische Störungen und massive körperliche Beschwerden.**

Tab. 19.2 Übersicht Hypnotika – Einzelpräparate

Freiname (INN)	Handelsname (Beispiel)	Substanzklasse	Mittlere Dosierung [mg/Tag]
Baldrianwurzel-Trockenextrakt	Baldrian ratiopharm	Phytotherapeutika	400–600
Brotizolam	Lendormin	BZD	0,125–0,25
Chloralhydrat	Chloraldurat	Alkoholderivat	250–1000
Clomethiazol	Distraneurin	Thiazolderivat	384–768
Diphenhydramin	Dolestan	Antihistaminikum	25–50
Doxylamin	Hoggar Night	Antihistaminikum	25–50
Doxepin	Aponal	Trizykl. AD	25–100
Flunitrazepam	Rohypnol ^a	BZD	0,5–1
Flurazepam	Dalmadorm	BZD	13,7–27,4
Lormetazepam	Noctamid	BZD	0,5–2
Melatonin	Circadin	Melatonin	2
Midazolam	Dormicum	BZD	7,5–15 (nur präoperativ bzw. prädiagnostisch)
Melperon	Melneurin	AP	25–150
Nitrazepam	Mogadan	BZD	5–10
Oxazepam	Praxiten forte	BZD	25–150
Pipamperon	Dipiperon	AP	40–160
Promethazin	Atosil	AP	25–200
Temazepam	Remestan	BZD	10–40
Trazodon	Trazodon neuraxpharm	AD	100–200
Triazolam	Halcion	BZD	0,125–0,25
Trimipramin	Stangyl	Trizykl. AD	25–100
Zolpidem	Stilnox	Z-Substanz, Imidazopyridin	5–10
Zopiclon	Ximovan	Z-Substanz, Cyclopyrrolon	3,75–7,5

^a BtM!

AD Antidepressivum; AP Antipsychotikum; BZD Benzodiazepin

19.3.3 Wirkung der Hypnotika

Alle Hypnotika greifen in unterschiedlicher Weise in das Schlafmuster ein und verändern es (Tab. 19.3). Für die Wirkung der meisten Hypnotika kommt der Verstärkung des Neurotransmitters GABA besondere Bedeutung zu. Dem idealen Schlafmittel, dessen

Wirkung dem natürlichen Schlaf gleich kommt, entspricht keines der heute verfügbaren Schlafmittel (Abb. 19.1).

Das „ideale“ Schlafmittel, das einen Schlaf induziert, dessen Wirkung dem natürlichen Schlaf gleich kommt, gibt es nicht.

■ Tab. 19.3 Charakteristika verschiedener Schlafmittelgruppen

	„Ideales“ Schlafmittel	Antihistaminika	Chloralhydrat	Benzodiazepine	Zopiclon/ Zolpidem
Beeinflussung des physiologischen Schlafes					
- REM-Schlaf	0	++	0	+	0
- Tiefschlaf	0	++	++	++	+
Abhängigkeitspotenzial	0	++	+	+++	++
Toxizität (Suizidpotenzial)	0	++	+++	0	0
Wirkungsverlust	0	++	++	+	+
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten	0	++	+	0/+	0/+

0 unbedeutend; + leicht; ++ mittel; +++ stark



■ Abb. 19.1 Schlafmittel

19.3.4 Hypnotika im engeren Sinn

■ Benzodiazepine

Erläuterungen zum Wirkmechanismus der Benzodiazepine finden sich in ▶ Abschn. 18.3. Generell fördern sie die Wirkung von Gammaaminobuttersäure (GABA) am GABA-Rezeptor. Dadurch verstärken sie die physiologischen hemmenden Effekte dieses Neurotransmitters. Ihre sedierende Komponente geht dabei dosisabhängig in eine hypnotische über. Ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirkstärke ist die Affinität zum Benzodiazepinrezeptor.

Substanzen mit hoher Rezeptoraffinität sind bereits in sehr niedrigen Dosierungen hypnotisch wirksam. Hierzu gehören Triazolam, Flunitrazepam und Lormetazepam. Hingegen müssen Substanzen wie Nitrazepam oder Temazepam wegen ihrer schwächeren Bindung an den Rezeptor höher dosiert werden, um gleiche Wirkungen zu erzielen. Benzodiazepine verringern den REM-Schlaf nur geringfügig, führen allerdings zu Veränderungen beim orthodoxen Schlaf. So werden die Phasen 2 und 3 leicht verlängert, Phase 4 (Tiefschlaf) dagegen verkürzt.

■ Z-Substanzen

Zopiclon und Zolpidem haben einen den Benzodiazepinen sehr ähnlichen Angriffspunkt am GABA-Rezeptorkomplex. Auch sie docken an einer Unterseite des GABA-Rezeptors an, allerdings an einer anderen Bindungsstelle (GABA-Subtyp). Sie führen dadurch zu einer Verstärkung dämpfender GABA-Effekte im ZNS. Im Vergleich zu den Benzodiazepinen haben sie gleich starke sedierende und geringere muskelrelaxierende, antikonvulsive und anxiolytische Wirkungen. Die Z-Substanzen üben keinen signifikanten Einfluss auf den REM-Schlaf aus; Zopiclon und Zolpidem verlängern allerdings die orthodoxen Schlafstadien.

■ Chloralhydrat

Die Substanz hat im Schlaflabor günstige Ergebnisse gezeigt. So bleibt der REM-Schlaf unverändert, das Tiefschlafstadium nimmt dagegen etwas zu. Die Wirkung tritt schnell ein, und die Elimination erfolgt rasch. Es gibt jedoch ein Zwischenprodukt (Metabolit) mit einer Halbwertszeit von 4–5 Tagen, das zur Kumulation führen kann.

■ Antihistaminika

Antihistaminika wirken durch die kompetitive Hemmung an zentralen Histamin H1-Rezeptoren sedierend. Die Substanzen, die als Schlafmittel verwendet werden (d. h. ihre zentral dämpfende Nebenwirkung wird zur Hauptwirkung), verändern sowohl den REM-Schlaf als auch den orthodoxen Schlaf. Wie bei den stärker wirksamen Hypnotika muss auch hier mit einer Toleranzentwicklung gerechnet werden, aus der die Notwendigkeit einer Dosissteigerung resultieren kann. Neben der antihistaminergen Komponente ist auch eine klinisch relevante anticholinerge Wirkung zu beachten.

19.3.5 Andere Substanzen, die bei Schlafstörungen zum Einsatz kommen

Zur Pharmakologie von Neuroleptika und Antidepressiva, die nur unter bestimmten Voraussetzungen sinnvoll als Hypnotika eingesetzt werden können, wird auf ▶ Abschn. 15.3 und ▶ Abschn. 17.3 verwiesen. Clomethiazol wird in ▶ Abschn. 22.1 gesondert besprochen.

■ Melatonin

Melatonin ist ein körpereigenes Neurohormon, das in der Zirbeldrüse (Epiphyse) im Zwischenhirn aus Serotonin produziert wird. Bei Einfall von Tageslicht ins Auge wird die Ausschüttung von Melatonin eingestellt, bei Dunkelheit wird das Hormon abgegeben. Es steuert über spezifische Rezeptoren im Hypothalamus den Tag-Nacht-Rhythmus des menschlichen Körpers. Bei geringerem Lichteinfall (z. B. im Winter) kann der Melatoninspiegel auch tagsüber erhöht bleiben und es kommt als Folge zu Müdigkeit und saisonalen Depressionen. Umgekehrt soll ein zu niedriger Melatoninspiegel (z. B. im Alter) Schlafstörungen verursachen. Neuere Untersuchungen zeigten, dass extern zugeführtes Melatonin lediglich in die Regulation des Tag-Nacht-Rhythmus eingreift, den Schlaf hingegen nicht pharmakologisch induzieren kann. Da es über mehrere Wochen gegeben werden muss und keine kurzfristigen Effekte auf den Schlaf zeigt, ist es eher als Schlafmodulator denn als Hypnotikum einzuführen.

■ Pflanzliche Sedativa

Phytopharmaaka wie Baldrian, Hopfen, Melisse oder Passionsblume können die Anforderungen an ein „typisches“ Hypnotikum, nämlich die Aktivität des „Wachzentrums“ in der Formatio reticularis einzuschränken, nicht erfüllen. Keines der pflanzlichen Beruhigungsmittel scheint die Schlafphasen zu beeinflussen; somit ist ihnen allenfalls eine gewisse „schlafanstoßende“ Wirkung zuzuschreiben. Zu den Wirkmechanismen und wirksamen Inhaltsstoffen ist immer noch zu wenig bekannt. Am besten ist Baldrian untersucht und soll sowohl GABAerg wirken als auch Adenosinrezeptoren im Gehirn aktivieren. Adenosin ist ein endogener schlafrelevanter Wirkstoff, der sich tagsüber im Gehirn anreichert und nachts abgebaut wird.

- Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus (bedingt z. B. durch Schichtwechsel oder Flugreisen),
- die sog. Parasomnien (Dysfunktionen in Verbindung mit dem Schlaf wie z. B. Bettässen oder Schlafwandeln).

Die häufigste Form, die nichtorganische Insomnie, wird als ein Zustand definiert, der durch folgende Kriterien gekennzeichnet ist:

- Klagen über Ein-/Durchschlafstörungen,
- Schlafstörungen mindestens 3-mal pro Woche während mindestens eines Monats,
- deutlicher Leidensdruck oder Störung der beruflich-sozialen Funktionsfähigkeit.

19.4 Grundzüge der Behandlung

Schlafstörungen gehören zu den häufigsten Symptomen, über die Patienten klagen. So leiden nach wissenschaftlichen Untersuchungen ca. 15 % der Bevölkerung unter Schlafstörungen, nach Erhebungen in Arztpraxen 20–40 %. Frauen und ältere Menschen (fast 40 % der Betroffenen sind älter als 60 Jahre) überwiegen deutlich; höchstens die Hälfte der Schlafstörungen wird medikamentös behandelt. Besonders bei Erkrankungen des neurologisch-psychiatrischen Formenkreises treten Störungen des physiologischen Schlafes auf. So klagen bei stationärer Aufnahme in psychiatrische Kliniken ca. 70 % der Patienten über Schlafstörungen, und auch in nervenärztlichen Praxen scheint die Inzidenz derartiger Leiden etwa doppelt so hoch zu sein wie in einer Durchschnittsklientel.

19.4.1 Einteilung

Es lassen sich **4 Hauptgruppen** von Schlafstörungen unterscheiden:

- Ein- und Durchschlafstörungen (Hypo-/Insomnien; mit Abstand am häufigsten),
- Hypersomnien (Störungen mit exzessiver Schläfrigkeit),

19.4.2 Ursachen von Schlafstörungen

Die Ursachen von Schlafstörungen sind äußerst vielfältig; sie reichen von situativen Faktoren (Umgebung, Zeitverschiebung) über psychiatische und neurologische Erkrankungen (Depression, Alkoholismus, Hirndurchblutungsstörungen, Muskelerkrankungen, Schmerzsyndrome) bis zu internistischen Erkrankungen (Herz-Kreislauf-, Atemwegs- und Harnwegserkrankungen). Auch Drogen und bestimmte Medikamente (z. B. Asthmasprays, Theophyllin, Appetitzügler, Diuretika, Psychostimulanzien) können Schlafstörungen verursachen (Abb. 19.2).

Durch Untersuchungen im **Schlaflabor** (Schlafpolygrafie), v. a. mittels Schlaf-EEG, ist es heute möglich, die subjektiven Beschwerden genau zu erfassen und näher zu charakterisieren, sodass eine gezielte Behandlung eingeleitet werden kann.

Grundsätzlich muss immer ein an den Ursachen orientierter Gesamtbehandlungsplan aufgestellt werden, nachdem die Art der Schlafstörung näher bestimmt wurde (z. B. Ein- oder Durchschlafstörung; Berücksichtigung der Lebensgewohnheiten und Schlafsituation des Patienten). Manchmal ist gar keine Behandlung notwendig, sondern nur eine falsche Vorstellung bezüglich des Schlafbedarfs zu korrigieren oder eine „natürliche Erschöpfung“ herbeizuführen (durch Aktivität, Spaziergang, Bad). Wichtig sind Tipps zur sog. Schlafhygiene:

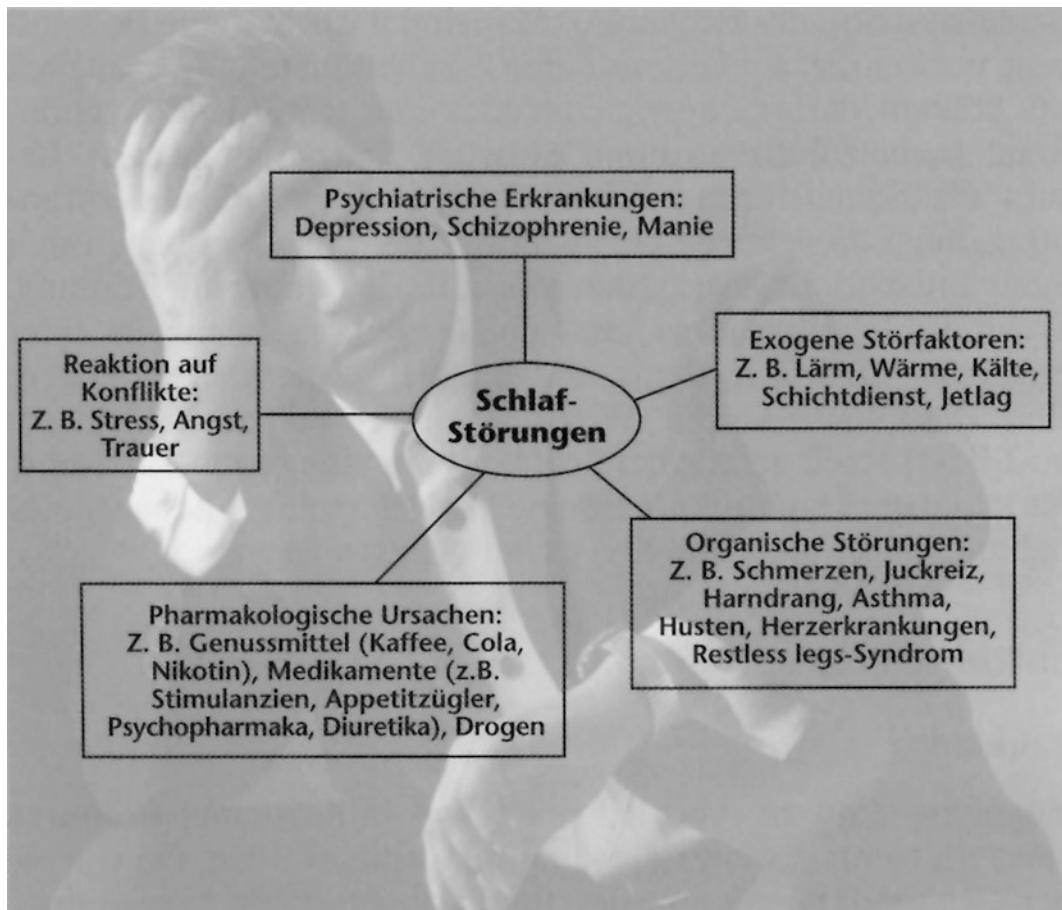


Abb. 19.2 Ursachen von Schlafstörungen

- regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus,
- körperliche Aktivität tagsüber,
- am späteren Nachmittag und abends kein Koffein,
- keine schweren Abendmahlzeiten.

19.4.3 Behandlungsmöglichkeiten

Beruht die Schlafstörung auf einer körperlichen Grunderkrankung, muss diese zuerst behandelt werden. Bewährt haben sich auch Entspannungsverfahren wie z. B. das autogene Training. Empfohlen werden sollte, nur bei Schläfrigkeit zu Bett zu gehen und, falls nach 20 min kein Einschlafen möglich war, wieder aufzustehen und eine entspannende Aktivität aufzunehmen. Bei Müdigkeit sollte wieder zu Bett

gegangen werden und dieser Ablauf, wenn nötig, wiederholt werden.

Wenn Schlafmittel eingenommen werden, so immer in einer möglichst niedrigen Dosis und möglichst nicht über längere Zeit. Der Glaube an die „Wirkung“ eines Medikaments (Plazeboeffekt) spielt gerade bei Schlafmitteln eine besondere Rolle; für kein Hypnotikum ist eine Wirksamkeit bei Langzeiteinnahme (länger als 3 Monate) sicher nachgewiesen.

■ Pflanzliche Sedativa

Zunächst kann ein Versuch mit einem pflanzlichen Mittel gemacht werden; hierzu sollten aber nur solche Präparate ausgewählt werden, die sich auf eine Positivmonografie des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stützen können und auch deren Dosierungsangaben erfüllen. Als Sedativum

zur Behebung von Einschlafstörungen ist hier in erster Linie nur die europäische Baldrianwurzel zu nennen; Hopfen, Melisse und Lavendel können nach den derzeit vorliegenden Daten allenfalls in der Kombination mit Baldrianwurzel empfohlen werden. Zur Behandlung von Durchschlafstörungen besitzt keines der genannten Phytopharmaka eine ausreichende Wirkqualität. Die schlaffördernde Wirkung scheint nicht unmittelbar einzusetzen, sondern sich erst im Rahmen einer mehrwöchigen Therapie zu entwickeln.

Dosierung Bei Baldrian ist eine ausreichend hohe Dosierung von mindestens 400–600 mg Trockenextrakt, besser 900 mg pro Tag erforderlich. Eine akute Wirkung ist unsicher, Behandlungserfolge stellen sich eher nach 2- bis 4-wöchiger Therapie ein. Die übliche Dosierung von 10–15 Tropfen Baldriantinktur führt nicht zum gewünschten Erfolg.

■ Benzodiazepine

Die Schlafmittel vom Benzodiazepintyp unterscheiden sich bezüglich ihrer Bindungsstärke an den Benzodiazepinrezeptor (sehr stark wirksam sind beispielsweise Flunitrazepam und Triazolam), v. a. aber bezüglich ihrer Pharmakokinetik (Halbwertszeit, Verstoffwechslung/Metabolismus).

So sind Benzodiazepine mit kurzer Halbwertszeit insbesondere bei Einschlafstörungen einsetzbar. Dem Vorteil, dass am nächsten Tag kein Überhang („Hang-over“) zu beobachten ist, steht der Nachteil der evtl. verstärkten Entzugsinsomnie (Schlaflosigkeit) gegenüber; Substanzen mit langer Halbwertszeit (evtl. aktive Metaboliten müssen hierbei mitberücksichtigt werden) sollten wegen der Kumulationsgefahr und des Hang-over bei Schlafstörungen zurückhaltend eingesetzt werden. Sie sind allerdings indiziert, wenn gravierende Durchschlafstörungen und/oder morgendliches Früherwachen bestehen oder eine Sedierung auch tagsüber gewünscht wird.

Grundregeln bei der Einnahme von Benzodiazepinen

- Gezielte Indikation
- Zeitlich begrenzte Einnahme (bei erstmaliger Verordnung nicht länger als 2

Wochen; maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen; eine intermittierende Gabe an jedem 2. oder 3. Tag empfiehlt sich, um eine Gewöhnung zu vermeiden)

- Langsames Absetzen
- Während der medikamentösen Behandlung Einleitung anderer Behandlungsmaßnahmen (z. B. autogenes Training), falls erforderlich

➤ **Die zunächst als Tranquillizer eingeführten Benzodiazepine stellen heute zusammen mit den sog. Z-Substanzen und den sedierenden Antidepressiva die wichtigsten Stoffklassen unter den Schlafmitteln dar.**

■ Weitere Substanzen

Z-Substanzen Die Non-Benzodiazepine oder sog. Z-Substanzen Zopiclon und Zolpidem haben sich als Alternative zu den Benzodiazepinen etabliert. Diese Substanzen besitzen einen schnellen Wirkungseintritt und haben eine kurze Halbwertszeit. In verschiedenen Studien konnten sie eine den Benzodiazepinen vergleichbare Wirkung bei Schlafstörungen erzielen, wobei sich bei den Nebenwirkungen Hinweise auf gewisse Vorteile (z. B. keine Muskelrelaxation, geringere Rebound- und Überhangeffekte) gegenüber den Benzodiazepinen zeigten. Die Abhängigkeitsgefahr scheint etwas geringer zu sein. Wie alle Hypnotika sollten auch diese Substanzen nur kurzzeitig (4 Wochen) kontinuierlich eingenommen werden.

Chloralhydrat Die Substanz liegt als Einschlaf- und Durchschlafmittel (verzögerte Wirkstofffreisetzung) vor. Sie beeinträchtigt das Schlafprofil kaum, weist aber rasche Toleranz (Wirkverlust) auf. Die erforderliche Dosis beträgt 0,25–1,5 g.

Antihistaminika Gehören zu den meistverwendeten nichtpflanzlichen Hypnotika, da sie ohne Rezept erhältlich sind. Sie besitzen einen verzögerten Wirkungseintritt nach ca. 1–3 h und eine relativ große Überhanggefahr. Zu beachten sind auch anticholinerge Nebenwirkungen, Beeinträchtigungen

des Reaktionsvermögens und Toleranzbildung mit daraus resultierender Dosissteigerung. Trotz der relativ großen therapeutischen Breite kommen Vergiftungen (Suizidversuche!) vor.

Antidepressiva Schlafstörungen v. a. im Rahmen depressiver Erkrankungen können gut mit dämpfenden Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Doxepin, Mirtazapin, Trimipramin) bei abendlichem Dosisschwerpunkt oder abendlicher Einmalgabe behandelt werden.

Clomethiazol Hauptindikation von Clomethiazol sind die Alkoholentzugssymptome. Als Hypnotikum kann es ausnahmsweise bei Schlafstörungen von Alterspatienten zum Einsatz kommen, wenn andere Hypnotika paradoxe Reaktionen hervorrufen.

Neuroleptika Insbesondere die niederpotenten wie Chlorprothixen oder Melperon werden wegen ihres ausgeprägten sedierenden Effekts bei Patienten, bei denen Suchtgefahr besteht – wegen der fehlenden Abhängigkeitsgefahr –, daneben auch bei psychomotorischen Erregungszuständen und Schlafstörungen im Rahmen von Psychosen und bei akuter Suizidalität gerne eingesetzt. Wegen der im Vergleich zu Benzodiazepinen gravierenden Nebenwirkungen, v. a. anticholinerge (nicht bei Melperon und Pipamperon) und extrapyramidalmotorischer Art, erfordert die Therapie von Schlafstörungen mit Neuroleptika eine genaue Indikationsstellung.

Melatonin Hat keine akute schlafinduzierende Wirkung, sondern muss vielmehr als Schlafmodulator mit langsam einsetzenden Effekten eingruppiert werden. Es ist nur für Patienten ab 55 Jahren zur Monotherapie bei primären Schlafstörungen zugelassen. In dieser Altersgruppe sollen die physiologischen Melatonininspiegel relevant erniedrigt sein. Die Substanz muss einmal täglich 1–2 h vor dem Zubettgehen über einen Zeitraum von 3 Wochen kontinuierlich eingenommen werden.

➤ **Schlafmittel sollten in der Regel nur zeitlich befristet (maximal 4 Wochen) ohne Unterbrechung eingesetzt werden. Das Absetzen muss langsam ausschleichend erfolgen.**

19.5 Unerwünschte Wirkungen/ Nebenwirkungen und Gegenanzeigen

Grundsätzlich gilt für alle Pharmaka mit beruhigenden und schlaffördernden Eigenschaften, dass sie das Reaktionsvermögen negativ beeinträchtigen können. Langzeiteinnahme von Hypnotika kann zu Antriebsverminderung, emotioneller Abstumpfung mit Gleichgültigkeit im Sinne einer (leichten) chronischen Intoxikation (Kumulation v. a. bei Alterspatienten) führen.

■ Antihistaminika

Nebenwirkungen sind u. a. Mundtrockenheit, Miktionstörungen und Herzklagen, daneben auch Magen-Darm-Beschwerden und Durchfall. Diphenhydramin hat fotosensibilisierende Eigenschaften. In höherer Dosierung kann es zu Schwindelgefühl, Sehstörungen und Halluzinationen kommen. Besonders bei alten Menschen können Verwirrtheitszustände und delirante Symptome auftreten. Gegenanzeigen sind Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung, Prostataadenom und Engwinkelglaukom.

■ Antidepressiva

Trimipramin und die anderen trizyklischen Substanzen haben ausgeprägte anticholinerge und kardiale Nebenwirkungen. Trazodon und Mirtazapin besitzen dagegen kaum anticholinerge Eigenschaften. Antidepressiva weisen kein Abhängigkeitsrisiko auf. Nebenwirkungen und Gegenanzeigen ► Kap. 15.5.

■ Antipsychotika

Trizyklische Substanzen wie z. B. Chlorprothixen oder Levomepromazin besitzen ausgeprägte anticholinerge und kardiale Nebenwirkungen. Melperon und Pipamperon dagegen weisen kein klinisch relevantes anticholinerges Wirkprofil bzw. kardiale Nebeneffekte auf. Risiko beim Einsatz aller Antipsychotika sind EPMS und Spätdyskinesien; die Substanzen aus dieser Gruppe weisen kein klinisch relevantes Abhängigkeitsrisiko auf. Nebenwirkungen und Gegenanzeigen ► Kap. 16.5.

■ Benzodiazepine

Alle Nebenwirkungen und Gegenanzeigen, die für Benzodiazepine mit Tranquillizer-Indikation gelten,

kommen auch für Benzodiazepin-Hypnotika zum Tragen ► Abschn. 18.5. Eine Langzeiteinnahme von Benzodiazepin-Hypnotika kann zu Antriebsverminderung und emotionaler Abstumpfung mit Gleichgültigkeit im Sinne einer (leichten) chronischen Vergiftung (Kumulation v. a. bei Alterspatienten) führen.

■ Chloralhydrat

Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, bedingt durch die Reizung der Magenschleimhaut. Bei Verwendung von Kapseln, die sich erst im Dünndarm auflösen, kann dieser negative Effekt abgeschwächt werden. Der typische unangenehme Mundgeruch beruht auf der Abatmung der Aldehyde über die Lunge. Die therapeutische Breite ist relativ gering.

Gegenanzeichen sind schwere Herz-, Leber- und Nierenerkrankungen.

■ Clomethiazol

Sehr häufig treten starke Speichelsekretion und Zunahme der Bronchialsekretion auf. Weitere Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Herzklopfen, Missemmpfindungen wie Taubheit oder Kribbelgefühl, Juckreiz, Hautausschläge, Magenschmerzen, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Brennen in Hals und Nase, Schnupfengefühl und Hustenreiz. Clomethiazol darf nicht angewandt werden bei Schlafapnoë-Syndrom, Asthma bronchiale und allen zentral verursachten Atemstörungen.

Clomethiazol hat ein starkes Abhängigkeitspotenzial.

■ Melatonin

Die Substanz hat nur ein geringes Nebenwirkungspotenzial. Dazu gehören u. a. Nervosität, Schlaflosigkeit, Albträume und Aufmerksamkeitsstörungen.

Gegenanzeichen sind ausschließlich Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

■ Pflanzliche Sedativa (Baldrian)

Pflanzliche Sedativa und Hypnotika sind bei kurzfristiger Einnahme praktisch nebenwirkungsfrei. Selten können gastrointestinale Symptome

(Übelkeit, Bauchkrämpfe) auftreten. Die für Baldrian in der Vergangenheit gefundenen Hinweise auf zytotoxische Effekte unter Laborbedingungen sind nach aktuellen Bewertungen der EMA nicht relevant. Beachtet werden muss der Alkoholgehalt bei vielen flüssigen pflanzlichen Arzneimitteln.

■ Z-Substanzen (Benzodiazepinrezeptor-Agonisten)

- **Zolpidem:** Als Nebenwirkungen wurden Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und Amnesie beobachtet. Gegenanzeichen sind Myasthenia gravis, Ateminsuffizienz, schwere Leberfunktionsstörungen sowie Vergiftungen mit Neuroleptika und Antidepressiva.
- **Zopiclon:** Es kann Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, einen bitteren bis metallischen Geschmack im Mund, Benommenheit und Überhang-(Tagesrest-)Effekte hervorrufen. Gegenanzeichen wie bei Zolpidem.

! Die Anwendung von Z-Substanzen kann, wie bei Benzodiazepinen, zur Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit und Missbrauch führen. Patienten mit Suchtanamnese, insbesondere unter Benzodiazepinen, sollten Z-Substanzen nicht oder nur unter besonderer Kontrolle erhalten. Die Dauer einer Behandlung sollte, einschließlich einer schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen.

19.6 Wichtige Arzneimittelwechselwirkungen

Generell gilt für alle Hypnotika, dass sie bei Kombination mit anderen zentral dämpfenden Substanzen zu verstärkter Sedierung und ZNS-Dämpfung führen können. Besondere Vorsicht ist bei der Einnahme von Alkohol geboten.

■ Benzodiazepine

Alle Interaktionen, die für Benzodiazepine mit Tranquillizer-Indikation gelten, kommen auch für Benzodiazepin-Hypnotika zum Tragen (► Abschn. 18.6).

- **Antihistaminika (Diphenhydramin, Doxylamin)**

Antihistaminika dürfen nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern gegeben werden. Mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls anticholinerge Wirkeigenschaften besitzen (► Tab. 14.2), kann es zu deutlich verstärkten anticholinergen Effekten kommen.

! Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die zu QT-Zeit-Verlängerungen im EKG führen bzw. bei Medikamenten, die Hypokaliämien auslösen können.

- **Antidepressiva**

Interaktionen von Antidepressiva finden sich
► Abschn. 15.6.

- **Antipsychotika**

Interaktionen von Antipsychotika finden sich
► Abschn. 17.6.

- **Chloralhydrat**

Vorsicht bei Patienten, die unter Antikoagulantientherapie vom Cumarintyp (z. B. Phenprocoumon/Marcumar) stehen. Chloralhydrat sollte hier nicht zur Anwendung kommen, da es initial zu einer Verstärkung und bei längerer Gabe möglicherweise zu einer Verminderung der antikoagulierenden Wirkung kommen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die zu QT-Zeit-Verlängerungen im EKG führen können, sollte genauso wie die von Medikamenten, die Hypokaliämien auslösen können, vermieden werden.

Chloralhydrat darf nicht mit Disulfiram kombiniert werden, da diese Substanz den Abbau zum aktiven Metaboliten Trichlorethanol hemmen würde.

- **Clomethiazol**

Interaktionen von Clomethiazol finden sich
► Abschn. 22.6.

- **Melatonin**

Die Metabolisierung von Melatonin wird überwiegend durch CYP 1A2 vermittelt. Potente Inhibitoren dieses Enzyms (z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxazin) können den Melatonininspiegel deutlich anheben. So wurden unter begleitender Fluvoxamin-Therapie

um das 17-fach erhöhte Melatonininspiegel gemessen. Rauchen kann zu einer Senkung der Melatonininspiegel führen. Vorsicht bei Patienten, die 5- oder 8-Methoxypsoralen erhalten. Dieses kann die Melatonininspiegel durch Hemmung der Metabolisierung erhöhen.

- **Pflanzliche Sedativa**

Es sind keine nennenswerten Interaktionen beobachtet worden.

- **„Z“-Substanzen**

Pharmakodynamisch kann es bei Kombination mit Muskelrelaxanzien zu einer verstärkten relaxierenden Wirkung kommen.

19.7 Einzelpräparate

Nachfolgend werden die zurzeit im Handel erhältlichen Hypnotika dargestellt. Als Hypnotika eingesetzte Substanzen aus den Gruppen der Antidepressiva und Antipsychotika sind in den jeweiligen Kapiteln aufgeführt. Die Substanzen sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet. Die angegebenen Dosierungen sind – soweit nicht anders angegeben – die üblichen Dosen zur Nacht für Erwachsene.

Baldrian	
Handelsnamen:	Baldrian Ratiopharm u. a.
Kurzbeschreibung:	Pflanzliches Sedativum, bei leichten Einschlafstörungen auch als Hypnotikum
Dosierung:	400–900 mg Trockenextrakt
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Bei kurzzeitigen Gebrauch keine relevanten Nebenwirkungen

Brotizolam	
Handelsnamen:	Lendormin
Kurzbeschreibung:	Kurzwirksames Benzodiazepin-Hypnotikum
Dosierung:	0,125–0,25 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Amnesie, Musklerschlaffung

Chloralhydrat	
Handelsnamen:	Chloraldurat
Kurzbeschreibung:	Klassisches, älteres Hypnotikum; Alkoholderivat
Dosierung:	0,25–1 g (bis max. 1,5 g)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Magen-Darm-Störungen, typischer Geruch

Doxylamin	
Handelsnamen:	Hoggar Night u. a.
Kurzbeschreibung:	Antihistaminikum
Dosierung:	25–50 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Mundtrockenheit, Sehstörungen, anticholinerge Effekte

Clomethiazol	
Handelsnamen:	Distraneurin
Kurzbeschreibung:	Hauptindikation sind Alkoholentzugssyndrome; wegen Abhängigkeitsgefahr nur Reservehypnotikum bei schweren Schlafstörungen in der Geriatrie/Gerontopsychiatrie
Dosierung:	384–768 mg, bei Anwendung als Hypnotikum
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Speichelfluss, Brennen in Hals und Nase, Juckreiz, Blutdruckabfall, bronchiale Hypersekretion

Eszopiclon	
Handelsnamen:	In D zum Zeitpunkt der Drucklegung noch nicht zugelassen
Kurzbeschreibung:	Optisch aktive Verbindung von Zopiclon; kurz bis mittellang wirksames Hypnotikum aus der Gruppe der „Z“-Substanzen
Dosierung:	2–3 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Amnesie, metallischer Mundgeschmack

Diazepam	
Handelsnamen:	Diazepam Ratiopharm u. a.
Kurzbeschreibung:	Langwirkendes Standardbenzodiazepin
Dosierung:	5–20 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Amnesie, Muskelerschlaffung

Flunitrazepam	
Handelsnamen:	Rohypnol u. a.
Kurzbeschreibung:	Sehr potentes Benzodiazepinhypnotikum; hohe Missbrauchsrate, fällt unter das Betäubungsmittelgesetz
Dosierung:	0,5–1 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Amnesie, Muskelerschlaffung

Diphenhydramin	
Handelsnamen:	Dolestan u. a.
Kurzbeschreibung:	Antihistaminikum
Dosierung:	25–50 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Mundtrockenheit, Sehstörungen, anticholinerge Effekte

Flurazepam	
Handelsnamen:	Dalmadorm u. a.
Kurzbeschreibung:	Langwirkendes Benzodiazepin-Hypnotikum
Dosierung:	13,7–27,4 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Amnesie, Muskelerschlaffung

Hydroxyzin	
Handelsnamen:	Atarax u. a.
Kurzbeschreibung:	Antihistaminikum; wird als Tranquillizer, Antiallergikum und Hypnotikum eingesetzt
Dosierung:	25–75 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Mundtrockenheit, Sehstörungen, anticholinerge Effekte

Nitrazepam	
Handelsnamen:	Mogadan u. a.
Kurzbeschreibung:	Langwirksames Benzodiazepinhypnotikum
Dosierung:	5–10 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Amnesie, Muskelerschlaffung

Lormetazepam	
Handelsnamen:	Noctamid u. a.
Kurzbeschreibung:	Mittellang wirksames Benzodiazepin-Hypnotikum
Dosierung:	0,5–2 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Amnesie, Muskelerschlaffung

Oxazepam	
Handelsnamen:	Adumbran u. a.
Kurzbeschreibung:	Standardbenzodiazepin mit relativ kurzer Halbwertszeit und langsamer Resorption (2–3 h)
Dosierung:	25–150 mg (Dosierung als Hypnotikum)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Amnesie, Muskelerschlaffung

Melatonin	
Handelsnamen:	Circadin
Kurzbeschreibung:	Kein Akuthypnotikum; bei längerfristiger Einnahme (ca. 3 Wochen) den Tag-Nacht-Rhythmus stabilisierende Substanz, nur für > 55 Jahre zugelassen
Dosierung:	2 mg abends
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Nur geringes Nebenwirkungspotenzial; gelegentlich Nervosität, Schlaflosigkeit, Albträume und Aufmerksamkeitsstörungen

Temazepam	
Handelsnamen:	Remestan u. a.
Kurzbeschreibung:	Mittellang wirksames Benzodiazepinhypnotikum
Dosierung:	10–40 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Amnesie, Muskelerschlaffung

Midazolam	
Handelsnamen:	Dormicum u. a.
Kurzbeschreibung:	Sehr kurz und stark wirksames Benzodiazepin; in D nur zur Prämedikation und Analgosedierung zugelassen
Dosierung:	7,5–15 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Amnesie, Muskelerschlaffung

Triazolam	
Handelsnamen:	Halcion
Kurzbeschreibung:	Kurz wirksames Benzodiazepin-Hypnotikum
Dosierung:	0,125–0,25 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Amnesie, Muskelerschlaffung

Zolpidem

Handelsnamen:	Stilnox u. a.
Kurzbeschreibung:	Kurz wirksames Hypnotikum aus der Gruppe der „Z“-Substanzen
Dosierung:	5–10 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Amnesie

Zopiclon

Handelsnamen:	Ximovan u. a.
Kurzbeschreibung:	Kurz bis mittellang wirksames Hypnotikum aus der Gruppe der „Z“-Substanzen
Dosierung:	3,75–7,5 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Amnesie, metallischer Mundgeschmack

Antidementiva

- 20.1 Einteilung – 168
- 20.2 Präparateübersicht – 168
- 20.3 Pharmakologische Wirkung – 169
- 20.4 Grundzüge der Behandlung – 170
- 20.5 Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen und Gegenanzeigen – 171
- 20.6 Wichtige Wechselwirkungen – 172
- 20.7 Einzelpräparate – 172

20.1 Einteilung

Heute geht man davon aus, dass etwa 1,2–1,5 Mio. Menschen über 65 Jahren in Deutschland an einer Demenzerkrankung leiden. Das Risiko für eine Erkrankung aus diesem Bereich ist deutlich altersabhängig. So liegt die Erkrankungshäufigkeit bei 65-bis 69-Jährigen bei etwa 2 %, bei 80- bis 84-Jährigen bei ca. 10–17 %, bei über 90-Jährigen aber schon bei mehr als 30 %. Angesichts der steigenden Lebenserwartung und der gleichzeitig – aufgrund sinkender Geburtenzahlen – überproportionale Zunahme alter Menschen wird die Alzheimer-Krankheit in Zukunft noch weitaus größere Bedeutung erlangen.

Bei der Gruppe der Antidementiva handelt es sich um zentralnervös wirksame Arzneimittel zur Behandlung kognitiver Störungen, insbesondere des Gedächtnisses, des Urteilvermögens, der Orientierung und von Funktionsbeeinträchtigungen alltagsbezogener Fähigkeiten. Wichtigste Zielgruppe ist der geriatrische Patient, bei dem sich im Rahmen eines zerebralen Abbauprozesses progrediente psychopathologische (v. a. kognitive) und neurologische Störungen entwickeln.

Während man früher annahm, dass demente Störungen weitgehend Folge einer zerebralen Minderdurchblutung sind, weiß man heute, dass neuronale Abbauprozesse (degenerative Prozesse) die häufigste Ursache darstellen. Degenerative Demenzen vom Alzheimer Typ werden dabei von vaskulären Demenzen (z. B. durch Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Traumen verursacht) unterschieden (Abb. 20.1). Es wird davon ausgegangen, dass ischämische Zwischenfälle (z. B. Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Traumen) auch eine Alzheimer-Demenz triggern können. Nach neuesten Zahlen ist mit etwa 60 % aller Erkrankten die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) die häufigste Form. Ihr folgen mit ca. 15–20 % die vaskulären Demenzen, weitere 10 % sind Mischformen aus Alzheimer-Demenz und anderen Demenzen. Die restlichen 10–15 % umfassen die sonstigen Demenzen. Hierzu zählen v. a. die Demenz bei Parkinson, die Lewy-Körper-Demenz und die frontotemporale Demenz.

Bei der Einteilung der Antidementiva (Abb. 20.2) werden 2 Hauptgruppen unterschieden:

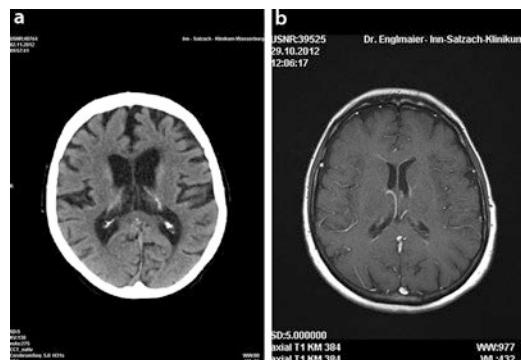


Abb. 20.1 a, b Magnetresonanztomografie zweier Gehirne, a Normalbefund, b Hirnatrophie (Hirngewebeschwund) infolge der Alzheimer-Krankheit. (Dank an Dr. J. Nachbar, ISK Wasserburg a. Inn, für die Zurverfügungstellung)



Abb. 20.2 Antidementiva (Handelspackungen)

- Acetylcholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin)
- Glutamat-/NMDA-Rezeptorantagonisten (Memantin).

Zusätzlich werden das **Phytopharmakon** Ginkgo biloba und ältere sog. Nootropika, u. a. Nicergolin, Nimodipin und Piracetam eingesetzt.

20.2 Präparateübersicht

Die nachfolgende Tab. 20.1 gibt eine Übersicht über die derzeit verwendeten Antidementiva.

Tab. 20.1 Übersicht Antidementiva

Freiname (INN)	Handelsname (Beispiel)	Substanzklasse	Dosierung [mg/Tag]
Antidementiva			
Donepezil	Aricept	AchE-Hemmer	5–10
Galantamin	Reminyl	AchE-Hemmer	8–24
Memantin	Axura, Ebixa	NMDA-Rezeptor-Antagonist	5–20
Rivastigmin	Exelon	AchE-Hemmer	3–12
Ginkgo			
Ginkgo biloba	Tebonin	Phytopharmakon	240

AchE Acetylcholinesterase

20.3 Pharmakologische Wirkung

Acetylcholinesterasehemmer

Wirkprinzip dieser Gruppe ist die Blockade des Enzyms Acetylcholinesterase. Die sog. Acetylcholinmangelhypothese der Demenz vom Alzheimer-Typ war Ausgangspunkt für die Entwicklung von Antidementiva mit cholinergem Wirkprinzip. Hierbei wird versucht, die Konzentration von Acetylcholin durch Steigerung der Synthese oder Hemmung des Abbaus zu erhöhen. Die Acetylcholinvorstufen Cholin und Phosphatidylcholin (Lezithin) hatten jedoch keine Effekte auf die Gedächtnisleistungen von Alzheimer-Patienten. Erst die Prüfung von Substanzen, die den enzymatischen Abbau des Acetylcholins hemmten, brachte deutliche therapeutische Fortschritte. Mit Donepezil, Galantamin und Rivastigmin stehen 3 wirksame Antidementiva aus dieser Substanzklasse zur Verfügung. Alle 3 Substanzen sind nur zur Therapie der leichten bis mittelschweren Demenz vom Alzheimer-Typ zugelassen. Ein Einsatz bei schweren Alzheimer-Demenzen und anderen Demenzen wie z. B. vaskulären Formen ist bis dato off Label. Es gibt jedoch Hinweise auf eine Wirksamkeit von Donepezil und Galantamin auch beim schweren Krankheitsstadium. Neuere Untersuchungen zeigten auch günstige Wirkungen der Acetylcholinesterasehemmer bei vaskulären Demenzen.

Glutamat-/NMDA-Rezeptorantagonisten

Glutamat ist ein wichtiger exzitatorischer Neurotransmitter im ZNS. Der glutamatgesteuerte NMDA-Rezeptor soll von besonderer Bedeutung für die Pathophysiologie primärer Demenzen sein. So führt chronisch freigesetztes Glutamat zu einem lang andauernden neuronalen Kalziumioneneinstrom und letztendlich zum Untergang kortikaler und subkortikaler Neuronen. Memantin, der einzige derzeit auf dem Markt befindliche NMDA-Rezeptorantagonist, blockiert die überschießende, zur neuronalen Schädigung führende NMDA-Rezeptoraktivierung und soll auf diese Weise letztendlich auch den Untergang der Nervenzellen verhindern. Memantin ist zur Therapie moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz zugelassen, jedoch nicht für die Behandlung leichter Formen.

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba hat im Tiermodell und *in vitro* verschiedene pharmakologische Wirkungen gezeigt. Dabei stehen Radikalfängereigenschaften, PAF (platelet activating factor)-Antagonismus und eine Normalisierung des zerebralen Energiemetabolismus nach hypoxischen Schäden im Vordergrund. Gleichzeitig wurden auch häodynamische, vaskuläre und hämorheologische Eigenschaften nachgewiesen. In der neuen S3-Leitlinie „Demenzen“ (Deuschl et al. 2016) wird einem Spezialextrakt

EGb 761 aus Ginkgo biloba eine Wirkung zugesprochen und die Möglichkeit eines Therapieversuchs erwähnt. Der Wortlaut ist: „Es gibt Hinweise für die Wirksamkeit von Ginkgo biloba EGb 761 auf Kognition bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz und nicht-psychotischen Verhaltenssymptomen. Eine Behandlung kann erwogen werden.“ Wichtig ist, dass die tägliche Dosis 240 mg des Ginkgo-Extraktes beträgt, für niedrigere Tagesdosen ist eine Wirksamkeit nicht belegt.

■ Sog. Nootropika

Die Gruppe der sog. Nootropika wurden bereits vor mehr als 40 Jahren entwickelt und zeigt ein sehr heterogenes pharmakologisches Wirkprofil. Der für die antidementive Wirkung letztendlich verantwortliche Mechanismus bleibt bislang unklar. Ein Nachweis der Wirksamkeit dieser Substanzen insbesondere bei Alzheimer-Demenz fehlt. Nootropika besitzen deshalb auch keine Zulassung zur Therapie der Alzheimer-Demenz. Eine Behandlung wird nicht empfohlen.

■ Neue Therapieansätze

Neue – noch nicht zugelassene – Therapieansätze zielen auf die grundlegenden pathologischen Vorgänge der Alzheimer-Krankheit bzw. in die Modulation der Amyloidbildung bzw. Tau-Protein-Ablagerung. Studien werden derzeit insbesondere zu sog. Immunisierung („Alzheimer-Impfstoffe“) und zu sog. Sekretasehemmern durchgeführt. Bei der Immuntherapie wird sowohl eine passive als auch aktive Immunisierung untersucht. Eine Studie zur aktiven Immunisierung musste wegen Hirnhautentzündungsprozessen, die bei einigen Patienten aufgetreten waren, abgebrochen werden. Zurzeit werden passive Immuntherapien mit Immunglobulinen und v. a. auch mit monoklonalen Antikörpern (u. a. Aducanumab, Crenezumab, Ganerumab) intensiv getestet. Sekretasehemmer sollen sog. Beta- und Gamma-Sekretasen, die zur Ablagerung unlöslicher Eiweißstoffe (Amyloidmonomere) führen, inhibieren, sodass sich die gefährlichen Amyloide nicht bilden können. Einige Stoffe befinden sich derzeit in der klinischen Prüfung, die Nebenwirkungen waren teilweise beträchtlich, und keiner hat bisher den Zulassungsstatus erreicht.

► **Die Antidementiva verzögern das Fortschreiten der Abbauprozesse bei Demenzen vom Alzheimer-Typ. Ihre Wirkung ist allerdings befristet und in der Regel nach 1 bis max. 2 Jahren erschöpft.**

20.4 Grundzüge der Behandlung

Trotz vielfältiger Bemühungen bedeutet die Diagnose „Alzheimer“ derzeit eine chronisch fortschreitende Krankheit, deren Hauptmerkmale Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit und Orientierungsstörungen sind und die über kurz oder lang zu völliger Hilfs- und Pflegebedürftigkeit führt. Den Krankheitsphasen „leichte Demenz, mittelschwere und schwere Demenz“ wird im Schnitt jeweils ein Zeitraum von etwa 3 Jahren zugeordnet, sodass die Krankheit, ab dem Zeitpunkt der sicheren Diagnose gerechnet, im Durchschnitt nach ca. 10 Jahren zum Tode führt.

Trotzdem ist ein therapeutischer Nihilismus, der verneint, dass eine Behandlung überhaupt sinnvoll ist, nicht angebracht. Bereits ein Stillstand der Symptome über einen gewissen Zeitraum oder eine Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung ist angesichts der Schwere des Krankheitsbildes als Behandlungserfolg zu werten. Der Erfolg der medikamentösen Therapie scheint umso größer zu sein, je früher sie begonnen wird und je geringer der Schwergrad der Erkrankung ist. Eine Therapie mit Antidementiva erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Demenz zu beginnen, ist weitgehend ineffektiv. Heute versucht man mit Hilfe eines Behandlungsmodells, das den kombinierten Einsatz von Medikamenten, Bewegungstherapie und Gedächtnistraining vorsieht, das Fortschreiten der Krankheit zu bremsen. Zielvorgaben für die Therapie sind, die Alltagskompetenz und Lebensqualität zu erhalten und die Pflegebedürftigkeit so lange wie möglich hinauszögern.

Derzeit sind **Acetylcholinesterasehemmer** und der NMDA-Antagonist **Memantin** und das Phytopharmakon Ginkgo biloba zur Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassen, neuere klinische Studien sprechen aber auch für eine Wirksamkeit bei vaskulärer Demenz und bei Demenz im Rahmen der Parkinson-Erkrankung.

Tab. 20.2 Antidementiva: Dosierung und Einnahmehinweise

	Donepezil (Aricept)	Rivastigmin (Exelon)	Galantamin (Reminyl)	Memantin (Axura, Ebixa)
Dosierung	Zu Beginn 1×5 mg; frühestens nach 1 Monat, falls notwendig, auf 1×10 mg steigern	Zu Beginn 2×1,5 mg, dann alle 2 Wochen um 2×1,5 mg steigern bis max. 2×6 mg	Zu Beginn 1×8 mg, dann alle 4 Wochen um 1×8 mg steigern bis max. 24 mg	Zu Beginn 1×5 mg, dann wöchentliche Erhöhung um jeweils 5 mg bis zur Erhaltungsdosis von 20 mg
Einnahmezeitpunkt	Dosis 1-mal tgl. abends kurz vor dem Schlafengehen einnehmen	Dosis 2-mal tgl. mit dem Frühstück und dem Abendessen einnehmen; bzw. ein Pflaster 4,6 mg pro Tag über 4 Wochen, dann Steigerung auf 1 Pflaster 9,5 mg pro Tag	Dosis 1-mal tgl. mit dem Frühstück einnehmen	Dosis 1-mal tgl., jeweils zur gleichen Zeit

Alle Antidementiva sollten einschleichend in der höchsten zugelassenen oder verträglichen Dosierung angewandt werden. Die Wirkung der Acetylcholinesterasehemmer tritt verzögert über Wochen ein, Memantin wirkt ohne Verzögerung. In **Tab. 20.2** werden Dosierung und Einnahmehinweise zu den Antidementiva vergleichend dargestellt.

Die Behandlung sollte über einen ausreichend langen Zeitraum durchgeführt werden, ein Absetzversuch sollte nur vorgenommen werden, wenn Zweifel an einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis bestehen (z. B. relevante Nebenwirkungen). Dies erfordert im Hinblick auf die Compliance des Patienten und seiner Angehörigen eine besonders intensive Aufklärung! Das Monitoring entsprechender Parameter sollte in halbjährlichen Abständen erfolgen. Eine ausbleibende Verschlechterung des kognitiven Leistungs niveaus ist als Therapieerfolg zu bewerten.

In Anbetracht des zunehmenden Stellenwerts der Gerontopsychiatrie kommt der Forschung und Entwicklung neuer, wirksamer Antidementiva in Zukunft große Bedeutung zu.

Auch die Prävention (vorbeugende Behandlung) der Alzheimer-Demenz ist Grundlage zahlreicher Untersuchungen. Aktuell richtet sich die Aufmerksamkeit insbesondere auf Studien zur Erprobung eines Impfstoffes; auch Untersuchungen zu Cholesterinsynthese hemmern und Entzündungshemmern sind vielversprechende Ansätze.

Mittel gegen das Altern?

Antidementiva werden gelegentlich mit sog. **Geriatrika** verwechselt. Darunter versteht man Arzneimittel, die zur Vorbeugung und Behandlung einer verminderten körperlichen und psychischen Leistungsfähigkeit im Alter dienen sollen. Dazu gehören etliche Phytopharma kika wie Ginseng oder Knoblauch, chemische Verbindungen wie Procain oder Lezithin, Vitamine und Spurenelemente. Typische Geriatrika sind häufig Kombinationspräparate, die pflanzliche und chemische Stoffe zusammen mit einer Palette von Vitaminen und Spurenelementen enthalten. Allen diesen Präparaten ist gemeinsam, dass im wissenschaftlichen Sinne bisher kein Nachweis für ihren therapeutischen Wert gegen das Altern erbracht wurde. Abgesehen davon ist wohl generell anzuzweifeln, ob eine medikamentöse Beeinflussung des sehr wahrscheinlich genetisch determinierten Alterns eines Individuums überhaupt möglich ist.

20.5 Unerwünschte Wirkungen/ Nebenwirkungen und Gegenanzeigen

■ Acetylcholinesterasehemmer

Alle 3 Acetylcholinesterasehemmer zeigen ein ähnliches Nebenwirkungsprofil. Am häufigsten sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit und Schwindel. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind in der Aufdosierungsphase häufiger als unter Erhaltungsmedikation. Sie sind bei schnellem Aufdosieren häufiger als bei langsamer Dosissteigerung. Es können auch neuropsychiatrische

Symptome wie Schlaflosigkeit, Agitiertheit und aggressives Verhalten auftreten, die sich nach Dosisreduktion bzw. Absetzen zumeist zurückbilden. Alle 3 Substanzen sollten bei schwerer Leberinsuffizienz nicht zum Einsatz kommen. Galantamin ist zusätzlich auch bei schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert.

■ Memantin

Zum Nebenwirkungsprofil von Memantin zählen v. a. Unruhe, Schlaflosigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Obstipation. Am häufigsten im Vergleich zu Placebo treten Unruhezustände auf. Memantin sollte bei Patienten mit Krampfanfällen oder Halluzinationen in der Anamnese zurückhaltend eingesetzt werden.

■ Ginkgo-Extrakte

Sie zeigen nur eine sehr geringe Inzidenz von Nebenwirkungen. Zu beachten ist eine mögliche erhöhte Blutungsneigung wegen der Hemmung der Thrombozytenaggregation.

20.6 Wichtige Wechselwirkungen

■ Acetylcholinesterasehemmer

Vorsicht bei der Gabe von Medikamenten, die die Herzfrequenz herabsetzen (cave insbesondere Beta-blocker). Acetylcholinesterasehemmer können die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholintyp herabsetzen. Cholinomimetika (wie z. B. Neostigmin, Pyridostigmin) können bei Kombination mit Acetylcholinesterasehemmern sich gegenseitig in Wirkungen und Nebenwirkungen verstärken, mit Anticholinergika kommt es dagegen zu wechselseitiger Abschwächung. Bei Antipsychotika kann es durch die cholinerge Wirkung der Acetylcholinesterasehemmer zu einer Verstärkung antipsychotikainduzierter Bewegungsstörungen kommen.

■ Memantin

Cave gemeinsame Anwendung mit anderen NMDA-Antagonisten wie Amantadin, Ketamin,

Dextromethorphan. Es kann zu potenziell verstärkten zentralen Nebenwirkungen kommen. In Kombination mit Antikoagulantien wurde in Einzelfällen von erhöhten INR-Werten berichtet. Eine engmaschige Überwachung ist ratsam.

■ Ginkgo biloba

Bei Kombination von Ginkgo mit Gerinnungshemmern kann es zu Blutungen kommen. Eine verstärkte Überwachung im Hinblick auf entsprechende Effekte ist empfehlenswert.

20.7 Einzelpräparate

Nachfolgend sind die zurzeit im Handel erhältlichen Antidementiva sowie Ginkgo aufgeführt. Die Substanzen sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet. Die angegebenen Dosierungen sind – soweit nicht anders angegeben – die üblichen Tagesdosen für Erwachsene.

Donepezil	
Handelsnamen:	Aricept u. a.
Kurzbeschreibung:	Antidementivum, Cholinesterasehemmer
Dosierung:	5–10 mg; stets einschleichend (► Tab. 20.2)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Schwindel

Galantamin	
Handelsnamen:	Reminyl u. a.
Kurzbeschreibung:	Antidementivum, Cholinesterasehemmer
Dosierung:	8–24 mg; stets einschleichend (► Tab. 20.2)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Schwindel

20.7 · Einzelpräparate

Ginkgo-Biloba-Extrakt	
Handelsnamen:	Tebonin u. a.
Kurzbeschreibung:	Phytotherapeutikum, standardisierter Trockenextrakt aus den Blättern von Ginkgo biloba
Dosierung:	240 mg Trockenextrakt
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Magenbeschwerden, Kopfschmerzen, erhöhte Blutungsneigung

Memantin	
Handelsnamen:	Axura, Ebixa u. a.
Kurzbeschreibung:	Antidementivum, NMDA-Rezeptorantagonist
Dosierung:	5-20 mg; stets einschleichend (☞ Tab. 20.2)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Unruhe, Schlaflosigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation, Hypertonie

Rivastigmin	
Handelsnamen:	Exelon u. a.
Kurzbeschreibung:	Antidementivum, Cholinesterasehemmer
Dosierung:	3–12 mg oral; stets einschleichend (☞ Tab. 20.2) 4,6–9,5 mg Pflaster
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Schwindel

Psychostimulanzien

- 21.1 Einteilung – 176
- 21.2 Präparateübersicht – 176
- 21.3 Pharmakologische Wirkung – 176
- 21.4 Grundzüge der Behandlung – 177
- 21.5 Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen und Gegenanzeigen – 178
- 21.6 Wichtige Wechselwirkungen – 180
- 21.7 Einzelpräparate – 180

21.1 Einteilung

Psychostimulanzien sind Medikamente, die die psychische Aktivität (vorübergehend) steigern können. Diese Substanzen wirken kurzzeitig leistungs- und konzentrationsstimulierend; mit ihrer Hilfe können Erschöpfungszustände oder Gefühle der Müdigkeit überbrückt werden. Haupteinsatzgebiet der Psychostimulanzien ist die Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Teilweise werden sie auch zur Therapie der Narkolepsie verwendet. Da einige von ihnen das Hungergefühl unterdrücken, werden sie auch als **Appetitzügler** verwendet. In höheren Dosen können sie euphorische Zustände erzeugen.

Die Gruppe der Psychostimulanzien bildet keine einheitliche Substanzklasse. Koffein, Alkohol (in niedrigen Dosen) und Nikotin als sozial tolerierte sog. Genussgifte sind hier ebenso zu nennen wie die heutige „Modedroge“ Kokain. Die meisten Medikamente dieser Substanzklasse leiten sich vom **Amphetamin** ab.

Derzeit sind als Psychostimulanzien in Deutschland verfügbar:

- Methylphenidat (Leitsubstanz),
- Modafinil,
- Dexamfetamin
- Lisdexamfetamin

Die beiden Substanzen Atomoxetin und Guanfacin zählen nicht zu den Psychostimulanzien, werden aber ebenfalls in der ADHS-Therapie eingesetzt.

21.2 Präparateübersicht

Tab. 21.1 zeigt eine Übersicht der zurzeit im Handel erhältlichen Psychostimulanzien bzw. ADHS-Therapeutika incl. des üblichen Dosierungsbereiches. Die Substanzen sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet.

21.3 Pharmakologische Wirkung

■ Amfetamin/Dexamfetamin/ Lisdexamfetamin

Amfetamin selbst ist in Deutschland nicht als Fertigarzneimittel verfügbar, jedoch die Amfetaminderivate Dexamfetamin und Lisdexamfetamin. Lisdexamfetamin ist ein sog. Prodrug, d. h. dass es selbst pharmakologisch inaktiv ist, jedoch nach Einnahme zum wirksamen Dexamfetamin umgewandelt wird. Die Amphetamine sind indirekt wirkende Sympathomimetika und führen über eine erhöhte Freisetzung von Noradrenalin zu einer verstärkten Aktivität des Sympathikus.

Tab. 21.1 Im Handel erhältliche Psychostimulanzien

Freiname	Handelsname	Substanzklasse	Dosierung
(INN)	(Beispiel)		[mg/Tag]
D,L-Amphetamin	Nur als Rezepturstoffsubstanz verfügbar	Amphetamin	0,5 mg/kg KG initial
Atomoxetin	Strattera	Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	0,5 mg/kg KG initial
			40–100
Dexamfetamin	Attentin	Amphetaminderivat	5–20, bis max. 40
Guanfacin	Intuniv	Antihypertonikum	1–7
Lisdexamfetamin	Elvanse	Amphetaminderivat	30–70
Methylphenidat	Ritalin	Amphetaminderivat	10–60, bis max. 80 (Erwachsene)
Modafinil	Vigil	Psychostimulans	200–400 (bei Narkolepsie)

■ Guanfacin

Guanfacin ist ein selektiver, zentral wirksamer adrenerger Alpha-2-Agonist. Über diesen Mechanismus soll eine erhöhte noradrenerge Aktivität an zentralen Synapsen erfolgen. Der genaue Wirkmechanismus von Guanfacin ist nicht vollständig geklärt. Die Substanz wurde bisher als Antihypertonikum eingesetzt, aktuell kommt nun die Verwendung bei ADHS dazu. Guanfacin ist kein Psychostimulans und daher auch nicht BtM-pflichtig.

■ Methylphenidat

Methylphenidat bewirkt eine reversible Blockade des Dopamintransporters und mit geringerer Affinität auch des Noradrenalin- und Serotonintransporters. Dies hat eine deutliche Erhöhung des extrazellulären Dopamins v. a. im Striatum zur Folge. Die Substanz zeichnet sich durch rasch einsetzende Wirkung (nach ca. 30–60 min), kurze Halbwertszeit von ca. 2,5 h und entsprechend kurze Wirkdauer aus. Es gibt auch retardierte Methylphenidatformulierungen (u. a. Ritalin LA, Medikinet retard, Concerta), die eine Wirkung bis in den Nachmittag hinein garantieren und die erneute Einnahme des Präparates z. B. während der Unterrichtszeiten in der Schule nicht mehr notwendig machen. Mittlerweile sind auch verschiedene Präparate für die Behandlung von ADHS im Erwachsenenalter zugelassen worden.

■ Atomoxetin

Das ursprünglich als Antidepressivum konzipierte Atomoxetin ähnelt in seiner Struktur dem SSRI Fluoxetin, es besitzt keine direkte Wirkung auf den Dopamintransporter, sondern agiert präsynaptisch als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Indirekt beeinflusst es dadurch auch die Dopaminaktivität im präfrontalen Kortex (Frontalhirn). Atomoxetin ist nicht zu der Gruppe der Psychostimulanzien vom Amphetamintyp zu zählen und nicht BtM-pflichtig. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 1–2 h erreicht, die Bioverfügbarkeit liegt bei 63–94 %, die Halbwertszeit bei ca. 4–21 h je nach Stoffwechselaktivität. Der Wirkungseintritt ist wie bei Antidepressiva verzögert und tritt erst nach ca. 2–3 Wochen Therapiedauer ein.

■ Modafinil

Die Substanz unterscheidet sich chemisch und pharmakologisch von den amfetaminartigen Substanzen vom Typ des Methylphenidat. Der Wirkmechanismus von Modafinil ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Eine Hemmung verschiedener GABAergic Systeme auf der Basis von zentralen alpha-1-adrenergen sowie serotonergen Mechanismen, nicht jedoch des dopaminergen Systems wie bei Amphetaminen wird diskutiert. Die Substanz wird nach oraler Gabe gut, aber langsam resorbiert (aufgenommen). Die maximale Plasmakonzentration wird 2–3 h nach der Einnahme erreicht. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit von 10–12 h kann Modafinil 1- oder maximal 2-mal pro Tag appliziert werden.

■ Sonstige

Natriumoxybat Das als Narkolepsie-Therapeutikum zugelassene Natriumoxybat ist kein Psychostimulans, sondern ein Sedativum und Narkotikum.

Appetitzügler Klassische, vom Amphetamin abgeleitete Psychostimulanzien enthalten in ihrem chemischen Gerüst Phenyläthylamin, das sich auch in den Neurotransmittern Dopamin und Noradrenalin findet. Medikamente aus dieser Gruppe (Amfepramon, Cathin, Phenylpropanolamin) zeigen sich pharmakodynamisch als indirekte Sympathomimetika und werden als sog. Appetitzügler eingesetzt.

21.4 Grundzüge der Behandlung

■ Methylphenidat

Die klinisch am besten untersuchte Substanz aus der Gruppe der Stimulanzien ist Methylphenidat (Ritalin, Concerta u. a.). Seine Indikationen sind v. a. ADHS und hyperkinetische Syndrome im Kindesalter. Hier gibt es eine ganze Reihe wissenschaftlich abgesicherter Untersuchungen über seine Wirksamkeit (ca. 70 % Responder). Die Kinder sollen z. B. im Schulunterricht motorisch ruhiger, aufmerksamer und insgesamt leistungsfähiger werden. Eine Suchtgefahr ist für hyperaktive Kinder selbst nach mehrjähriger Stimulanzienbehandlung nicht gegeben. Die Substanz unterliegt jedoch dem **Betäubungsmittelgesetz**, da das Risiko einer missbräuchlichen Anwendung bei

gesunden Erwachsenen besteht. Die Methylphenidattherapie wird mit einer niedrigen Dosis begonnen und dann individuell schrittweise erhöht. Nach der Einnahme stellt sich nach ca. 30 min eine Wirkung ein, die ungefähr 2–4 h anhält. Dies ist teilweise problematisch, v. a. beim Schulbesuch von Kindern und Jugendlichen. Wegen der kurzen Halbwertszeit ist eine mehrmals tägliche Einnahme, auch in der Schule, notwendig. Durch die an- und absteigenden Blutspiegelkonzentrationen kommt es zu einer schwankenden Wirkung mit evtl. möglichen überschießenden Reaktionen bezüglich der Impulsivität und des Affekts. Seit der Einführung retardierter Methylphenidat-präparate (z. B. Concerta, Ritalin LA, Medikinet ret., Equasym) ist diese Problematik wesentlich besser in den Griff zu bekommen. Die Wirkdauer liegt je nach Präparat zwischen 6 und 8 h, sodass eine morgendliche Einmalgabe die Schulzeit überbrücken kann. Die Retardpräparate enthalten auch einen Anteil an nicht-retardierter Substanz, der die Latenzzeit bis zur Freisetzung des Retardanteils ausgleicht. Für jedes Präparat müssen dabei die unterschiedlichen kinetischen Daten berücksichtigt werden.

■ Atomoxetin

Es wird gewichtsadaptiert und einschleichend dosiert, die Initialdosis beträgt üblicherweise 0,5 mg/kg KG, die empfohlene Dauerbehandlungsdosis etwa 1,2 mg/kg KG (max. Tagesdosis 100 mg). Nach morgendlicher Einnahme wirkt es über den ganzen Tag. Atomoxetin weist eine Responderrate von ca. 80 % auf. Wichtig ist der Hinweis, dass Atomoxetin, im Gegensatz zu Methylphenidat, das einen sofortigen Wirkungseintritt vorweisen kann, verzögert wirkt. Die volle Wirkung von Atomoxetin tritt erst nach 2–3 Wochen ein.

■ Appetitzügler

Der Einsatz der Psychostimulanzien als Appetitzügler ist kritisch zu beurteilen. Zum einen nimmt ihre Wirkung bei längerer Anwendung deutlich ab, zum anderen bedeutet ihre Anwendung ein erhebliches Abhängigkeitsrisiko. Auch Nebenwirkungen wie massive Blutdrucksteigerungen sind zu beachten.

■ Modafinil

Es wird üblicherweise mit 2–4 Tabletten (200–400 mg) täglich dosiert, wobei der Dosisschwerpunkt am Morgen liegt und ab dem Spätnachmittag

keine Substanz mehr verabreicht werden sollte. In klinischen Studien erhöhten 200–400 mg Modafinil pro Tag signifikant die Schlaflatenz tagsüber und reduzierten deutlich die exzessive Tagesschläfrigkeit. Allerdings scheint die Wirkung auf die Kataplexie (Muskeltonusverlust) eher gering zu sein. Modafinil ist zur Therapie der Narkolepsie mit und ohne Kataplexie zugelassen. Die Substanz unterliegt in Deutschland neuerdings nicht mehr der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung.

■ Natriumoxybat

Speziell für die Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie ist Natriumoxybat (z. B. Xyrem) zugelassen. Die Substanz besitzt neben der Wirkung auf die Tagesschläfrigkeit und Kataplexie auch Effekte auf den unterbrochenen Nachschlaf. Das Medikament wird einschleichend dosiert; z. B. 1,5 g pro Nacht initial, dann Steigerung um jeweils 1,5 g alle 1–2 Wochen, bis das Wirkungsoptimum mit 6–9 g pro Nacht erreicht wird. Natriumoxybat wird gemäß einer ungewöhnlichen Einnahmeverordnung dosiert. Das Mittel wird in 2 gleich großen nächtlichen Dosen eingenommen; die erste Dosis unmittelbar vor dem Schlafengehen, die zweite ca. 2,5–4 h später. Dies bedeutet, dass der Patient aufwachen oder geweckt werden muss, bevor er seinen Schlaf fortsetzen kann.

21.5 Unerwünschte Wirkungen/ Nebenwirkungen und Gegenanzeigen

■ Methylphenidat, D,L-Amfetamin, Dexamfetamin, Lisdexamfetamin

Die häufigsten Nebenwirkungen von Methylphenidat und der Amphetamine sind Schlaflosigkeit bzw. Schlafstörungen und Appetitminderung. Weniger häufig sind Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, vegetative Nebenwirkungen wie Tachykardie und psychische Symptome wie Ängstlichkeit oder Depressivität. Neuerdings gibt es Hinweise, dass der Einsatz von Methylphenidat mit einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen verbunden ist. Eine weitere Nebenwirkung ist die Wachstumsverzögerung: Amphetamine und Methylphenidat können einen signifikant hemmenden Einfluss auf das

Längenwachstum ausüben, wenn sie über längere Zeit genommen werden. Aus diesem Grunde sollten bei hyperaktiven Kindern, die Stimulanzien erhalten, das Längenwachstum überwacht und die Dosierung im Einzelfall bei verminderter Längenwachstum reduziert werden. Es wird allerdings diskutiert, dass der wachstumshemmende Effekt möglicherweise kompensatorisch in medikationsfreien Intervallen wieder vollständig ausgeglichen wird. Offensichtlich hat Methylphenidat keine Auswirkungen auf die Endgröße im Erwachsenenalter. Eine Suchtgefahr ist bei hyperaktiven Kindern selbst nach mehrjähriger Behandlung mit Psychostimulanzien nicht gegeben. Bei älteren Jugendlichen und Erwachsenen existiert ein gewisses Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit. Bei ADHS-Patienten sowie unter einer Tagesdosis von 60 mg scheint dieses allerdings nur gering zu sein.

Methylphenidat und Amphetamine dürfen nicht eingesetzt werden

- bei Glaukom, Phäochromozytom, Hyperthyreose oder Thyreotoxikose, Diagnose oder Anamnese von schwerer Depression, Anorexia nervosa/anorektischen Störungen, Suizidneigung, psychotischen Symptomen, schweren affektiven Störungen, Manie, Schizophrenie, psychopathischen/ Borderline-Persönlichkeitsstörungen;
- bei Diagnose oder Anamnese von schweren und episodischen (Typ I) bipolaren affektiven Störungen (die nicht gut kontrolliert sind);
- bei vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen (falls nicht der Rat eines Kinderkardiologen eingeholt wurde), einschließlich schwerer Hypertonie, Herzinsuffizienz, arterieller Verschlusskrankheit, Angina pectoris, häodynamisch signifikanter, angeborener Herzfehler, Kardiomyopathien, Myokardinfarkt, potenziell lebensbedrohender Arrhythmien;
- bei vorbestehenden zerebrovaskulären Erkrankungen, wie z. B. zerebrale Aneurysmen, Gefäßabnormalitäten einschließlich Vaskulitis oder Schlaganfall;
- während der Behandlung mit nichtselektiven, irreversiblen Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb von mindestens 14 Tagen nach Absetzen solcher Substanzen, da dann das Risiko einer hypertensiven Krise besteht.

! Bei Vorliegen einer Psychose kann diese bei gleichzeitiger Gabe von Stimulanzien exazerbieren (wiederaufleben). Schizophrene Psychosen stellen deshalb neben einer ganzen Reihe weiterer Erkrankungen eine absolute Kontraindikation für Stimulanzien dar.

■ Atomoxetin

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Atomoxetin sind Magen-Darm-Beschwerden, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Diese Symptome sind v. a. während des ersten Therapiemonats zu beobachten und verbessern sich mit Fortdauer der Therapie. Die häufige Appetitlosigkeit kann zu einem anfänglichen Gewichtsverlust führen. Allerdings zeigen Atomoxetine-Patienten in der Langzeittherapie einen durchschnittlichen Gewichtsanstieg. Wachstumsraten (Gewicht und Größe) von Kindern und Jugendlichen sind nach 2-jähriger Behandlung nahezu normal. Trotzdem sollte das Längenwachstum während einer Langzeittherapie überwacht werden. Die gemeinsame Verabreichung mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert. Atomoxetine darf bei Kindern unter 6 Jahren wegen fehlender Untersuchungen nicht eingesetzt werden. Eine Fortsetzung der im Kindes- und Jugendalter begonnenen Therapie bei Erwachsenen ist möglich.

■ Guanfacin

Häufigste Nebenwirkungen sind insbesondere Schläfrigkeit und Sedierung sowie Blutdruckabfall und Bradykardie. Guanfacin kann zu QT-Zeit-Verlängerungen im EKT führen. Über Gewichtszunahme liegen Berichte vor. Es liegen keine absoluten Kontraindikationen vor. Vorsicht ist geboten bei kardial vorbelasteten Patienten, bei Hypotonie und insbesondere bei Behandlung mit Antihypertensiva.

■ Modafinil

Häufigste Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, daneben auch verminderter Appetit, Nervosität, Schlafstörungen, Angst, Depression, Verwirrtheit, verschwommenes Sehen, Tachykardie, Palpitationen, gastrointestinale Beschwerden sowie Asthenie und Brustschmerzen.

Die Substanz besitzt ein Abhängigkeitspotenzial. Sie ist in den internationalen Dopinglisten aufgeführt

und kann bei Dopingkontrollen zu einem positiven Ergebnis führen.

Modafinil ist **kontraindiziert** bei mittelschwerer bis schwerer Hypertonie und bei Herzrhythmusstörungen. Besondere Vorsicht ist bei psychiatrischen Erkrankungen wie schizophrenen Psychosen, Manien, Depressionen, bipolaren Störungen, Angststörungen, Substanzmissbrauch in der Anamnese notwendig.

■ Appetitzügler

Als häufige Nebenwirkungen der Appetitzügler sind neben Schwitzen v. a. Herz-Kreislauf-Störungen zu nennen. Es ist besonders auf Blutdrucksteigerungen, Rhythmusstörungen und pektanginöse Beschwerden zu achten. Beim zu schnellen Absetzen treten Rebound(Rückschlag)-Phänomene wie Heißhunger, Kreislaufstörungen, Stimmungsschwankungen und Depressionen auf. Die **Kontraindikationen** entsprechen denen von Methylphenidat. Die Einnahme von Appetitzüglern kann zu Missbrauch und Abhängigkeit führen!

21.6 Wichtige Wechselwirkungen

■ Methylphenidat, D,L-Amfetamin, Dexamfetamin, Lisdexamfetamin

Methylphenidat und Amphetamine dürfen nicht zusammen mit MAO-Hemmern gegeben werden. Die Therapie mit einem MAO-Hemmer muss seit mindestens 2 Wochen beendet sein, bevor diese Psychostimulanzien angesetzt werden. Umgekehrt müssen sie seit mindestens 2 Wochen abgesetzt sein, bevor die Behandlung mit einem MAO-Hemmer begonnen wird.

Mit Clonidin wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet. Aus diesem Grund sollten Psychostimulanzien nicht mit Clonidin oder anderen zentral wirksamen Alpha-2-Agonisten zusammen gegeben werden.

■ Atomoxetin

Die gemeinsame Gabe mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert, und es sind bei Therapieumstellungen Wartezeiten einzuhalten. Die Therapie mit einem MAO-Hemmer muss seit mindestens 2 Wochen beendet sein, bevor Atomoxetin angesetzt wird.

Umgekehrt muss Atomoxetin seit mindestens 2 Wochen abgesetzt sein, bevor die Behandlung mit einem MAO-Hemmer begonnen wird.

CYP 2D6-Inhibitoren (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Bupropion, Duloxetin) können den Metabolismus von Atomoxetin verlangsamen und zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln führen. Vorsicht bei der Kombination von Atomoxetin mit anderen Arzneimitteln, die QT-Zeit-Verlängerungen im EKG auslösen, sowie bei Kombination mit Medikamenten, die die Krampfschwelle herabsetzen können (z. B. Antipsychotika, Antidepressiva, hier v. a. Bupropion).

■ Guanfacin

CYP 3A4-Inhibitoren wie z. B. Clarithromycin oder Grapefruitsaft können zu einem deutlichen Anstieg der Guanfacin-Blutspiegel führen. Umgekehrt können CYP 3A4-Induktoren wie Carbamazepin oder Johanniskraut die Guanfacinspiegel absenken. Vorsicht bei Behandlung mit anderen Antihypertensiva, da es zu verstärkter Blutdrucksenkung kommen kann. Die Substanz sollte nicht mit anderen die QT-Zeit verlängernden Substanzen kombiniert werden.

■ Modafinil

CYP-Induktoren wie Carbamazepin können den Plasmaspiegel von Modafinil herabsetzen. Umgekehrt kann Modafinil Phenytoin sowie hormonelle Kontrazeptiva in ihrer Wirkung beeinträchtigen. Aus letzterem Grund werden alternative bzw. begleitende empfängnisverhütende Methoden während der Modafiniltherapie und für mindestens 2 Monate nach Absetzen empfohlen. Modafinil kann die Warfarin-Clearance herabsetzen. Die Prothrombinzeit muss bei Kombination mit Antikoagulantien regelmäßig überwacht werden.

21.7 Einzelpräparate

Nachfolgend sind die zurzeit im Handel erhältlichen Psychostimulanzien sowie ADHS-Therapeutika dargestellt. Die Substanzen sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet. Die angegebenen Dosierungen sind – soweit nicht anders angegeben – die üblichen Tagesdosen für Erwachsene(!).

21.7 · Einzelpräparate

Atomoxetin	
Handelsnamen:	Strattera
Kurzbeschreibung:	Selektiver Hemmstoff des Noradrenalintransporters; zur ADHS-Behandlung
Dosierung:	Bis 70 kg Körpergewicht (KG): 0,5 mg/kg KG initial, frühestens nach 1 Woche Dosiserhöhung auf 1,2 mg/kg KG Über 70 kg KG: 40 mg initial, frühestens nach 1 Woche Dosiserhöhung bis zur empfohlenen Tagesdosis von 80 bis maximal 100 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Appetitstörung, Schlafstörung, Übelkeit, Harnverhalt

Dexamfetamin	
Handelsnamen:	Attentin
Kurzbeschreibung:	(+)-Enantiomer des razemischen D,L-Amfetamins; Mittel der Reserve (nur bei Nichtansprechen einer vorherigen Methylphenidattherapie)
Dosierung:	5–20 mg bis max. 40 mg bei älteren Kindern
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schlaflosigkeit bzw. Schlafstörungen, Appetitlosigkeit

Guanfacin	
Handelsnamen:	Intuniv
Kurzbeschreibung:	Antihypertonikum, zentraler adrenerger Alpha-2-Agonist
Dosierung:	1–7 mg, langsame Aufdosierung!
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Sedierung, Schläfrigkeit, Hypotonie

Lisdexamfetamin	
Handelsnamen:	Elvanse
Kurzbeschreibung:	Pro Drug, Substanz wird erst im Körper in die wirksame Form Dexamfetamin umgewandelt; Mittel der Reserve (nur bei Nichtansprechen einer vorherigen Methylphenidattherapie)
Dosierung:	30–70 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schlaflosigkeit bzw. Schlafstörungen, Appetitlosigkeit

Methylphenidat	
Handelsnamen:	Ritalin u. a.
Kurzbeschreibung:	Standardpräparat zur Behandlung von ADHS und hyperkinetischen Störungen im Kindes- und Jugendalter; BTM; auch in Retardformulierung mit länger anhaltender Wirkung im Handel; einige Präparate auch zur Behandlung von ADHS im Erwachsenenalter zugelassen
Dosierung:	10–60 mg (Kinder und Jugendliche) max. bis 80 mg (Erwachsene)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schlaflosigkeit bzw. Schlafstörungen, Appetitlosigkeit

Modafinil	
Handelsnamen:	Vigil
Kurzbeschreibung:	Psychostimulans; Nicht-Amphetamin; zur Behandlung der Narkolepsie
Dosierung:	200–400 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Kopfschmerzen, Erregung, Nervosität

Natriumoxybat (4-Hydroxybutansäure)	
Handelsnamen:	Xyrem
Kurzbeschreibung:	Derivat der Gammahydroxybuttersäure; kein Psychostimulans; zur Behandlung der Narkolepsie
Dosierung:	1,5–9 g (zum Schlafengehen bzw. 2. Dosis nachts)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit

Entzugs- und Entwöhnungsmittel

- 22.1 Einteilung – 184
- 22.2 Präparateübersicht – 184
- 22.3 Pharmakologische Wirkung – 184
- 22.4 Grundzüge der Behandlung – 186
- 22.5 Unerwünschte Wirkungen/Nebenwirkungen, Gegenanzeigen – 191
- 22.6 Wichtige Wechselwirkungen – 193
- 22.7 Einzelpräparate – 194

22.1 Einteilung

Bei der Pharmakotherapie von Abhängigkeiten muss zwischen der Akutbehandlung von Entzugssymptomen (Entgiftung) und der Langzeittherapie in Form der Entwöhnungs- und Substitutionstherapie unterschieden werden.

Beim Entzug handelt es sich um eine zeitlich begrenzte Erscheinung; dementsprechend darf die Pharmakotherapie auch nur kurzfristig erfolgen. Neben den spezifischen **Entzugs- bzw. Entgiftungsmitteln** können bei leichteren Entzugssyndromen auch sedierende Antidepressiva, Benzodiazepine oder sedierende Neuroleptika eingesetzt werden. Allerdings ist zu beachten, dass Antidepressiva und Neuroleptika möglicherweise die Krampfschwelle herabsetzen, während bei den Benzodiazepinen das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung besteht. Alternativ können Patienten, die früher bereits Krampfanfälle hatten, mit Carbamazepin behandelt werden. Grundsätzlich gilt jedoch, dass leichtere Entzugssyndrome nicht vorschnell und nicht zu lange pharmakologisch behandelt werden sollten.

Alkoholabhängigkeit weist mit Abstand die größte „Behandlungslücke“ in Europa auf – weniger als 10 % kommen in spezifische Behandlung.

Zur Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit gibt es Medikamente zur Erhaltung einer durch Entzugsbehandlung erzielten Abstinenz. Diese Anti-Craving-Mittel (Acamprosat, Naltrexon) werden in Deutschland wenig verordnet und haben an der massiven Unterversorgung der Alkoholabhängigen nichts verändert – das traditionelle Therapieziel der Abstinenz scheint für viele Alkoholabhängige eine zu hohe Hürde zu sein.

Die Möglichkeiten, eine **Entwöhnungsbehandlung** pharmakologisch zu unterstützen, wurden in den letzten Jahren deutlich und vielversprechend erweitert. „Goldstandard“ ist das Erreichen von **Abstinenz**, neuerdings wird auch die **Alkoholkonsumreduktion** als Therapieziel akzeptiert. Auch in Deutschland gilt nun die Reduktion der Trinkmengen als zumindest intermediäres Therapieziel. Die Reduktion der schweren Trintage (Heavy Drinking Days – HDD) und der Gesamtmenge des konsumierten Alkohols (Total Alcohol Consumption – TAC) gilt nun als anerkanntes Therapieziel im Sinne einer Schadensminimierung (harm reduction) bei Alkoholabhängigkeit.

Die Therapie erstreckt sich in der Regel über einen mehrmonatigen Zeitraum. Eine weitere Möglichkeit der Behandlung ist die **Substitutionstherapie**. Sie kommt dann zum Einsatz, wenn eine längerfristige Abstinenz aufgrund der Schwere oder Dauer der Störung sowie psychosozialer und medizinischer Komplikationen nicht erwartet werden kann. Klinisch bedeutend ist die Substitutionsbehandlung nur im Rahmen der Opiatsubstitution.

22.2 Präparatübersicht

■ Tab. 22.1 führt die Medikamente auf, die zur Entzugs(Entgiftungs)-, Entwöhnungs- und Substitutionsbehandlung eingesetzt werden (in alphabetischer Reihenfolge):

22.3 Pharmakologische Wirkung

■ Acamprosat

Acamprosat soll die inhibitorische GABAerge Neurotransmission stimulieren sowie antagonistische Effekte auf NMDA-(Glutamat-)Rezeptoren ausüben. Dadurch wird die Funktion exzitatorischer Neurotransmitter reduziert und das Entzugs-Craving soll vermindert werden.

■ Buprenorphin

Buprenorphin, ein halbsynthetisches Opioid, ist ein partieller Opiatrezeptoragonist/-antagonist und bindet vorwiegend an die μ - und κ -Opiatrezeptoren. Seine Wirkung wird v. a. über die langsam reversible Bindung an die μ -Rezeptoren vermittelt. Die Substanz ist auch als Kombination mit dem reinen Opiatantagonisten Naloxon im Handel.

■ Bupropion

Bupropion ist ein zentraler Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) mit deutlich aktivierendem Wirkprofil. Durch seine dopaminerige Wirkung unterstützt (imitiert) es die dopaminerigen Belohnungs- und Verstärkungseffekte beim Rauchen.

■ Clomethiazol

Clomethiazol leitet sich chemisch vom Vitamin-B₁-Molekül ab. Die Substanz besitzt sedative,

Tab. 22.1 Übersicht Entzugs (Entgiftungs)-, Entwöhnungs- und Substitutionsmittel

Freiname (INN)	Handelsname (Beispiel)	Substanzklasse
Acamprosat	Campral	Entwöhnungsmittel bei Alkoholabhängigkeit
Buprenorphin	Subutex	Substitutionsmittel bei Opiatabhängigkeit; auch zur Entzugsbehandlung bei Opiatabhängigkeit
Bupropion	Zyban	Entwöhnungsmittel zur Raucherentwöhnung; auch als Antidepressivum zugelassen
Clomethiazol	Distraneurin	Entgiftungsmittel bei schweren Alkoholentzugs-syndromen; wird auch als Reservehypnotikum in der Gerontopsychiatrie verwendet
Clonidin	Paracefan, Catapresan	Entgiftungsmittel im Rahmen von Alkohol- und Opiatentzugssyndromen
Disulfiram	Antabus (in D außer Handel); im Ausland verfügbar, z. B. Esperal	Entwöhnungsmittel bei Alkoholabhängigkeit (Aversionsmittel)
Levomethadon/Methadon	Methaddict (Methadon) L-Polamidon (Levomethadon)	Substitutionsmittel bei Opiatabhängigkeit
Nalmefen	Selincro	Opiatantagonist zur Entwöhnungsbehandlung (Trinkmengenreduktion) bei Alkoholabhängigkeit
Naltrexon	Nemexin Adepend	Opiatantagonist zur Entwöhnungsbehandlung bei Alkohol- und Opiatabhängigkeit
Nikotin	Nicotinell	Substitutionsmittel; zur Behandlung von Nikotinentzugssyndromen und zur Raucherentwöhnung
Vareniclin	Champix	Entwöhnungsmittel zur Raucherentwöhnung

hypnotische und antikonvulsive Eigenschaften. Sie soll die elektrophysiologische Reaktion auf den inhibitorischen Neurotransmitter GABA verstärken.

■ Clonidin

Clonidin ist ein zentrales Alpha-2-Sympathomimetikum, das vorwiegend die postsynaptischen Alpha-2-Rezeptoren stimuliert. Die Substanz dämpft die Überaktivität noradrenerger Neurone, die beim Entzug besonders im Locus coeruleus für die Entzugssymptomatik verantwortlich gemacht wird. Die Substanz wirkt deutlich antihypertensiv.

■ Disulfiram

Disulfiram wirkt über eine irreversible Hemmung der Aldehyd-Dehydrogenase. Dadurch kommt es im Fall eines Alkoholkonsums zu einem massiven (bis auf das 10-Fache) Anstieg des

Alkoholabbauproduktes Acetaldehyd. Die Symptome der sog. Disulfiram-Alkohol-Reaktion sind individuell unangenehm bis in Extremfällen auch **lebensbedrohlich** (Aversionsprinzip). Es kommt zu vegetativen Unverträglichkeitsreaktionen mit Übelkeit, Brechreiz, Schwindel, Hautrötung („flush“) mit Hitzegefühl, Herzjagen (Tachykardie) und Blutdruckabfall; im Extremfall kann ein Schock mit Atemlähmung auftreten.

■ Levomethadon/Methadon

Levomethadon/Methadon sind synthetische μ -Opiatrezeptoragonisten und NMDA-Rezeptor-Antagonisten. Levomethadon ist das linksdrehende Enantiomer der Methadons; Methadon stellt das razemische D,L-Methadon dar. Die Wirkstärke von Levomethadon ist etwa 2-mal so hoch wie die des D,L-Methadons. (Cave Dosierung!)

■ Nalmefen

Die Substanz ist ein Opioidantagonist mit zusätzlicher agonistischer Wirkung an sog. Opioid-Kappa-Rezeptoren. Hierdurch sollen spezifische alkoholvermittelte Effekte auf das Belohnungssystem vermindert und damit die Neurobiologie der Alkoholerkrankung beeinflusst werden. Der Druck, Alkohol zu konsumieren, wird verringert, dieses soll in einer Trinkmengenreduzierung resultieren.

■ Naltrexon

Naltrexon hemmt kompetitiv die Bindung von Morphin und anderen Opiaten und Opioiden an die Opiatrezeporen und verhindert bzw. hebt deren agonistische Wirkungen wie z. B. Euphorie, Miosis und Entwicklung von Abhängigkeit auf. Naltrexon gilt als reiner Antagonist; evtl. eigene agonistische Effekte sind klinisch nicht relevant. Die Wirkung bei Alkohol- und Opiatabhängigkeit soll durch hemmende Einflüsse auf das Belohnungssystem über die Blockade von My-Opioidrezeptoren vermittelt werden.

■ Nikotin

Hauptwirkungsort von Nikotin sind die Acetylcholinrezeptoren in den vegetativen Ganglien. Neben diesen peripheren Wirkungen besitzt Nikotin auch direkte zentrale Effekte. Daraus leiten sich auch die pharmakologischen Wirkungen der Substanz ab. In niedrigen Dosen kommt es durch die ganglionäre Stimulation zur Freisetzung von Katecholaminen und damit zu Blutdrucksteigerung, verstärkter Magensaftsekretion und einer Tonuserhöhung im Magen-Darm-Trakt. Nach hohen Dosen hingegen sinkt der Blutdruck unter der Ganglienblockade langanhaltend ab. Erregende Effekte im ZNS zeigen sich in Tremor, Dämpfung von Emotionen und Steigerung des Konzentrationsvermögens; in hohen Dosen können Krämpfe und eine Atemlähmung auftreten.

■ Vareniclin

Die Substanz besitzt einen dualen Wirkmechanismus. Zum einen ist sie – mit geringerer intrinsischer Wirkung als Nikotin – ein partieller Agonist des nikotinischen $\alpha_4\beta_2$ -Acetylcholinrezeptors, zum

anderen zeigt sie in Gegenwart von Nikotin antagonistische Effekte an diesem Rezeptor. Die agonistische Wirkung von Vareniclin reicht aus, um die Symptome des Verlangens nach Rauchen und des Entzugs zu lindern, die antagonistische Blockade bewirkt hingegen eine Unterdrückung des dopaminerigen Belohnungs- und Verstärkungseffekts beim Rauchen

22.4 Grundzüge der Behandlung

Missbrauch und Abhängigkeit von Alkohol stellen ein großes medizinisches und sozialpolitisches Problem dar; etwa 8–10 % der Bevölkerung sind alkoholkrank. Chronischer Alkoholkonsum kann zu zahlreichen Organschäden führen, nicht nur im Nervensystem.

Der Konsum von Drogen ist historisch betrachtet ein sehr altes Phänomen, in allen Kulturen verbreitet und oft auch religiös gefärbt. Während ältere Drogen vorwiegend aus Pflanzen gewonnen wurden, nimmt in den letzten Jahren der Anteil synthetischer, im Labor hergestellter Drogen zu.

Häufig konsumiert werden gegenwärtig v. a. Drogen wie Cannabis, Heroin, Kokain und Ecstasy, die in unterschiedlichem Maße zu körperlicher und/oder psychischer Abhängigkeit führen, sodass es bei Beendigung ihres Gebrauchs zu charakteristischen Entzugssymptomen kommt.

Ein wachsendes Problem ist die illegale Verbreitung von neuen synthetischen Drogen („Kräuter- oder Räuchermischungen“, „Badesalze“, „legal highs“) aus obskuren Laboren mit unterschiedlichster Zusammensetzung (diverse synthetische Cannabinoiden und Stimulanzen), die zu kaum vorhersehbaren, gefährlichen Entzugssyndromen führen.

22.4.1 Alkoholentzug und -entwöhnung

Entzugssyndrome

Zur Behandlung von Entzugssyndromen stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung:

- Clomethiazol (nur stationär!),
- Benzodiazepine,
- Carbamazepin (nur zur Anfallsprophylaxe, 600–800 mg/Tag 1 Woche lang),
- bei produktiv-psychotischer Symptomatik (Halluzinationen oder Wahn)
- Haloperidol oder Risperidon (evtl. zusätzl. Tiaprid),
- Clonidin bei starker vegetativer Symptomatik (z. B. Tachykardie).

Die Therapie mit **Clomethiazol** (Distraneurin) sollte nur stationär erfolgen, insbesondere bei schwerem Entzugssyndrom bzw. Delir. Alternativ zu Clomethiazol kann Diazepam (3×10–20 mg) zum Einsatz kommen. Carbamazepin wird zur Anfallsprophylaxe mit 600–800 mg/Tag 1 Woche lang gegeben. Bei starker vegetativer Symptomatik (z. B. Tachykardie) und Bluthochdruck ist Clonidin 4×150 µg eine wirksame Therapie. Bei psychotischer Begleitsymptomatik wird Haloperidol (5–10 mg/Tag) oder Risperidon (3–6 mg/Tag) verwendet. Bei evtl. depressiver Stimmung Doxepin (3×25 mg) sowie bei leichten vegetativen Entzugssyndromen Tiaprid (3×100 mg).

Entwöhnung

Im Rahmen der Alkoholentwöhnung bestand früher lediglich die Möglichkeit, Disulfiram einzusetzen. Seit einigen Jahren werden sog. „Anti-Craving“-Substanzen zur Minderung des zwanghaften Suchtdruckes eingesetzt. Hierzu zählen Naltrexon, Nalmefen und Acamprosat.

■ Acamprosat (Campral)

Es wird zur Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz beim alkoholabhängigen Patienten, also zur medikamentösen Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit eingesetzt. Als „Anti-Craving“-Substanz reduziert es das Verlangen nach Alkohol, was zu einer erhöhten Abstinentzrate bzw. zur Reduktion (Verminderung) von Rückfällen führt. In kontrollierten Studien konnte eine Verdopplung der Abstinentzrate gegenüber Placebo gezeigt werden, auch die Anzahl trinkfreier Tage

war unter Acamprosat signifikant größer als unter Placebo. Die Substanz wird unmittelbar nach Abschluss der Entgiftungsbehandlung verordnet, üblicherweise in einer Dosis von 4–6 Tabletten à 333 mg pro Tag, je nach Körpergewicht. Die empfohlene Dauer der Behandlung wird gegenwärtig auf etwa 1 Jahr veranschlagt, wobei die psychotherapeutische Betreuung darüber hinausgehend fortgeführt werden sollte.

■ Disulfiram (Antabus)

Es war die erste medikamentöse Behandlungsmöglichkeit bei Alkoholabhängigkeit. Gegenwärtig spielt Disulfiram in Deutschland nur eine geringe Rolle (kein zugelassenes Präparat im Handel) in der medikamentösen Entwöhnungsbehandlung (schwere Fälle). Von Disulfiram wird unter absoluter Alkoholabstinenz in den ersten 10 Tagen 1 g pro Tag verabreicht, anschließend alle 2–3 Tage 0,2–0,5 g.

■ Nalmefen (Selincro)

Für die Substanz ist eine Reduktion der Trinkmenge im Sinne einer Schadensbegrenzung belegt. In kontrollierten Studien konnte Nalmefen über 6–12 Monate im Vergleich zu Placebo die Trinkmenge eindeutig reduzieren

Nalmefen wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Erwachsenen mit hohem Alkoholkonsum ohne körperliche Entzugserscheinungen in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung verschrieben, wenn das Erreichen von Abstinenz aktuell nicht möglich ist. Die Verordnung darf nur für 3–6 Monate durch einen erfahrenen Arzt erfolgen.

Verspürt der Patient den Drang, Alkohol zu trinken, sollte Nalmefen möglichst 1–2 Stunden vor dem voraussichtlichen Alkoholkonsum eingenommen werden.

■ Naltrexon (Adepend)

Zur Reduktion des Rückfallrisikos und zur Minderung des Verlangens nach Alkohol (rückfallverhütende und trinkmengenreduzierende Wirkung) kann Naltrexon unterstützend eingesetzt werden. Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg pro Tag.

22.4.2 Drogenentzug, -entwöhnung und Substitutionsbehandlung

Behandlung von Entzugssymptomen

Leichtere Entzugssymptome können – wie beim Alkoholentzug – insbesondere durch sedierende Antidepressiva, Benzodiazepine und sedierende Neuroleptika behandelt werden, psychotische Zustände auch durch hochpotente Neuroleptika wie Haloperidol.

Bei einem akuten Entzugssyndrom von Opiatabhängigen kann **Clonidin** eingesetzt werden. Diese Substanz (ein sog. zentraler α_2 -Adrenozeptoragonist) führt zu einer Verminderung der peripheren Sympathikusaktivität und daher zu einer Dämpfung der vegetativen Entzugssymptome. Anfangs werden bei oraler Medikation 3-mal täglich 0,1 mg eingenommen, als Tageshöchstdosis 0,8 mg in 4 Einzeldosen. Intravenös können 0,15–0,4 mg/Tag verabreicht werden. Die Substanz muss ausschleichend abgesetzt werden.

Entwöhnung mit Naltrexon

Als medikamentöse Hilfe bei der Entwöhnung kann Opiatabhängige die Substanz Naltrexon verordnet werden.

Eingesetzt wird die Substanz bei Opiatabhängigen als „Hilfe zur Nüchternheit“; das bedeutet, dass mit Naltrexon behandelte Opiatabhängige, wenn sie erneut Opiate wie Heroin nehmen, keine typischen Opiaffekte wie etwa Euphorie verspüren. Umgekehrt führt die Gabe von Naltrexon bei nicht entgifteten Opiatabhängigen zu schweren Entzugssyndromen. In Deutschland ist die Substanz seit 1990 für die medikamentöse Unterstützung einer psychotherapeutisch-psychologischen Entwöhnungsbehandlung vormals Opiatabhängiger zugelassen (Voraussetzung ist eine vorangegangene Entgiftung).

In einer Reihe klinischer Studien zeigte sich, dass durch eine Behandlung mit Naltrexon bei einem Teil der Patienten sowohl der Gebrauch von Opiaten, v. a. Heroin, als auch das „Craving“ (heftiges Verlangen) nach Drogen deutlich vermindert werden konnten. Allerdings waren die Abbruchraten in vielen Studien sehr hoch. Die Akzeptanz oder Durchhaltequote liegt meist zwischen 10 und höchstens 40 %. Naltrexon eignet sich im Wesentlichen zur Rückfallprophylaxe in Fällen, in denen die Heroinabhängigkeit nicht

länger als 6 Jahre bestand, sowie bei Drogenabhängigen, die hoch motiviert sind. Nicht indiziert ist es dagegen bei Langzeitkonsumenten oder mehrfach Abhängigen (Polytoxikomanen).

Wichtig ist, dass eine Behandlung mit Naltrexon erst begonnen werden darf, wenn der Patient mindestens 7–10 Tage opiatfrei ist (zur Überprüfung: Narcanti-Test und Urinkontrolle). Angewendet werden meist 50 mg täglich, wobei wegen der lang anhaltenden Blockade der Opiatrezeptoren durch Naltrexon (72–108 h) auch eine Gabe von 100 oder 150 mg alle 2–3 Tage möglich ist.

Da Naltrexon, v. a. in höherer Dosierung, zu einer Erhöhung der Lebertransaminasen führen kann, sind regelmäßige Kontrollen der Leberfunktionswerte empfehlenswert.

Substitutionsbehandlung

Die Substitutionstherapie ist zurzeit die wichtigste Behandlungsform Opiatabhängiger. Ihr Prinzip besteht darin, den abhängigen Konsum von Heroin in eine medizinisch kontrollierte Abgabe zugelassener Medikamente überzuleiten. Dabei sollen diese Mittel in richtiger Dosierung Entzugsbeschwerden und Heroinverlangen unterdrücken. Wichtigstes Ziel der Substitutionsbehandlung ist die Reduktion des Heroinkonsums und der damit verbundenen Risiken wie z. B. Beschaffungskriminalität, Hygieneverhältnisse und entsprechendes Infektionsrisiko bei der Verabreichung. Die Substitutionstherapie soll den Zyklus aus Heroinkonsum und -beschaffung durchbrechen und dadurch einen deutlich positiven Einfluss auf die psychosoziale Integration von Opiatabhängigen ausüben.

➤ Neben Methadonrazemat stehen Levomethadon und Buprenorphin zur Verfügung. Sämtliche Substanzen unterstehen dem Betäubungsmittelgesetz und besitzen ein Abhängigkeitspotenzial. Indikation und Durchführung dieser Therapie sind deshalb an strenge Auflagen gekoppelt.

■ Methadon

Die Substanz ist ein synthetischer μ -Opiatrezeptoragonist. Zwei Formen spielen in der medikamentösen Therapie eine Rolle: das razemische D,L-Methadon

und das linksdrehende Levomethadon (L-Polamidon). Wichtig ist zu beachten, dass die Wirkstärke des L-Methadons etwa doppelt so hoch wie die des D,L-Methadons ist.

■ Buprenorphin

Es ist ein halbsynthetisches Opiatderivat mit relativ langer Halbwertszeit, das sublingual (unter der Zunge) verabreicht wird. Neuerdings gibt es auch ein Kombinationspräparat aus Buprenorphin und dem Opiatrezeptorantagonisten Naloxon (Suboxone). Eine missbräuchliche parenterale (unter Umgehung des Magen-Darm-Kanals) Anwendung anstelle der vorgeschriebenen sublingualen Therapie soll auf diese Weise verhindert werden. Naloxon wirkt bei sublingualer Anwendung kaum, entfaltet jedoch bei parenteraler Applikation seine volle Rezeptorblokade an den Opiatrezeptoren des Gehirns und löst dadurch ein Entzugssyndrom aus.

Therapeutisches Konzept

In der Entwöhnungstherapie stehen psychotherapeutische Verfahren und aktive Teilnahme an Selbsthilfegruppen eindeutig im Vordergrund. Die genannten Medikamente kommen allenfalls zur Abstinenzunterstützung zum Einsatz.

Bei Drogenentzug und -entwöhnung bedarf es häufig neben psychotherapeutischen Maßnahmen auch einer kurz dauernden medikamentösen Unterstützung. Für schwer Abhängige kommt als Alternative die Substitution mit Methadon oder Buprenorphin in Betracht.

- **Oberstes Ziel bei der Behandlung von Drogenabhängigen ist ihre völlige Freiheit von der abhängigkeitserzeugenden Substanz.**

22.4.3 Raucherentwöhnung

Häufigkeit der Nikotinabhängigkeit

Etwa 30 % der erwachsenen deutschen Bevölkerung raucht (überwiegend Zigaretten), davon sind etwa 50–70 % als abhängig zu bezeichnen. Die Tabakabhängigkeit ist die häufigste stoffgebundene



➤ Abb. 22.1 Nikotinabhängigkeit ist verantwortlich für eine Vielzahl von Krankheiten und Todesfällen, trotzdem rauchen weltweit mehr als 1 Mrd. Menschen. (Quelle: dancerP, photocase.com)

Abhängigkeit (➤ Abb. 22.1); sowohl das Risiko einer dauerhaften Gewöhnung als auch das Risiko einer körperlichen Schädigung ist umso höher, je früher mit dem Rauchen begonnen wird. Häufig sind Alkoholkonsum und Rauchen miteinander kombiniert. So trinken 3 von 4 jugendlichen Rauchern regelmäßig oder gelegentlich Alkohol; bei den Nichtrauchern sind es nur halb so viele.

Folgekrankheiten

Konsum und Abhängigkeit von Tabak(rauchen) sind für eine Vielzahl von Krankheiten und Todesfällen verantwortlich. Mehr als ein Drittel aller Todesfälle im Alter zwischen 35 und 69 Jahren in den Industrieländern soll durch Rauchen verursacht sein. Vermutet wird auch, dass die Lebenserwartung eines Rauchers um 8 Jahre kürzer als die eines Nichtrauchers ist. Zu den typischen Raucherkrankheiten mit Todesfolge zählen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfälle sowie Atemwegs- und Krebserkrankungen. Man schätzt, dass Rauchen die Ursache für 80–90 % der Todesfälle infolge einer chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankung sowie für 80–90 % aller Krebserkrankungen von Lunge, Mundhöhle, Kehlkopf und Speiseröhre ist.

Rauchen ist nicht nur schädlich für das Zellwachstum, die Gefäße, die Atemwege und das Herz-Kreislauf-System. Tabakschadstoffe greifen auch massiv in die Fortpflanzungsfähigkeit ein und führen zu Menstruationsstörungen, Unfruchtbarkeit und

Impotenz. Tabakrauch enthält über 4000 verschiedene Stoffe, doch gesundheitsschädigend sind in erster Linie Teer und Kohlenmonoxid.

22

Nikotinwirkung

Entscheidend für die Abhängigkeitsentwicklung bei Rauchern ist der Bestandteil Nikotin im Tabak. Nikotin ist eine psychoaktive Substanz, deren **Suchtpotenzial** vergleichbar ist mit dem harter Drogen wie Kokain oder Heroin. Nikotin gelangt nach Inhalation des Rauches sehr schnell (innerhalb von Sekunden) in das zentrale Nervensystem (ZNS) und wirkt sich dort stimulierend aus. Es werden u. a. bestimmte Überträger- oder Botenstoffe, wie z. B. Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, freigesetzt; dadurch kommt es zu einem Gefühl gesteigerter Aufmerksamkeit und Energie sowie verringelter Stressanfälligkeit mit nachlassender Anspannung und Aggressivität. Bei längerem Rauchen stellt sich ein Gewöhnungseffekt ein, die Empfindlichkeit der Neurorezeptoren nimmt ab. Um trotzdem die gleiche Wirkung zu erreichen, muss also mehr geraucht bzw. tiefer inhaliert werden. Sinkt die Konzentration der genannten Botenstoffe im Gehirn, treten sehr schnell **Entzugserscheinungen** auf, z. B. Nervosität, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Konzentrationsschwäche und Kreislaufbeschwerden. Diese versuchen Raucher durch den Griff zur nächsten Zigarette umgehend zu beseitigen. Das größte Problem ist jedoch das starke Verlangen („Craving“) nach erneutem Nikotingenuss, das ca. 24 h nach einem Rauchstopp seinen Höhepunkt erreicht.

Nikotinabhängigkeit wird von der WHO (Weltgesundheitsorganisation) im Diagnose-Index ICD-10 als Krankheit eingestuft. Man schätzt, dass in der deutschen Bevölkerung ca. 15 % zu dieser Kategorie zählen. Die besondere Schwierigkeit bei der Entwöhnung von Rauchern besteht darin, dass es nicht nur die Nikotinabhängigkeit, sondern auch das abhängige Verhalten in den Griff zu bekommen gilt. Durch die Gewohnheit, sich vor oder in bestimmten Situationen eine Zigarette anzuzünden, und das Gefühl, sich selbst zu belohnen (psychischer Belohnungseffekt), wird Rauchen zu einem zwanghaften Verhaltensritual, aus dem „auszusteigen“ nur mit großen Schwierigkeiten möglich ist.

Methoden der Raucherentwöhnung

Rauchern, die „aufhören“ wollen, stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Viele versuchen es erst einmal auf eigene Faust. Allerdings hat die sog. Schlusspunktmetode (ab einem festen Zeitpunkt keine Zigarette mehr anzurühren) leider nur selten anhaltenden Erfolg. Maximal 5 % der Raucher schaffen es auf diese Weise. Durch professionelle Verfahren zur Raucherentwöhnung steigen die Chancen für eine langfristige Abstinenz deutlich. □ Tab. 22.2 gibt einen Überblick über die einzelnen Methoden und deren Erfolgsquoten nach einem Jahr.

Akupunktur und **Hypnose** konnten trotz ihrer großen Popularität keinen anhaltenden Wirksamkeitsbeleg liefern. Ein Nachteil der Akupunktur- wie auch der Hypnosebehandlung von Rauchern ist vermutlich, dass nicht gelernt wird, selbstständig Situationen mit hoher Rückfallgefahr zu meistern.

Bei einer **Verhaltenstherapie** lernt der Raucher typische Situationen zu kontrollieren, um nicht wieder in Versuchung zu geraten, und kann dadurch seine Einstellung zum Rauchen ändern und Rückfällen vorbeugen. Die Erfolgsquote liegt mit bis zu 25 % deutlich höher als bei den anderen genannten Methoden. In Kombination mit Nikotinsubstitution lässt sich durch eine Verhaltenstherapie sogar in bis zu 35 % der Fälle anhaltende Abstinenz nach einem Jahr erreichen.

Medikamentöse Methoden

Medikamentös kann eine Raucherentwöhnung mithilfe von Nikotinpräparaten, Bupropion oder Vareniclin erfolgen.

■ Nikotinersatzmittel

Nikotinpräparate sorgen für einen vorübergehenden Nikotinersatz (Nikotinsubstitution) und unterdrücken so Entzugssymptome. Auf diese Weise helfen sie, das Rauchverlangen zu reduzieren und die Voraussetzungen für einen größeren inneren Abstand zur Sucht zu schaffen. Bei dieser Methode wird langsam immer weniger Nikotin zugeführt, damit sich der Körper schrittweise daran gewöhnen kann, ohne Nikotin zu funktionieren. Nach der derzeitigen Datenlage scheinen alle Patienten von einer Nikotinsubstitution zu profitieren. Die Ergebnisse sind am besten, wenn die Nikotinpräparate in Kombination mit Verfahren wie der Verhaltenstherapie

Tab. 22.2 Erfolgschancen verschiedener Verfahren zur Raucherentwöhnung

Methode	Erfolgsquote (1 Jahr nach Therapie)
Nichtmedikamentöse Verfahren	
Schlusspunktmethode	ca. 3–5 %
Acupunktur	ca. 3–5 %
Suggestive Verfahren (Hypnose)	ca. 3–5 %
Verhaltenstherapie (Gruppentherapie)	ca. 13 %
Medikamentöse Verfahren	
Nikotinsubstitution (Pflaster, Kaugummi, Nasenspray)	ca. 11 %
Bupropion	ca. 16 %
Vareniclin	ca. 23 %
Kombinierte Verfahren	
Verhaltenstherapie + Nikotinsubstitution	bis zu 35 %

angewendet werden. Welche Darreichungsform (Pflaster, Kaugummi, Nasenspray) geeignet ist, muss individuell entschieden werden.

Nikotinpflaster werden auf die Haut geklebt und bewirken einen gleichmäßigen Nikotinspiegel im Körper. Ein Pflaster stellt etwa 2/3 des Nikotins bereit, das sonst mit Zigaretten zugeführt wird. Dies reicht in der Regel aus, um körperliche Entzugserscheinungen zu mildern. Wenn in Stresssituationen das Verlangen nach Nikotin erhöht ist, genügt dieser Nikotinspiegel jedoch nicht. Hier lassen sich die benötigten Blutspiegel mit Nikotinkaugummis oder -spray erreichen.

■ Bupropion

Bei Bupropion (Zyban) handelt es sich um einen sog. Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, der eine erhöhte Konzentration dieser Neurotransmitter im Gehirn bewirkt und auch als Antidepressivum verfügbar ist. Die Effektivität wurde in mehreren klinischen Studien nachgewiesen (Abstinenzquoten etwa doppelt so hoch wie unter Placebo).

Die genaue Funktionsweise von Bupropion bei der Raucherentwöhnung ist noch unklar. Man vermutet, dass die Substanz ähnliche Begleitwirkungen wie Nikotin hervorruft und so wahrscheinlich das Verlangen („Craving“) und die Entzugssymptome mildert. Die Therapie mit Bupropion sollte einschleichend beginnen, bis ein ausreichender Wirkstoffspiegel im Blut erreicht ist; innerhalb der ersten 8–14 Tage darf noch geraucht werden. Die

Gesamttherapiedauer beträgt 7–9 Wochen. Parallel dazu empfiehlt sich eine Verhaltenstherapie.

■ Vareniclin

Vareniclin (Champix) wirkt am Nikotinrezeptor (partieller Nikotinagonist) und simuliert hierdurch Nikotineffekte. Es lindert das Rauchverlangen und Entzugssymptome. Gleichzeitig bewirkt es, dass durch Zigaretten zugeführtes Nikotin am Rezeptor keine Wirkung entfalten kann und reduziert so den Belohnungs- und Verstärkungseffekt beim Rauchen.

Die Wirksamkeit ist durch klinische Studien gut belegt, Nebenwirkungen limitieren allerdings den Einsatz.

- **Eine medikamentös unterstützte Raucherentwöhnung verdoppelt die Abstinenzwahrscheinlichkeit.**

22.5 Unerwünschte Wirkungen/ Nebenwirkungen, Gegenanzeigen

Es werden nur Nebenwirkungen angegeben, die sehr häufig auftreten können. Bei den Kontraindikationen werden nur absolute Gegenanzeigen aufgeführt.

■ Acamprosat

Sehr häufig können Diarrhöen auftreten.

Kontraindikationen sind Nieren- und schwere Leberinsuffizienz. Die Substanz eignet sich nicht zur Behandlung der Entzugssymptomatik.

■ Buprenorphin

Sehr häufig sind Schlaflosigkeit, Asthenie und Entzugssyndrome.

Kontraindikationen sind schwere respiratorische Insuffizienz, schwere Leberinsuffizienz, akuter Alkoholismus und Delirium tremens, schwere Kopfverletzungen und erhöhter Hirndruck.

■ Bupropion

Nebenwirkungen sind relativ häufig; es gibt Berichte über Krampfanfälle, Schlaflosigkeit, Erregungszustände und paranoide Reaktionen (siehe ▶ Abschn. 22.6).

! Die Anwendung von Bupropion ist mit einem dosisabhängigen Risiko für Krampfanfälle verbunden. Bei Dosen bis zur empfohlenen täglichen Höchstdosis von 300 mg beträgt die Häufigkeit ca. 0,1 %, darüber steigt das Risiko deutlich.

Kontraindikationen sind Krampfanfälle (sowohl aktuell als auch in der Anamnese), ZNS-Tumore, Bulimie, Anorexie (sowohl aktuell als auch in der Anamnese), schwere Leberzirrhose, bipolare Erkrankungen sowie die gemeinsame Gabe mit MAO-Hemmern.

■ Clomethiazol

Sehr häufige Nebenwirkungen sind starke Speichelsekretion und eine Zunahme der Bronchialsekretion.

Kontraindikationen sind Asthma bronchiale und andere Atemwegserkrankungen sowie akute Alkoholintoxikationen und Intoxikationen mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen.

! Wegen der Gefahr des Missbrauchs und der Abhängigkeit sollte die Behandlung von Alkoholikern und anderen suchtgefährdeten Personen nicht länger als 8–14 Tage mit dieser Substanz durchgeführt werden.

■ Clonidin

Sehr häufig sind Sedierung, Müdigkeit, Benommenheit, Bradykardie, Hypotonie, Mundtrockenheit, Obstipation.

Kontraindikationen sind bestimmte Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen des Herzens (z. B. Sinusknotensyndrom oder AV-Block 2. oder 3. Grades), Bradykardie (< 50), Major Depression, ausgeprägte Hypotonie.

■ Disulfiram

Sehr häufig sind Müdigkeit, unangenehmer Mund- und Körpergeruch, diffuse Oberbauchbeschwerden, Schweregefühl im Kopf und Blutdruckabfall.

Disulfiram ist kontraindiziert bei koronarer Herzkrankheit, schweren Herzrhythmusstörungen, klinisch manifestem Kardiomyopathie, zerebralen Durchblutungsstörungen, fortgeschrittener Arteriosklerose, Ösophagusvarizen, Hyperthyreose.

➤ Die Anwendung von Disulfiram darf nie ohne Wissen des Alkoholkranken erfolgen.

■ Levomethadon/Methadon

Nebenwirkungen sind Schwindel, Kopfschmerzen, Schwitzen, Urtikaria, Juckreiz, Stimmungsveränderungen (meist Euphorie), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung), Sedierung, Atemdepression und zerebrale Krampfanfälle.

Kontraindiziert ist die Anwendung im 1. Trimenon der Schwangerschaft. Es liegen keine weiteren absoluten Kontraindikationen vor, jedoch eine Vielzahl an relativen Gegenanzeigen.

■ Nalmefen

Häufigste unerwünschte Reaktionen sind Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen.

Kontraindikationen sind schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, Patienten, die Opioid-Analgetika bzw. -Agonisten (z. B. Methadon) erhalten, Patienten mit positivem Opioidnachweis im Urin, Patienten mit akuter Opioid-Entzugssymptomatik, Patienten mit bestehender oder kurz zurückliegender Opioidabhängigkeit, Patienten mit in jüngster Vergangenheit aufgetretenen akuten Alkoholentzugserscheinungen sowie Kinder und Jugendliche.

■ Naltrexon

Sehr häufig sind Schlafstörungen, Angstzustände, Nervosität, Antriebsminderung, Kopfschmerzen, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Muskel- und Gelenkschmerzen.

22.6 · Wichtige Wechselwirkungen

Kontraindikationen sind schwere Leberinsuffizienz, akute Hepatitis, Patienten, die Opioid-Analgetika bzw. -Agonisten (z. B. Methadon) erhalten, Patienten mit positivem Opioidnachweis im Urin, Patienten, die auf Naloxon-Injektionen (= Provokationstest) mit Entzugserscheinungen reagieren, Kinder und Jugendliche sowie ältere Menschen.

■ Nikotinersatzmittel

Sehr häufig sind Erkältungs- und grippeartige Symptome sowie Kopfschmerzen, beim Pflaster zusätzlich Hautreaktionen, beim Kaugummi zusätzlich gastrointestinale Störungen.

Kontraindikationen sind instabile oder sich verschlechternde Angina pectoris, Status unmittelbar nach Myokardinfarkt, schwere Arrhythmien, vor kurzem aufgetretener Schlaganfall, Vasospasmen, Phäochromozytom sowie bei Pflaster systemische Hauterkrankungen.

➤ Die dem Nikotin zugeschriebenen Nebenwirkungen können auch Folgen von Entzugserscheinungen im Zusammenhang mit der Raucherentwöhnung sein.

■ Vareniclin

Sehr häufig sind Übelkeit, Kopfschmerzen, abnorme Träume, Schlaflosigkeit. Es liegen Einzelfallberichte über Depressionen und Suizidgedanken vor. Es scheint auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu bestehen.

Außer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile liegen keine weiteren absoluten Kontraindikationen vor.

22.6 Wichtige Wechselwirkungen

■ Acamprosat

Es sind keine klinisch relevanten Interaktionen mit anderen Arzneimitteln bekannt.

■ Buprenorphin

Die Kombination mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert. Vorsicht bei der gemeinsamen Gabe mit Benzodiazepinen. Diese Kombination kann eine zentral ausgelöste Atemdepression verstärken und lebensgefährlich sein. Buprenorphin sollte nicht zusammen

mit Antiarrhythmika der Klassen I und III gegeben werden.

■ Bupropion

Die Kombination mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert. Zwischen dem Ende einer Therapie mit irreversiblen MAO-Hemmern und dem Beginn einer Behandlung mit Bupropion müssen mindestens 14 Tage vergehen. Bei reversiblen MAO-Hemmern ist ein Zeitraum von 24 h ausreichend.

Vorsicht bei der gleichzeitigen Verabreichung von Medikamenten, die die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. Antidepressiva, Antipsychotika).

Pharmakokinetisch ist Bupropion ein Substrat des CYP 2B6 sowie ein Inhibitor von CYP 2D6.

■ Clomethiazol

Die gemeinsame Gabe mit Alkohol und anderen zentral dämpfenden Stoffen sollte unbedingt vermieden werden.

■ Clonidin

Durch die antisympathikotone Wirkung von Clonidin (Bradykardie, AV-Blockierungen) können kardiale Nebenwirkungen (QT-Zeit-Verlängerungen) von v. a. trizyklischen Neuroleptika und Antidepressiva, Betablockern und Herzglykosiden verstärkt werden. Auch Bradykardien unter Betablockern und Herzglykosiden können vermehrt auftreten.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertonika, Vasodilatanzien und Diuretika kann verstärkt werden. Trizyklische Antidepressiva, Antihypotonika und NSAR können zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Clonidin führen.

Generell können zentral dämpfende Pharmaka (z. B. Hypnotika, Sedativa) und Alkohol zusammen mit Clonidin sich gegenseitig in ihrer sedierenden Wirkung verstärken.

■ Disulfiram

Vorsicht bei Kombination mit Phenytoin, oralen Antikoagulanzien, Diazepam und Chlordiazepoxid. Diese Substanzen können durch Disulfiram in ihrer Wirkung verstärkt werden.

Disulfiram sollte nicht zusammen mit einigen Antibiotika (z. B. Cephalosporine), Isoniazid, Metronidazol, Biguanid-Antidiabetika und Amitriptylin

gegeben werden, da es zu verstärkten Nebenwirkungen kommen kann.

Antihistaminika, Neuroleptika, Tranquillizer und Barbiturate können das Acetaldehydsyndrom abschwächen oder aufheben.

■ Levomethadon/Methadon

Levomethadon/Methadon dürfen nicht gemeinsam mit MAO-Hemmern (MAO-A, bzw. MAO-B-Hemmern) gegeben werden. Während der Behandlung mit Levomethadon/Methadon dürfen keine Narkotika-Antagonisten (Naloxon, Naltrexon) oder Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Pentazocin) angewendet werden.

Vorsicht bei der Therapie mit Antiarrhythmika der Klasse I und III. und anderen Substanzen, die zu QT-Zeit-Verlängerungen im EKG führen können.

Mit zentraldämpfenden und atemdepressiven Substanzen kann es zur gegenseitigen Verstärkung entsprechender Effekte kommen. Hierunter fallen z. B. stark wirkende Analgetika, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Hypnotika, Benzodiazepine und Alkohol.

■ Nalmefen

Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von starken UGT2B7-Inhibitoren (u. a. Diclofenac, Fluconazol, Medroxyprogesteronacetat, Meclofenaminsäure).

Gleichzeitige Gabe von UGT2B7-Induktoren (u. a. Omeprazol, Dexamethason, Phenobarbital, Rifampicin) kann zur Wirkungsabschwächung von Nalmefen führen.

Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Opioid-Agonisten (können in Husten- und Erkältungsmitteln, Antidiarrhoika und Analgetika enthalten sein!).

■ Naltrexon

Bei Patienten, die Opioid-Analgetika oder Opiat-Agonisten erhalten, darf Naltrexon nicht angewandt werden. Vorsicht vor der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden (z. B. in Hustenmitteln, Antidiarrhoika).

! Es besteht Lebensgefahr bei der Selbstverabreichung hoher Mengen von Opiaten.

■ Nikotin

Tabakrauch (nicht Nikotin) induziert CYP 1A2. Dadurch werden einige Arzneimittel wie z. B. Clozapin, Olanzapin, Duloxetin, Melatonin oder

Agomelatin in ihrer Wirkung abgeschwächt. Problematisch kann dies werden, wenn das Rauchen aufgegeben wird und der induktive Effekt entfällt. Folge davon kann ein massiver Anstieg der Plasmaspiegel der genannten Substanzen sein. Da Nikotinpräparate keine induktiven Wirkungen besitzen, ist es empfehlenswert, bei Tabakentwöhnung mittels dieser Präparate die Plasmaspiegel der betroffenen Arzneimittel zu kontrollieren und ggf. deren Dosierung zu senken.

■ Vareniclin

Vareniclin kann zusammen mit Nikotinpräparaten eine statistisch signifikante Abnahme des systolischen Blutdrucks (durchschnittlich 2,6 mm Hg) bewirken.

22.7 Einzelpräparate

Nachfolgend sind die zurzeit im Handel erhältlichen Entzugs-, Entwöhnungs- und Substitutionsmittel dargestellt. Die Substanzen sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet. Die angegebenen Dosierungen sind die üblichen Tagesdosen für Erwachsene.

Acamprosat	
Handelsnamen:	Campral
Kurzbeschreibung:	Alkoholentwöhnungsmittel
Dosierung:	> 60 kg: 1998 mg < 60 kg: 1332 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Durchfall, Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Juckreiz

Buprenorphin	
Handelsnamen:	Subutex u. a.
Kurzbeschreibung:	Halbsynthetischer Opiatabkömmling; Substitutionsmittel bei Opiatabhängigkeit
Dosierung:	Initial 4–8 mg sublingual; bis max. 24 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schlaflosigkeit, Asthenie, Angstgefühle, Nervosität, Somnolenz, Obstipation, Diarröh, Übelkeit, Erbrechen

22.7 · Einzelpräparate

Bupropion	
Handelsnamen:	Zyban u. a.
Kurzbeschreibung:	Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer; Nikotinentwöhnungsmittel, Antidepressivum
Dosierung:	150–300 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schlaflosigkeit, Zittern, Schwindel, Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden, Krampfanfälle

Clomethiazol	
Handelsnamen:	Distraneurin
Kurzbeschreibung:	Alkoholentzugsmittel; Hypnotikum
Dosierung:	4–5×2 Kapseln pro Tag, bis max. 24 Kapseln pro Tag (bei Alkoholentgiftung/Delirbehandlung)
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Benommenheit, Speichelfluss, verstärkte Bronchialsekretion

Clonidin	
Handelsnamen:	Paracefan, Catapresan u. a.
Kurzbeschreibung:	Zentrales α-Sympathomimetikum; zur Behandlung von Alkohol- und Opiatentzugssymptomen
Dosierung:	Oral: 0,3 mg bis max. 0,8 mg i. v.: 0,15–0,6 mg initial, Tagesdosis 0,3–4 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Hypotonie, Müdigkeit, Benommenheit, Bradykardie

Disulfiram	
Handelsnamen:	In D nicht im Handel
Kurzbeschreibung:	Zur sog. Aversionsbehandlung bei Alkoholabhängigen
Dosierung:	200–400 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Müdigkeit, Schweregefühl, unangenehmer Mund- und Körpergeruch

Levomethadon	
Handelsnamen:	L-Polamidon
Kurzbeschreibung:	Opiatrezeptoragonist; Substitutionsmittel bei Opiat-abhängigkeit; linksdrehende Form des Methadons; etwa doppelte Wirkstärke wie Methadon
Dosierung:	Durchschnittlich 50 mg/Tag
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schwindel, Kopfschmerzen, Schwitzen, Urtikaria, Juckreiz, Stimmungsveränderungen (meist Euphorie), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung)
	Sedierung, Atemdepression und zerebrale Krampfanfälle

Methadon	
Handelsnamen:	Methaddict u. a.
Kurzbeschreibung:	Opiatrezeptoragonist; Substitutionsmittel bei Opiatabhängigkeit; Methadon stellt das razemische D,L-Methadon dar. Die Wirkstärke von Methadon ist etwa halb so hoch wie die des L-Methadons. (Cave Dosierung!)
Dosierung:	Durchschnittlich 100 mg/Tag
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schwindel, Kopfschmerzen, Schwitzen, Urtikaria, Juckreiz, Stimmungsveränderungen (meist Euphorie), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung)
	Sedierung, Atemdepression und zerebrale Krampfanfälle

Nalmefen	
Handelsnamen:	Selincro
Kurzbeschreibung:	Opiatrezeptorantagonist zur Entwöhnungsbehandlung (Trinkmengenreduzierung) bei Alkoholabhängigkeit
Dosierung:	18 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel

Naltrexon

Handelsnamen:	Nemexin u. a.
Kurzbeschreibung:	Opiatrezeptorantagonist zur Entwöhnsbehandlung bei Alkohol- und Opiatabhängigkeit
Dosierung:	50 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Schlafstörungen, Angstzustände, Nervosität, Antriebsminderung, Kopfschmerzen, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Muskel- und Gelenkschmerzen

Nikotin

Handelsnamen:	Nicotinell u. a.
Kurzbeschreibung:	Substitutionsmittel; zur Behandlung von Nikotinentzugssyndromen und zur Raucherentwöhnung
Dosierung:	Je nach vorheriger Zigarettenmenge
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Erkältungs- und grippeartige Symptome sowie Kopfschmerzen, beim Pflaster zusätzlich Hautreaktionen, beim Kaugummi zusätzlich gastrointestinale Störungen

Vareniclin

Handelsnamen:	Champix
Kurzbeschreibung:	Partieller Nikotinagonist; zur Raucherentwöhnung
Dosierung:	Langsame Aufdosierung über 1 Woche bis auf 1–2 mg
Häufigste bzw. typische Nebenwirkungen:	Übelkeit, Kopfschmerzen, abnorme Träume, Schlaflosigkeit. Es liegen Einzelfallberichte über Depressionen und Suizidgedanken vor

Serviceteil

Glossar – 198

Merkblätter Patientenaufklärung – 201

Internetlinks – 215

Weiterführende Literatur – 216

Präparate- und Substanzverzeichnis – 217

Stichwortverzeichnis – 222

Glossar

adäquat	passend, angemessen	Dyskinesie	Bewegungsstörung/Muskelkrämpfe
Affinität	Neigung eines Stoffes (mit einem anderen) eine Verbindung einzugehen	EEG	Elektroenzephalogramm (Hirnstromkurve)
Agonist	Substanz, die sich mit einem Rezeptor verbindet und eine bestimmte Wirkung auslöst	Elimination	Ausscheidung
Agranulozytose	hochgradige Verminderung der weißen Blutkörperchen	endokrin	mit innerer Sekretion (von Drüsen)
Akinese	Bewegungslosigkeit, -armut	Endorphine	körpereigene Substanzen mit schmerzhemmender Wirkung
Akkommodation	Einstellung des Auges auf die jeweilige Sehentfernung durch Veränderung der Brechkraft der Linse	Enuresis	Bettnässen
Amenorrhö	Ausbleiben der Menstruationsblutung	Enzyminduktion	Vorgang im Organismus, der zur Bildung bestimmter Stoffe führt, die ein Medikament chemisch abbauen
Androgene	männliche Geschlechtshormone	Enzyminhibition	Vorgang im Organismus, der die enzymatischen Abbauprozesse von Medikamenten hemmt
Antagonist	Substanz, die sich mit einem Rezeptor verbindet und agonistische Effekte verringert oder ganz verhindert	Eosinophilie	Vermehrung von mit Eosin färbbaren Blutzellen
antiemetisch	Erbrechen verhindernd	euphorisch	in gehobener Stimmung
antikonvulsiv (antiepileptisch)	Krampfanfall verhindernd bzw. -lösend	Exanthem	Hautausschlag
apathisch	teilnahmslos, antriebsschwach	extrapyramidal-motorisches System	Hirnstrukturen, die für die Steuerung unwillkürlicher Bewegungen verantwortlich sind
Applikation	Verabreichung	Formatio reticularis	Nervenzellgruppen im Hirnstamm, die an der Regulation motorischer, sensorischer und vegetativer Funktionen beteiligt sind
Ataxie	Störung der Bewegungskoordination	Fotosensibilisierung	Steigerung der Lichtempfindlichkeit der Haut
Autismus	Kontaktunfähigkeit	Galaktorrhö	Milchabsonderung
Bradykardie	verlangsamte Herzschlagfolge	Gestagen	weibliches Geschlechtshormon
Cholestase	Stauung der Gallenflüssigkeit	Gilles-de-la-Tourette-Syndrom	meist in der Kindheit auftretende Hirnerkrankung mit plötzlichen Tic-artigen Zuckungen, motorischen Automatismen und Zwangshandlungen
Compliance	Einnahmetreue	Glaukom	„grüner Star“ (erhöhter Augeninnendruck)
Delir	körperlich begründbare Psychose mit Verwirrtheit, Trugwahrnehmungen, Schwitzen, Zittern und Fieber	gluteale Injektion	in den Gesäßmuskel
deltoidale Injektion	in den Oberarmmuskel	Gynäkomastie	unnatürliche Brustentwicklung bei Männern
dermatologisch	Hautkrankheiten betreffend	Halbwertszeit	diejenige Zeit, nach der die Hälfte einer Substanz aus dem Organismus ausgeschieden ist
Diuretikum	harnreibendes Medikament		
Dysarthrie	Sprechstörung		

heterogen verschiedenartig

Hirsutismus verstärkte Körperbehaarung bei Frauen

hyperkinetisch bewegungsüberschüssig

Hypertonie Bluthochdruck

Hypothyreose Schilddrüsenunterfunktion

Hypotonie niedriger Blutdruck

Hypnotika Schlafmittel

Hypophyse Hirnanhangsdrüse; reguliert die Funktion der übrigen Hormondrüsen des Körpers

Ikterus Gelbsucht

Illeus Darmverschluss

Inappetenz fehlendes Verlangen, z. B. nach Nahrung

Intoxikation Vergiftung

Inzidenz (Neu-)Auftreten (einer Erkrankung oder Nebenwirkung)

Irreversibel nicht umkehrbar

kanzerogen krebserzeugend

Katalepsie Starrsucht

Kataplexie schlagartiger Verlust des Muskeltonus

Konjunktivitis Bindegautentzündung am Auge

Kumulation Anhäufung einer Substanz im Organismus

Laktation Stillen; Milchabsonderung aus den Brustdrüsen

Leukopenie Verminderung der weißen Blutkörperchen

Leukozyten weiße Blutkörperchen

Metabolismus Verstoffwechslung

Miktions Harnlassen

Morbus Addison Erkrankung der Nebennierenrinde („Bronze Krankheit“)

Myasthenia gravis krankhafte Muskelschwäche

Neuropathie Erkrankung peripherer Nerven

Neurotransmitter Überträgersubstanz („Botenstoff“) im Nervensystem

Nystagmus „Augenzittern“

Obstipation Verstopfung

oral durch den Mund

Orthostase-Syndrom im Stehen auftretende Kreislaufregulationsstörung (meist Blutdruckabfall)

Pancytopenie Verminderung roter und weißer Blutkörperchen sowie der Blutplättchen

Parästhesie Missemmpfindung

Pharmakodynamik Wirkung(en) einer Substanz im Organismus

Pharmakokinetik Einfluss des Organismus auf das Medikament (Verstoffwechselung)

physisch körperlich

Polyneuropathie Erkrankung mehrerer peripherer Nerven

Polyurie verstärkte Harnausscheidung

Porphyrie Stoffwechselstörung mit gestörter Porphyrin-Bildung, -Ablagerung und -Ausscheidung

prophylaktisch vorbeugend

Psoriasis Schuppenflechte

Psychagogisch Maßnahmen der seelischen Führung

psychisch seelisch

Psychoedukation Informationsvermittlung über die seelische Krankheit und ihre Behandlung

psychotrop auf seelische Funktionen einwirkend

Purpura Hautblutungen

QT-Verlängerung EKG-Veränderung mit Gefahr von Herzrhythmusstörungen

rapid cycling „Schnelles-sich-Drehen“, besondere Verlaufform einer bipolaren, manisch-depressiven Erkrankung mit schnell nacheinander folgenden Phasen (mehr als 4 pro Jahr)

Retardpräparat Medikament mit verzögter Wirkstofffreisetzung

Rezidivprophylaxe Rückfallverhütung

retardiert verzögert freigesetzt (auch: verzögert entwickelt)

Rigor Muskelstarre

Sedierung Beruhigung, Dämpfung

Spina bifida Wirbelsäulenspaltbildung

Stupor Erstarrung

Struma Kropf (Schilddrüsenvergrößerung)

Suppositorium Zäpfchen

Sympathomimetika Arzneimittel, die die gleichen Erscheinungen hervorrufen, wie sie durch Erregung des Sympathikus ausgelöst werden (u. a. Adrenalin, Noradrenalin)

Tachyarrhythmie schnelle Form der Herzrhythmusstörung

Tachykardie Pulsbeschleunigung

teratogen keimschädigend

Thyreotoxikose Überfunktion der Schilddrüse mit schwerem, toxischem Krankheitsbild

Tranquillizer Beruhigungsmittel

transkraniale Magnetstimulation Gehirndurchströmung durch magnetische Reizung

Tremor Zittern

Trimenon 3 Schwangerschaftsmonate

Zytotoxisch zellschädigend

Merkblätter Patientenaufklärung

Die Aufklärung über die verordneten Medikamente ist wichtiger Bestandteil der Therapie. Angesichts der Tatsache, dass die Beipackzettel der Medikamente häufig unverständlich und irreführend sind, haben wir Informationsbögen mit Beschreibung der wichtigsten möglichen Nebenwirkungen entwickelt. Diese Bögen ersetzen natürlich nicht das persönliche Gespräch und damit auch nicht die persönliche Aufklärung – fragen Sie Ihren Arzt und Apotheker!

- Aufklärung über medikamentöse Behandlung und Einverständniserklärung, [Abb. A.1](#);
- Informationen zu Antidepressiva, [Abb. A.2](#);
- Informationen zu Antidementiva, [Abb. A.3](#);
- Informationen zu Stimmungsstabilisierern (Phasenprophylaktika, „Mood stabilizer“), [Abb. A.4](#);
- Informationen zu Antipsychotika/Neuroleptika, [Abb. A.5](#);
- Informationen zu Alkoholentwöhnungsmitteln, [Abb. A.6](#);
- Informationen zu Beruhigungs- und Schlafmitteln (Tranquilizer und Hypnotika), [Abb. A.7](#).

Aufklärung über medikamentöse Behandlung und Einverständniserklärung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Die große Mehrzahl seelischer Erkrankungen und Störungen ist medikamentös und psychotherapeutisch gut und erfolgreich zu behandeln.

Als Ihr behandelnder Arzt habe ich Sie heute über das Behandlungsziel, die Wirkungen von Medikamenten zur Behandlung seelischer Erkrankungen (Psychopharmaka) und mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) sowie über die individuellen Risiken und Behandlungsalternativen in einem persönlichen Gespräch informiert und aufgeklärt und Ihnen Informationsbroschüren zur geplanten Therapie ausgehändigt.

Sie wurden auch darüber informiert, dass die genannten Medikamente das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können, d. h. sowohl die Fahrtauglichkeit und die allgemeine Fähigkeit am Straßenverkehr teilzunehmen als auch die Fähigkeit zum Umgang mit unfallträchtigen Maschinen einschränken und die Unfallgefahr, z. B. bei Arbeiten auf Leitern und Gerüsten, erhöhen können.

Das Merkblatt über die Wirkungen und unerwünschten Wirkungen der verordneten Medikamente wurde ausgehändigt.

Sie wurden darauf hingewiesen, dass während der Schwangerschaft, Stillzeit und bei Kinderwunsch besondere Vorsichtsmaßnahmen gelten und eine Rücksprache mit Ärzten dringend erforderlich ist.

In dem ausgehändigten Merkblatt werden zur besseren Übersichtlichkeit nur die wichtigsten möglichen unerwünschten Wirkungen erwähnt (das heißt nicht, dass sie alle häufig auftreten; auch seltene, aber möglicherweise schwerwiegende oder langfristige Nebenwirkungen werden genannt).

Ich bin mit der Durchführung der medikamentösen Behandlung einverstanden.

, den
(Unterschrift der/-s Patientin/-en / des gesetzlichen Vertreters/Betreuers)

, den
(Unterschrift der Ärztin / des Arztes)

Informationen zu Antidepressiva

Antidepressiva sind neben der Psychotherapie und Verfahren wie Schlafentzugs- und Lichttherapie der wichtigste Bestandteil der Depressionsbehandlung.

Die volle Wirkung entfalten diese Medikamente erst nach 2 bis 3 Wochen.

Die Einnahme der Antidepressiva erfolgt in der Regel über einen längeren Zeitraum (Monate). Es ist wichtig zu wissen, dass diese Medikamente nicht abhängig oder süchtig machen.

Antidepressiva werden nicht nur zur Depressionsbehandlung, sondern auch zur Behandlung von Schmerzsyndromen, Angst-, Panik- sowie Zwangsstörungen erfolgreich eingesetzt.

Wie bei allen wirksamen Medikamenten können auch bei der Behandlung mit Antidepressiva Nebenwirkungen auftreten. Diese sind aber meist harmlos und klingen im Verlauf der Behandlung wieder ab. Auch wenn im Folgenden eine Vielzahl von möglichen Nebenwirkungen genannt wird, bedeutet dies nicht, dass alle diese Nebenwirkungen auch bei Ihnen auftreten müssen.

Die Einnahme zusätzlicher Medikamente sollten Sie, um Wechselwirkungen zu vermeiden, unbedingt mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt besprechen.

Antidepressiva lassen sich vor allem in folgende Hauptgruppen unterteilen, Ihre behandelnde Ärztin/Ihr behandelnder Arzt hat die für Sie besonders wichtigen Textabschnitte markiert:

1. Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)

Citalopram (z. B. Cipramil), Escitalopram (z. B. Cipralex), Fluoxetin (z. B. Fluctin), Paroxetin (z. B. Seroxat), Sertralin (z. B. Zoloft)

Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen

- Übelkeit, Appetitmangel, Brechreiz, Durchfall, Kopfschmerz, Unruhe, Schlafstörungen, Schwindel, sexuelle Funktionsstörungen, Störung des Salz-Wasser-Haushalts, Blutungsneigung
- (Gegenmaßnahmen: Abwarten, langsames Aufdosieren, Dosisreduktion, Umstellung, zusätzliche medikamentöse Behandlung).

2. Selektive Antidepressiva mit zweifachem Wirkmechanismus (dual wirksame Antidepressiva)

Agomelatin (z. B. Valdoxan), Bupropion (z. B. Elontril), Duloxetin (z. B. Cymbalta), Mirtazapin (z. B. Remergil), Venlafaxin (z. B. Trevilor)

In Abhängigkeit von den Wirkmechanismen kann es verschiedene Nebenwirkungen geben:

Mögliche unerwünschte Wirkungen Mirtazapin

- Müdigkeit, Benommenheit, Appetitsteigerung, sehr selten Blutbildveränderungen
- (Gegenmaßnahmen: langsames Aufdosieren, Abwarten, Dosisreduktion, Umstellung).

Mögliche unerwünschte Wirkungen Venlafaxin, Duloxetin

- Übelkeit, Appetitmangel, Brechreiz, Durchfall, Kopfschmerz, Unruhe, Schlafstörungen
- sexuelle Funktionsstörungen, sehr selten Störung des Salz-Wasser-Haushalts, Zittern, Schwitzen, Schlafstörungen, Herzklopfen, bei Hochdosistherapie Blutdrucksteigerung
- (Gegenmaßnahmen: Abwarten, langsames Aufdosieren, Dosisreduktion, Umstellung, zusätzliche medikamentöse Behandlung).

Mögliche unerwünschte Wirkungen Bupropion

- Zittern, Schwitzen, Schlafstörungen, Herzklopfen, Blutdrucksteigerung
- (Gegenmaßnahmen: Abwarten, langsames Aufdosieren, Dosisreduktion, Umstellung, zusätzliche medikamentöse Behandlung).

Mögliche unerwünschte Wirkungen Agomelatin

- Veränderungen von Leberwerten
- (Gegenmaßnahmen: Dosisreduktion, Umstellung, Absetzen).

3. Nichtselektive tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA)

Amitriptylin (z. B. Saroten), Clomipramin (z. B. Anafranil), Doxepin (z. B. Aponal), Trimipramin (z. B. Stangyl)

Mögliche unerwünschte Wirkungen:

- Schläfrigkeit, Müdigkeit (Gegenmaßnahmen: langsames Aufdosieren, Abwarten)
- Mundtrockenheit (Gegenmaßnahmen: Bonbons, Kaugummi, Wasser trinken)
- Verstopfung (Gegenmaßnahmen: ausreichend trinken, Bewegung)
- Kreislaufregulationsstörung mit niedrigem Blutdruck, Schwindel (Gegenmaßnahmen: langsam aufstehen, ausreichend trinken, Blutdruckkontrollen)
- Unscharfes Sehen, Blasenentleerungsstörungen, Verschlummerung eines Glaukoms (grüner Star), Appetitsteigerung, Verwirrtheitszustände
- Veränderungen von Laborwerten (z. B. Blutbild oder Leberwerte)
- Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten
- Sehr selten allergische Reaktionen (Gegenmaßnahmen: Dosisreduktion, Umstellung, Absetzen)

4. MAO (Monoaminoxidase)-Hemmer

Moclobemid (z. B. Aurorix), Tranylcypromin (z. B. Jatrosom)

Mögliche unerwünschte Wirkungen:

- Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel (Gegenmaßnahmen: langsames Aufdosieren, Abwarten, Dosisreduktion, Umstellung)
- Blutdruckkrisen bei Diätefehlern
- Hinweis: Bei der Behandlung mit Tranylcypromin werden Sie gesondert von Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt über die Nebenwirkungen und die erforderliche Diät informiert.

5. Pflanzliche Antidepressiva (Johanniskraut, Hypericum)

Johanniskraut = Hypericum perforatum (z. B. Laif 900)

Mögliche unerwünschte Wirkungen:

Erhöhung der Lichtempfindlichkeit (Gegenmaßnahmen: Sonne vermeiden, Sonnenschutz mit hohem Lichtschutzfaktor), Wechselwirkungen mit gerinnungshemmenden Medikamenten, oralen Kontrazeptiva („Pille“) und Immunsuppressiva/Virustatika beachten.

Für alle Antidepressiva gilt:

- Antidepressiva können manchmal den Antrieb steigern, bevor sie ausreichend antidepressiv wirken. Auf dieses mögliche Risiko muss bei vorbestehender oder neu auftretender Suizidalität (Selbstmordgefährdung) besonders geachtet werden.
- Bei schwerwiegenden oder dauerhaft auftretenden nicht tolerablen Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Umstellung auf ein anderes Präparat oder rasches Absetzen erforderlich sein. Regelmäßige Laborkontrollen mit Blutspiegelmessungen können das Nebenwirkungsrisiko senken.
- In der Schwangerschaft können nach dem derzeitigen Kenntnisstand unbehandelte Depressionen zu einer Schädigung des Kindes führen. Hingegen besteht für Antidepressiva kein wesentlich erhöhtes Risiko einer Missbildung. Dies gilt vor allem für den Zeitraum nach den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten. Individuelles Vorgehen unter fachärztlicher Leitung ist sowohl während der Schwangerschaft als auch in der Stillperiode dringend erforderlich.
- Besprechen Sie mit Ihrem Arzt das Führen von Fahrzeugen (Fahrtauglichkeit) sowie die Bedienung gefährlicher Maschinen. Während der Behandlung sollten Sie auf den Genuss alkoholischer Getränke verzichten, um unvorhersehbare Wechselwirkungen zu vermeiden. Starkes Rauchen kann die Wirkung von Antidepressiva und anderen Medikamenten verringern.
- In regelmäßigen, vom behandelnden Arzt gemäß Leitlinien festzulegenden Abständen sind Laborkontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten sowie Blutdruck und evtl. EKG-Kontrollen erforderlich

Informationen zu Antidementiva

Unter Demenz versteht man einen krankhaften Abbau der geistigen Leistungskraft (meist im höheren Alter) - es kommt zu Störungen des Gedächtnisses, der Orientierung, der Sprache, des Urteils- und Denkvermögens (sog. kognitive Symptome), auch sog. nichtkognitive Symptome wie z. B. Depression, Angst, Wahn oder Unruhe können auftreten. Die häufigste Demenzerkrankung ist die Alzheimer-Krankheit. Weitere bedeutsame Demenzformen sind vaskuläre Demenzen (d. h. Demenzen in Folge von Durchblutungsstörungen des Gehirns), Lewy-Körperchen- bzw. Parkinson-Demenz und frontotemporale Demenzen. Zahlreiche weitere Erkrankungen wie Vitaminmangelzustände, Schilddrüsenerkrankungen, Hirntumoren u.v.a.m. können Demenzsymptome hervorrufen oder verschlimmern. Je höher das Alter, umso häufiger treffen verschiedene Demenzursachen zusammen.

Ihre behandelnde Ärztin/Ihr behandelnder Arzt hat Ihnen die regelmäßige Einnahme eines Medikaments gegen dementielle Erkrankungen, eines sogenannten Antidementivums, empfohlen. Antidementiva sind neben geistiger Aktivität, Ergotherapie, Psychotherapie, Verhaltenstherapie und Umgebungsstrukturierung der wichtigste Bestandteil der Therapie von Gedächtniserkrankungen. Neben einer geringen Verbesserung der bereits aufgetretenen Symptome, die jedoch nicht bei allen Patienten eintritt, steht vor allem eine Verlangsamung des Voranschreitens der Erkrankung im Vordergrund.

Die Medikamente sollen also hauptsächlich das Auftreten neuer Symptome verzögern. Die Einnahme von Antidementiva erfolgt in der Regel bei guter Verträglichkeit über einen langen Zeitraum. Es ist wichtig zu wissen, dass diese Medikamente nicht süchtig oder abhängig machen. In diesem Merkblatt werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Medikamente aufgeführt, die in erster Linie zur Behandlung von kognitiven Symptomen eingesetzt werden. Zur symptomatischen Behandlung von nichtkognitiven Symptomen werden andere Psychopharmaka verwendet (⇒ Merkblätter Antidepressiva usw.).

Antidementiva lassen sich vor allem in folgende Hauptgruppen unterteilen:

1. Acetylcholinesterasehemmer (AChE-I)

Donepezil (z. B. Aricept), Galantamin (z. B. Reminyl), Rivastigmin (z. B. Exelon)

Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Verlangsamung des Herzschlags, Ohnmächtigkeitsgefühl, Erregtheit, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaf Schwierigkeiten, Schwitzen, allgemeines Unwohlsein.

Informieren Sie Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt, wenn bei Ihnen Herzrhythmusstörungen oder eine Asthmaerkrankung bekannt sind, da sich diese unter der Einnahme der Medikamente verschletern können. Vor geplanten Operationen sollte der Narkosearzt von der Einnahme des Präparats in Kenntnis gesetzt werden, da die Wirkung der Narkosemittel verstärkt werden kann.

2. NMDA(Glutamat)-Rezeptorantagonist

Memantin (z. B. Axura oder Ebixa)

Mögliche unerwünschte Wirkungen:

Schwindel, Kopfdruck, Müdigkeit, Übererregung, Unruhezustände, Verwirrtheit, Übelkeit.

3. Pflanzliches Präparat Ginkgo biloba (z. B. Tebonin)

Kommt eine gewisse Wirkung zu.

Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von gerinnungshemmenden Arzneimitteln bzw. erhöhter Blutungsneigung.

4. Ältere Medikamente zur Verbesserung der Hirnleistung (“Nootropika”), wie z. B. Piracetam, sind weniger gut wirksam.

Für alle Antidementiva gilt:

- Bei schwerwiegenden oder dauerhaft auftretenden nicht tolerablen Arzneimittelwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Umstellung auf ein anderes Präparat oder rasches Absetzen erforderlich sein.
- Während der Behandlung mit einem Antidementivum ist vom Führen eines Fahrzeugs sowie von der Bedienung gefährlicher Maschinen abzuraten.
- Ebenso sollten Sie während der Behandlung auf den Genuss alkoholischer Getränke verzichten, um unvorhersehbare Wechselwirkungen zu vermeiden.

Informationen zu Stimmungsstabilisierern (Phasenprophylaktika, „Mood stabilizer“)

Ihre Ärztin/Ihr Arzt hat Ihnen ein Medikament verordnet, das helfen soll, die Stimmung zu stabilisieren, damit Stimmungsschwankungen, die von äußeren Ereignissen mehr oder weniger unabhängig sind, ausgeglichen werden. Diese Schwankungen - auch Phasen genannt - treten am häufigsten in Form immer wiederkehrender Depressionen auf, am zweithäufigsten in Form einer manisch-depressiven Erkrankung mit Wechsel zwischen depressiven und manischen Phasen („bipolare Störung“).

Des weiteren werden sie zur Stimmungsstabilisierung bei emotional instabiler Persönlichkeitsstörung („Borderline“) eingesetzt.

Die volle Wirkung entfalten diese Medikamente zumeist erst nach mehreren Wochen bis Monaten. Die Einnahme der Stimmungsstabilisierer sollte in der Regel bei gutem Ansprechen und Verträglichkeit über einen Zeitraum von mehreren Jahren erfolgen.

Es ist wichtig zu wissen, dass diese Medikamente nicht abhängig oder süchtig machen. Stimmungsstabilisierer werden nicht nur zur Langzeitbehandlung bipolarer Erkrankungen, sondern auch bei wiederkehrenden depressiven Episoden (Lithium), zur Akutbehandlung manischer Episoden (Lithium, Carbamazepin, Valproinsäure) wie auch zur Verbesserung der akuten Wirksamkeit von Antidepressiva (Lithium) eingesetzt. Ferner finden Carbamazepin, Valproinsäure und Lamotrigin Anwendung in der Anfallsprophylaxe bei Patienten mit Epilepsie.

Wie bei allen wirksamen Medikamenten können auch bei der Behandlung mit Stimmungsstabilisierern, trotz aller Bemühungen, eine möglichst optimal verträgliche Therapie für Sie zu finden, unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) auftreten.

Im Folgenden werden Ihnen nun wesentliche mögliche Nebenwirkungen vorgestellt. Wichtig zu wissen ist hierbei, dass dieses nicht bedeutet, dass diese Nebenwirkungen auch tatsächlich bei Ihnen auftreten müssen. Um Wechselwirkungen zu vermeiden, sollten Sie die Einnahme jeglicher zusätzlicher weiterer Medikamente unbedingt mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt besprechen. Leiden Sie an einer schweren körperlichen Erkrankung (z. B. Herz-, Nieren- oder Lebererkrankung, Epilepsie, Prostatavergrößerung, Verengung des Magenausgangs, Glaukom [grüner Star]), sollten Sie auch dieses unbedingt Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt mitteilen.

In der **Schwangerschaft** sollten Valproat und Carbamazepin nicht, Lithium und Lamotrigin nur nach individueller fachärztlicher Beratung eingenommen werden.

1. Lithium (z. B. Quilonum, Hypnrex)

Anfangs sind wöchentliche Kontrollen der Blutkonzentration von Lithium, später vierteljährliche notwendig, um Überdosierungen zu vermeiden. Der optimale Lithiumspiegel liegt zwischen 0,5 und 0,8 mmol/l. Zu hoch ansteigen kann er bei Abmagerungskuren, kochsalzärmer Diät, Infektionskrankheiten, Saunabesuch und der Einnahme harnreibender Medikamente.

Sie erhalten zu Beginn der Einstellung einen Lithium-Pass und sollten jeden Arzt, insbesondere vor Operationen, darüber informieren, dass Sie Lithium einnehmen.

Eine mit Lithium behandelte Frau sollte nicht stillen.

Unerwünschte Wirkungen

Anfangs: Diese Nebenwirkungen verschwinden im Allgemeinen spontan wieder: Händezittern, Magen-Darm-Störungen, Muskelschwäche, verstärkte Urinausscheidung, Durst.

Später: Gewichtszunahme, Vergrößerung der Schilddrüse, Wassereinlagerungen, leichte Minderung der Nierenkonzentrationsleistung, Übelkeit, Durchfälle, Mattigkeit.

2. Carbamazepin (z. B. Tegretal, Timonil) - Valproinsäure/Valproat (z. B. Ergenyl)

Zu Ihrer Sicherheit wird die Konzentration von Carbamazepin oder Valproinsäure im Blut regelmäßig kontrolliert, bei einer Dauerbehandlung mindestens in vierteljährlichen Abständen. Auch Kontrollen des Blutbilds, der Leberfunktion und der Elektrolyte im Blut sind bei einer Dauerbehandlung notwendig.

Unerwünschte Wirkungen

Müdigkeit, Schwindel, Gangunsicherheit, Fallneigung (diese Nebenwirkungen lassen sich durch vorsichtiges Aufdosieren zumeist vermeiden und sind häufig vorübergehend).

Blutbild- und Leberwertveränderungen (daher sind regelmäßige Blutuntersuchungen notwendig).

Selten: Sehstörungen, Herzrhythmusstörungen, Hauausschläge, Allergien, Gewichtsveränderungen.

3. Lamotrigin (z. B. Lamictal)

Die Behandlung mit Lamotrigin erfolgt zur Rückfallverhütung von immer wiederkehrenden Depressionen bei manisch-depressiver Erkrankung.

Um die **unerwünschten Wirkungen** zu vermeiden (allergische Hautreaktionen, Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe), muss die Dosissteigerung langsam erfolgen.

Bei einer Dauerbehandlung sind Kontrollen des Blutbilds, der Leber- und Nierenfunktion notwendig.

4. „Atypische“ Antipsychotika/Neuroleptika

- **Olanzapin** (z. B. Zyprexa) ist zur Behandlung der Schizophrenie, der Manie und zusätzlich zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit manisch-depressiven Störungen (bipolare affektive Störung), die in der manischen Phase auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hatten, zugelassen.
- **Quetiapin** (z. B. Seroquel Prolong) ist neben der Behandlung der Schizophrenie zur Therapie von mittelschweren bis schweren manischen Phasen sowie von schweren depressiven Episoden einer manisch-depressiven Erkrankung und zur Rückfallverhütung bei bipolaren affektiven Störungen zugelassen.

Unerwünschte Wirkungen

Blutdruckschwankungen, Herzklagen, Schwindel/Benommenheit, Unruhe, Verdauungsstörungen, Mundtrockenheit, Blasenschwäche, allergische Hautreaktionen, verstopfte Nase und Störungen des Blutzuckerspiegels sowie der Blutfette.

Informationen zu Antipsychotika/Neuroleptika

Diese Medikamente tragen entscheidend dazu bei, die Symptome Ihrer Erkrankung, die als Psychose bezeichnet wird, zu lindern bzw. zu beseitigen.

Antipsychotika werden weltweit mit großem Erfolg eingesetzt. Millionen Psychoseerkrankte wurden mit diesen Medikamenten behandelt, sodass jahrzehntelange Anwendungserfahrungen vorliegen. Sie wirken besonders auf Halluzinationen (z. B. Stimmen hören) und Wahngedanken (z. B. den Gedanken, verfolgt und bedroht zu werden) sowie auf die damit verbundenen Angst- und Unruhezustände. Sie verbessern auch die häufig vorhandenen Störungen der Konzentration und den Antrieb.

Man unterscheidet gegenwärtig sogenannte „atypische“ und „typische“

Neuroleptika/Antipsychotika oder **Antipsychotika der ersten und zweiten Generation (ältere und neuere Präparate)**. Daneben kommen auch sogenannte **niederpotente Neuroleptika** zum Einsatz, die vorwiegend eine beruhigende, entspannende und schlafanstoßende Wirkung besitzen (s. Merkblatt Tranquillizer/Beruhigungsmittel)

Eine wichtige Eigenschaft der Neuroleptika ist, dass sie weder abhängig noch süchtig machen.

Wie bei allen wirksamen Medikamenten können auch bei der Behandlung mit Neuroleptika Nebenwirkungen auftreten. Diese sind meistens vorübergehend. Auch wenn im Folgenden eine Vielzahl von möglichen Nebenwirkungen genannt wird, bedeutet dies nicht, dass alle diese Nebenwirkungen auch bei Ihnen auftreten müssen.

1. Neuere (“atypische”, zweite Generation, SGA) Antipsychotika

Amisulprid (z. B. Solian), Aripiprazol (z. B. Abilify), Olanzapin (z. B. Zyprexa), Paliperidon (Xeplion, Trevicta), Quetiapin (z. B. Seroquel), Risperidon (z. B. Risperdal), Ziprasidon (z. B. Zeldox)

Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen

Müdigkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung, Blasenentleerungsstörungen, unscharfes Sehen, Kreislaufregulationsstörungen mit niedrigem Blutdruck, Beschleunigung oder Verlangsamung des Herzschlags, Stoffwechsel- und Gewichtsprobleme, Erhöhung der Blutfette, Diabetes, Hormonregulationsstörungen mit Zyklusanomalien, Veränderungen der Libido, Potenzstörungen, Hautausschläge, Leberschäden. Gegenmaßnahmen: Abwarten, Anpassung der Ernährung, körperliche Betätigung, Tragen von Sonnenschutz, langsames Aufdosieren, Dosisreduktion, Umstellung, zusätzliche medikamentöse Behandlung).

2. Typische (ältere, erste Generation, FGA) Antipsychotika

Haloperidol (z. B. Haldol), Fluphenazin (z. B. Dapotum), Flupentixol (z. B. Fluanxol), Fluspirilen (z. B. Imap), Zuclopentixol (z. B. Ciatyl)

Mögliche Nebenwirkungen:

Extrapyramidalmotorische Störungen (EPMS), d. h. Bewegungsstörungen wie Verkrampfungen der Zungen-Schlund-Muskulatur oder Blickkrämpfe mit dem Zwang, nach oben zu schauen, medikamentöses Parkinson-Syndrom mit Muskelsteifigkeit, Einschränkung der Beweglichkeit, Zittern der Hände, ausgeprägter Beinunruhe (Akathisie). Als Folge einer sehr langen und hoch dosierten Therapie können in seltenen Fällen unwillkürliche Bewegungen der Zungen-, Mund- und Gesichtsmuskulatur vorkommen, die sich sehr selten nicht mehr vollständig zurückbilden (Gegenmaßnahmen: Gabe des Gegenmittels Biperiden = Akineton, Gabe von Propranolol = Dociton, langsames Aufdosieren, Dosisreduktion, Umstellung).

3. Sedierende (niederpotente) Neuroleptika

Sie wirken vorwiegend dämpfend und schlafanstoßend sowie bei psychomotorischen Erregungszuständen.

Chlorprothixen (z. B. Truxal), Levomepromacin (z. B. Neurocil), Promethazin (z. B. Atosil), Prothipendyl (z. B. Dominal)

Mögliche Nebenwirkungen

Blutdruckschwankungen, Schwindel, Mundtrockenheit, verschwommenes Sehen, Darmträgheit, Schwierigkeiten beim Wasserlassen.

4. Clozapin (z. B. Leponex)

Für die Verordnung dieser prototypischen Substanz der „atypischen“ Antipsychotika (Fehlen von motorischen Störungen) gelten spezielle Richtlinien für die kontrollierte Anwendung.

5. Depotneuroleptika – Lang wirksame Antipsychotika

Zur Langzeittherapie zwecks Stabilisierung und Rückfallverhütung sind Depotantipsychotika verfügbar. Hierdurch kann auf die oft lästige tägliche Tabletteneinnahme verzichtet werden. Studien weisen darauf hin, dass hierdurch eine höhere Einnahmetreue (Compliance, Adhärenz) erzielt werden kann und damit weniger Rückfälle (u. a. stationäre Wiederaufnahmen) auftreten können.
Nach oraler Einstellung werden sie in 2- bis 12-wöchigen Abständen gluteal (Gesäßmuskel) oder deltoidal (Oberarmmuskel) gespritzt, und so wird eine sichere, zuverlässige Wirkung gewährleistet.

Derzeit in D verfügbare Präparate sind

Aripiprazol (Abilify Maintena) (4-wöchig)
Flupentixol (Fluanxol Depot) (2- bis 4-wöchig)
Fluphenazin Depot (2- bis 4-wöchig)
Haloperidol (Haldol Depot u. a.) (2- bis 3-wöchig)
Olanzapin (Zypadhera) (2- bis 4-wöchig)
Paliperidon (Xeplion , 4-wöchig) (Trevicta, alle 3 Monate)
Risperidon (Risperdal Consta) (2-wöchig)
Zuclopentixol (Ciatyl Depot) (2-wöchig)

Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Kontrolluntersuchungen entsprechen in etwa denen der oralen Präparate (Tabletten).

Für alle Neuroleptika/Antipsychotika gilt:

- Zu Beginn der Behandlung mit einem Neuroleptikum ist vom Führen eines Fahrzeugs sowie von der Bedienung gefährlicher Maschinen abzuraten. Ebenso sollte während der Behandlung auf den Genuss alkoholischer Getränke verzichtet werden, um unvorhersehbare Wechselwirkungen zu vermeiden. Starkes Rauchen sowie der Genuss von Kaffee, Tee und anderen koffeinhaltigen Getränken kann die Wirkung von Neuroleptika verringern.
- In der Schwangerschaft wird, vor allem im ersten Schwangerschaftsdrittelp, von einer Neuroleptikaeinnahme abgeraten. Für kein Präparat ist jedoch ein eindeutiges Schädigungspotenzial für das ungeborene Kind erwiesen. Da die Nichtbehandlung der Erkrankung eine Gefährdung für Mutter und Kind bedeuten kann, sollte die Möglichkeit einer gezielten Behandlung mit ausgewählten Präparaten abgewogen werden. Bitte sprechen Sie bei einer geplanten Schwangerschaft schon frühzeitig mit Ihrem Facharzt. Lassen Sie sich auch über die medikamentösen Möglichkeiten während der Stillperiode von ihrem (Fach-)Arzt informieren.
- In regelmäßigen, vom behandelnden Arzt gemäß Leitlinien festzulegenden Abständen sind Laborkontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten sowie Blutdruck und evtl. EKG-Kontrollen erforderlich

Informationen zu Alkoholentwöhnungsmitteln

Ihre Ärztin/Ihr Arzt hat Ihnen ein Präparat zur Erhaltung der Abstinenz durch Minderung des Alkoholverlangens und damit zur Rückfallvorbeugung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes verordnet. Nach dem englischen Wort Craving (= Suchtdruck) werden diese Präparate Anti-Craving-Substanzen genannt. Sie ersetzen jedoch nicht die eigenständige Abstinentzmotivation und die vorrangigen therapeutischen Maßnahmen wie Entzugs- und Entwöhnungstherapie, Nachsorge und Anschluss an eine Selbsthilfegruppe.

Diese Medikamente unterstützen zusätzlich und mindern neurobiologisch bedingte Rückfallrisiken. Sie besitzen kein eigenständiges Suchtpotenzial und beeinträchtigen nicht das Reaktionsvermögen.

1. Acamprosat (Campral)

Acamprosat wirkt auf das Glutamat-GABA-System und balanciert ein Ungleichgewicht im Stoffwechsel der Botenstoffe im Gehirn (Neurotransmitter) aus, welches neurobiologisch das Rückfallrisiko erhöht. Statistisch verdoppeln sich dadurch die Abstinenzraten bzw. es kommt zu einer Verminderung von Häufigkeit und Schweregrad von Rückfällen. Es drohen keine Wechselwirkungen mit Alkohol, weshalb die Behandlung auch im Fall eines Rückfalls weitergeführt werden sollte. Acamprosat wird unmittelbar nach Abschluss der Entgiftungsbehandlung verordnet. Empfohlen wird die Behandlung über 12 Monate mit 3 x 2 Tabletten täglich bei einem Körpergewicht über 60 kg. Das Präparat darf nicht gegeben werden bei Überempfindlichkeit gegen Acamprosat, gestörter Nierenfunktion, zu hohem Kalziumspiegel, schwerster Leberfunktionsstörung (Childs-Pugh-Klasse C) und während der Stillzeit.

Unerwünschte Wirkungen

Möglich sind Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen, selten allergische Hautreaktionen mit Juckreiz.

2. Naltrexon (z. B. Adepard)

Naltrexon ist ein sogenannter Opiatantagonist und bewirkt eine Abschwächung der belohnenden Effekte von Alkohol. Dadurch verdoppeln sich statistisch die Abstinenzraten bzw. kommt es zur Verminderung von Rückfällen und/oder der Trinkmengen.

Empfohlen wird die Behandlung über 3 - 12 Monate mit einer Dosis von 50 mg täglich. Das Präparat darf nicht gegeben werden bei Überempfindlichkeit gegen Naltrexon, schweren Lebererkrankungen wie akuter Hepatitis, schweren Nierenerkrankungen, bestehender oder abklängender Opiatintoxikation, Einnahme von Opiaten zur Schmerzbekämpfung und während Schwangerschaft und Stillzeit nur in begründeten Fällen nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung.

Unerwünschte Wirkungen

Möglich sind Schlafstörungen, Angstzustände, Nervosität, Kopfschmerzen, Schwindel und Blutbildveränderungen.

Achtung

Durch Anwendung großer Opiatdosen kann die Blockade der Opiatrezeptoren wieder aufgehoben werden, und bei Nachlassen der Naltrexonwirkung kann es zu einer akuten Opiattüberdosierung kommen mit möglicherweise tödlichem Ausgang!

Ein neues akzeptiertes Therapieziel, wenn Abstinenz aktuell nicht möglich ist, stellt die Alkoholkonsumreduktion dar. Hierbei sollen die Zahl schwerer Trintage und die Gesamtmenge des konsumierten Alkohols im Sinne einer Schadensminimierung (u. a. Reduktion alkoholbedingter körperlicher Folgeschäden) reduziert werden.

Als neue Substanz ist hierfür zugelassen:

© 2017, Springer-Verlag, Heidelberg. Aus: G. Laux, O. Dietmaier: Psychopharmaka, 10. Aufl.

Nalmefen (Selincro)

Die Substanz ist ein Opioidantagonist mit zusätzlicher Wirkung an Opioid-Kappa-Rezeptoren. Hierdurch werden alkoholvermittelte Effekte auf das Belohnungssystem vermindert, der Druck Alkohol zu konsumieren wird verringert. In kontrollierten Studien konnte Nalmefen die Trinkmenge im Vergleich zu Placebo eindeutig reduzieren.

Nalmefen wird zur Alkoholreduktion bei hohem Alkoholkonsum in Verbindung mit psychosozialer Unterstützung für 3-6 Monate verordnet, wenn das Erreichen der Abstinenz aktuell nicht möglich ist.

Wenn Sie das Risiko verspüren, Alkohol zu trinken, sollte Nalmefen möglichst 1-2 Stunden vor dem voraussichtlichen Alkoholkonsum eingenommen werden.

Das Präparat darf nicht gegeben werden zusammen mit Opioidanalgetika, schweren Nieren-erkrankungen, während Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei akuten Alkoholentzugserscheinungen. Zu den Nebenwirkungen zählen Schwindel, Übelkeit und Schlafstörung.

Für alle Anticraving-Substanzen gilt:

- Bei Auftreten unerwünschter Wirkungen oder sonstiger ungewöhnlicher Symptome sollten Sie sich stets bei Ihrem behandelnden Arzt melden.

Information zu Beruhigungs- und Schlafmitteln (Tranquillizer und Hypnotika)

1. Beruhigungsmittel (Tranquillizer)

Zu den häufigsten seelischen Störungen gehören Angst-, Spannungs- und Unruhezustände. Diese können so stark sein, dass eine vorübergehende Behandlung mit Beruhigungsmitteln (Tranquillizern) notwendig ist.

Diese Medikamente sind hochwirksam und wirken relativ rasch, allerdings bekämpfen sie nicht die zugrunde liegende Ursache. Angst- und Spannungszustände infolge von gewöhnlichem Alltagsstress sollten normalerweise nicht mit einem Arzneimittel behandelt werden! Bei bestehender oder zurückliegender Abhängigkeitserkrankung von Arzneimitteln, Alkohol oder Drogen sollen Tranquillizer vom Benzodiazepintyp nicht angewendet werden.

- **Tranquillizer vom Benzodiazepintyp**

Diazepam (z. B. Valium), Lorazepam (z. B. Tavor), Bromazepam (z. B. Lexotanil), Oxazepam (z. B. Adumbran) u. a.

Vorteil: rasche, gut angstlösende und beruhigende Wirkung bei guter Verträglichkeit.

Mögliche unerwünschte Wirkungen:

Gewöhnungs- und Suchtgefahr, Müdigkeit, Schwindelgefühl, verlängerte Reaktionszeit, Gedächtnislücken für den Zeitraum nach der Einnahme, Kopfschmerzen, Atmungsstörungen, vereinzelt Verwirheitszustände, paradoxe Reaktionen mit Erregungszuständen.

- **Schwach wirksame schlafanstoßende Neuroleptika**

Chlorprothixen (z. B. Truxal), Melperon (z. B. Eunerpan), Pipamperon (z. B. Dipiperon), Promethazin (z. B. Atosil) u. a.

Vorteil: keine Gewöhnungsgefahr, deshalb auch bei suchtgefährdeten Patienten einsetzbar.

Mögliche unerwünschte Wirkungen:

Leichte Blutdrucksenkung, Pulsbeschleunigung, Mundtrockenheit, verschwommenes Sehen, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Darmtrügheit.

- **Antiepileptikum**

Pregabalin (z. B. Lyrica)

Vorteil: Positive neuere Studien bei generalisierter Angststörung (GAD)

Mögliche unerwünschte Wirkungen: „Verschwommensehen“, Dosissteigerung, wirkstoffsuchendes Verhalten

- **Tranquillizer vom Nicht-Benzodiazepintyp**

Opipramol (z. B. Insidon)

Vorteil: Stimmungsaufhellende Wirkung, nur wenig sedierend. Kein Abhängigkeitspotenzial. Verzögter Wirkungseintritt (Wirklatenz) beachten.

Mögliche unerwünschte Wirkungen: Müdigkeit, Mundtrockenheit, verstopfte Nase, Blutdrucksenkung vor allem zu Beginn der Behandlung.

Buspiron (z. B. Anxut)

Vorteil: Geringe Sedierung, kein Abhängigkeitspotenzial. Verzögerten Wirkungseintritt beachten.

Mögliche unerwünschte Wirkungen: Übelkeit, Schwindel, Schlafstörung.

2. Schlafmittel und Medikamente zur Schlafförderung

20–30 % der Bevölkerung und über 80 % der Patienten mit seelischen Krankheiten leiden unter Schlafstörungen. Je nach Art der Schlafstörung und vorliegender Grunderkrankung/Begleiterkrankung wählt ihr Arzt eines der unten aufgeführten Medikamente aus.

Für alle Medikamente gilt gleichermaßen, dass eine genaue Beachtung der ärztlich empfohlenen Dosierung, der Einnahmezeit und der Dauer der Behandlung erforderlich ist. Dies ist besonders wichtig, um die Gefahr der Gewöhnung und Suchtentwicklung, die bei einigen dieser Medikamente besteht, so gering wie möglich zu halten.

- **Benzodiazepine**

Lormetazepam (z. B. Noctamid), Temazepam (z. B. Planum) u. a.

Vorteil: gute schlafanstoßende Wirkung bei guter Verträglichkeit.

Mögliche unerwünschte Wirkungen:

Gewöhnungs- und Suchtgefahr, Müdigkeit, eingeschränkte Konzentrations- und Reaktionsgeschwindigkeit (auch beim Autofahren!), verstärkte Schlaflosigkeit nach plötzlichem Absetzen, Muskelschwäche bei hoher Dosierung.

Sehr selten: umgekehrte (paradoxe) Wirkung mit Schlaflosigkeit und Erregungszuständen.

- **Benzodiazepinähnliche, sog. Z-Substanzen**

Zopiclon (z. B. Ximovan), Zolpidem (z. B. Stilnox)

Vorteil: gute Wirksamkeit bei kurzer Wirkdauer und guter Tagesbefindlichkeit, gute Verträglichkeit, relativ problemloses Absetzen möglich, geringe Suchtgefahr.

Mögliche unerwünschte Wirkungen/Nachteile:

Gelegentlich bitterer Geschmack bei Zopiclon, selten Schwindel bei Zolpidem.

- **Schlafanstoßende Neuroleptika**

Chlorprothixen (z. B. Truxal), Melperon (z. B. Eunerpan), Pipamperon (z. B. Dipiperon), Quetiapin (Seroquel) u.a.

siehe oben unter Beruhigungsmittel /Tranquillizer

- **Pflanzliche Präparate**

Baldrian (z. B. Baldrian-Dispert, Valdispert), Hopfen (z. B. Sedahopf) u. a.

Vorteil: sehr gute Verträglichkeit.

Nachteil: fragliche Wirksamkeit („Plazebo“)

- **Schlafanstoßende Antidepressiva**

Doxepin (z. B. Aponal), Trimipramin (z. B. Stangyl), Amitriptylin (z. B. Saroten), Maprotilin (z. B. Ludiomil), Mirtazapin (Remergil), Agomelatin (Valdoxan) u. a.

Diese Medikamente werden in dem Merkblatt "Antidepressiva" besprochen.

- **Chloralhydrat**

z. B. Chloraldurat

Vorteil: schnelle Wirksamkeit bei kurzer Wirkdauer.

Mögliche unerwünschte Wirkungen/Nachteile:

rascher Wirkungsverlust bei regelmäßiger Einnahme, gelegentlich Übelkeit, Sucht und Gewöhnung.

Wichtiger Hinweis: Die Wirkung von Beruhigungs- und Schlafmitteln kann in Kombination mit Alkohol massiv verstärkt werden oder zu unvorhersehbaren Wechselwirkungen führen. Zu Beginn der Behandlung mit einem Hypnotikum ist vom Führen eines Fahrzeuges sowie von der Bedienung gefährlicher Maschinen abzuraten. Starkes Rauchen kann die Wirkung von Hypnotika und anderen Medikamenten verringern.

Internetlinks

- <http://www.bapk.de> (Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker [BapK])
- <http://www.buendnis-depression.de>
- <http://www.depression.de>
- <http://www.deutsche-alzheimer.de>. (Homepage der Deutschen Alzheimer Gesellschaft)
- <http://www.deutsche-depressionshilfe.de>. (Stiftung Deutsche Depressionshilfe)
- <http://www.dgbs.de>. (Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e. V.)
- <http://www.dhs.de>. (Homepage der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e. V.)
- <http://www.frauen-und-psychiatrie.de>
- <http://www.kompetenznetz-depression.de>
- <http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de>
- <http://www.openthedoors.de>. (BASTA – Bündnis für psychisch erkrankte Menschen – gegen die Diskriminierung psychische Kranker)
- <http://www.patienten-information.de>. (Qualitätsgeprüfte Behandlungsinformationen für Patienten und Laien)
- <http://www.psychiatrie.de>. (Das Psychiatrienetz: Hier werden Inhalte und Materialien für Psychiatrie-erfahrenen, Angehörige, Profis und die interessierte Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt)
- <http://www.apk-ev.de> (Aktion Psychisch Kranke e. V.)
- <http://www.schizophrenie24x7.de>
- <http://www.test.de>. (Datenbank „Medikamente im Test“ der Stiftung Warentest)

Weiterführende Literatur

- Althaus D, Hegerl U, Reiners H (2008) Depressiv? Zwei Fachleute und ein Betroffener beantworten die 111 wichtigsten Fragen. Kösel, München
- Angermeyer MC, Matschinger H (2000) Neuroleptika und Lebensqualität. Eine Patientenbefragung. Psychiatr Prax 27:64–68
- Bäuml J (2007) Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, 2. Aufl. Springer, Berlin
- Barnow S, Freyberger HJ, Fischer W (2008) Von Angst bis Zwang. Huber, Bern
- Benkert O, Hippius H (2017) Psychiatrische Pharmakotherapie, 11. Aufl. Springer, Heidelberg
- Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker (Hrsg) (2002) Mit psychisch Kranken leben. Rat und Hilfe für Angehörige. Psychiatrie-Verlag, Bonn
- Bundesministerium für Gesundheit (2016) Informiert und selbstbestimmt. Ratgeber für Patientenrechte
- Deuschl G, Maier W et al. (2016) S3-Leitlinie Demenzen. AWMF. <http://www.dgn.org/leitlinien>. Zugegriffen: 7. Juni 2017
- Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (2007) Medikamente. Benzodiazepine. Nikotin. Tabakabhängigkeit. DHS, Hamm
- Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg) (2015) Medikamentenabhängigkeit. DHS, Hamm
- Elsesser K, Sartory G (2005) Ratgeber Medikamentenabhängigkeit. Informationen für Betroffene und Angehörige. Hogrefe, Göttingen
- Gerlach M, Warnke A, Wewetzer C (2016) Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter, 3. Aufl. Springer, Wien
- Grunze H, Walden J (2005) Die bipolaren Störungen. Manisch-depressive Erkrankungen: Ein Ratgeber für Betroffene und ihre Angehörigen, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Hahlweg K, Dose M (2005) Ratgeber Schizophrenie. Informationen für Betroffene und Angehörige. Hogrefe, Göttingen
- Hautzinger M (2006) Ratgeber Depression. Informationen für Betroffene und Angehörige. Hogrefe, Göttingen
- Hegerl U, Niescken S (2008) Depressionen bewältigen: Die Lebensfreude wiederfinden. So erkennen Sie frühzeitig die Signale, finden wirksame Hilfe und beugen Rückfällen vor, 2. Aufl. MVS Medizinverlage, Stuttgart
- Heinrichs N (2007) Ratgeber Panikstörung und Agoraphobie. Informationen für Betroffene und Angehörige. Hogrefe, Göttingen
- Helmchen H, Baltes M, Geiselmann B et al. (1996) Psychische Erkrankungen im Alter. In: Mayer KU, Baltes PB (Hrsg) Die Berliner Altersstudie. Akademie, Berlin
- Hohagen F, Nessler T, Falkai P (Hrsg) (2006) Wenn Geist und Seele streiken. Handbuch psychischer Gesundheit. Südwest, München
- Holt S, Schmiedl S, Thürmann PH (2010) Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. Dtsch Ärztebl 107: 543–551
- Hoyer J, Beesdo K, Becker E (2007) Ratgeber Generalisierte Angststörung. Informationen für Betroffene und Angehörige. Hogrefe, Göttingen
- Laux G, Dietmaier O (2012) Praktische Psychopharmakotherapie, 6. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München
- Möller HJ, Laux G, Deister A (2015) Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Duale Reihe incl. Video-CD, 6. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg) (2017) Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. 4 Bde. Springer, Heidelberg
- Neubeck M (2017) Evidenzbasierte Selbstmedikation, 3. Aufl. 2017/2018. Dt. Apotheker Verlag, Stuttgart
- Reinecker H (2006) Ratgeber Zwangsstörungen. Informationen für Betroffene und Angehörige. Hogrefe, Göttingen
- Riemann D (2003) Ratgeber Schlafstörungen. Hogrefe, Göttingen
- Schou M (2004) Die Lithiumtherapie affektiver Störungen, 6. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) (2016) Arzneiverordnungs-Report 2016. Springer, Berlin
- Sienaert P, Dahl E (2006) Extreme Gefühle. Manisch-depressiv: Leben mit einer bipolaren Störung. Hilfen für Betroffene und Angehörige. Kösel, München
- Wolfsdorf M (2008) Depression. Die Krankheit bewältigen. Balance Ratgeber. Psychiatrie-Verlag, Bonn

Präparate und Substanz-Verzeichnis

A

Abilify 32, 51, 118, 132
 Acamprosat 52, 184, 192, 193
 Acamprosat (Campral) 185, 187, 194
 Adasuve 118, 125, 133
 Adenosin 158
 Adepend 185
 Aducanumab 170
 Adumbran 139, 140, 149, 165
 Agomelatin 16, 52, 53, 71, 81, 87, 95,
 97, 98, 194
 Agomelatin (Valdoxan) 32, 43, 49, 51,
 88, 90, 97
 Akineton 81, 126, 127
 Alprazolam (Tafil) 139, 140, 147
 Amantadin 172
 Amfepramon 177
 Amineurin 99
 Amioxid 88, 99
 Amisulprid 52, 53, 64, 66, 117, 122,
 125, 127, 128, 129
 Amisulprid (Solian) 32, 51, 118, 131
 Amitriptylin 52, 53, 71, 87, 153, 161,
 193
 Amitriptylin (Amineurin) 99
 Amitriptylin (Saroten) 32, 81, 88, 90, 99
 Amitriptylin (Syneudon) 99
 Amitriptylinoxid 87
 Amitriptylinoxid (Amioxid) 88, 99
 Amphetamine 97, 176, 177
 Anafranil 88, 90, 99
 Anexate 141
 Antabus 185, 187
 Aponal 32, 81, 88, 90, 99, 155
 Aricept 169, 171, 172
 Aripiprazol 52, 53, 56, 64, 66, 105, 117,
 122, 124, 125, 128–130
 Aripiprazol (Abilify) 32, 51, 118, 132
 Artane 81
 Asenapin 52, 66, 105, 117, 120, 125,
 130
 Asenapin (Sycrest) 118, 132
 ASS 97
 Atarax 81, 165
 Atomoxetin 176–180
 Atomoxetin (Strattera) 176, 181
 Atosil 32, 76, 81, 118, 135, 149, 152, 155
 Atropin (Dysgural) 81
 Attentin 176, 181
 Aurorix 32, 51, 88, 90, 101
 Axura 169, 171, 173

B

Baldrian 81, 138, 152, 154, 155, 158,
 160, 162, 163
 Barbital 8
 Benperidol 51
 Benperidol (Glianimon) 118
 Betadorm-D 152
 Biperiden 66
 Biperiden (Akineton) 81, 126, 127
 Bornaprin (Sormodren) 81
 Bromazepam 139, 140, 147
 Bromocriptin 131
 Bromperidol (Impromen) 118, 132
 Brotizolam (Lendormin) 155, 163
 Buprenorphin 184, 188, 189, 192–194
 Buprenorphin (Subutex) 185, 194
 Bupropion 12, 43, 52, 53, 56, 87, 95, 98,
 146, 180, 184, 190, 192, 193
 Bupropion (Elontril) 32, 51, 88, 90, 99
 Bupropion (Zyban) 99, 185, 191, 195
 Buscopan 81
 Busp 144
 Buspiron 97, 138, 141, 145, 146
 Buspiron (Busp) 140, 144, 147
 Butylscopolamin (Buscopan) 81

C

Campral 185, 187, 194
 Captopril 112
 Carbamazepin 39, 44, 52, 53, 60,
 70–72, 104, 105, 106, 108, 111, 112,
 131, 180, 184, 187
 Carbamazepin (Tegretal) 113
 Carbamazepin (Timonil) 113
 Cariprazin (Reagila) 119
 Catapresan 185, 195
 Cathin 177
 Champix 185, 191, 196
 Chloraldurat 152, 155, 164
 Chloralhydrat 8, 12, 37, 153, 156, 157,
 160, 162, 163
 Chloralhydrat (Chloraldurat) 152, 155, 164
 Chlordiazepoxid 193
 Chlordiazepoxid (Librium) 8, 139,
 140, 147
 Chlorpromazin 7, 116, 118, 132
 Chlorpromazin (Magaphen) 8
 Chlorprothixen 72, 118, 122, 125, 132,
 147, 152, 153, 161

Chlorprothixen (Truxal) 32, 81
 Cholin 169
 Ciatyl Acuphase 136
 Ciatyl Depot 136
 Ciatyl-Z 118, 136
 Cipralex 88, 90, 99
 Cipramil 32, 88, 99
 Ciprofloxazin 163
 Circadin 152, 155, 165
 Citalopram 31, 39, 43, 49, 50, 53, 56,
 57, 71, 72, 86, 92, 95–98, 131
 Citalopram (Cipramil) 32, 88, 99
 Clarithromycin 98, 180
 Clemastin (Tavegil) 81
 Clobazam 139
 Clobazam (Frisium) 139, 140, 147
 Clomethiazol 61, 153, 161–163, 184,
 186, 192, 193
 Clomethiazol (Distraneurin) 152, 155,
 164, 185, 187, 195
 Clomipramin 39, 53, 66, 87, 97, 98
 Clomipramin (Anafranil) 88, 90, 99
 Clonazepam 139
 Clonidin 180, 185, 187, 188, 192, 193
 Clonidin (Catapresan) 185, 195
 Clonidin (Paracefan) 185, 195
 Clozapin 8, 31, 39, 42–44, 49, 52, 53, 56,
 57, 64–66, 72, 81, 131, 146, 194
 Clozapin (Leponex) 51, 81, 118, 127, 132
 Concerta 177, 178
 Crenezumab 170
 Cyclopyrrolon 155
 Cymbalta 88, 90, 99

D

D,L-Amphetamin 176, 178, 180
 D,L-Methadon 185, 189, 195
 Dalmadorm 155, 164
 Demetrin 139, 140, 149
 Dexamethason 187, 194
 Dexamfetamin 176, 178, 180
 Dexamfetamin (Attentin) 176, 181
 Dextromethorphan 97, 98, 172
 Diazepam 139, 140, 147, 164, 187,
 193
 Diazepam (Valiquid) 144
 Diazepam (Valium) 8
 Diclofenac 97, 98, 112, 187, 194
 Digitalis (Fingerhut) 21

Dikaliumchlorazepat (Tranxilium) 139, 140, 148
 Dimenhydrinat (Vomex A) 81
 Dimetinden (Fenistil) 81
 Diphenhydramin 81, 153, 161, 163
 Diphenhydramin (Dolestan) 155, 164
 Diphenhydramin (Dormutil N) 81
 Diphenhydramin (Halbmond) 81
 Dipiperon 32, 118, 134, 149
 Distaneurin 62, 152, 155, 164, 185, 187, 195
 Disulfiram 163, 185, 187, 192, 193, 195
 Disulfiram (Antabus) 185, 187
 Disulfiram (Esperal) 185
 Dociton 149
 Dogmatil 102, 118, 135
 Dolestan 155, 164
 Dominal 118, 135, 149, 152
 Donepezil 8, 80, 168, 169
 Donepezil (Aricept) 169, 171, 172
 Doneurin 99
 Dormicum 155, 165
 Dormutil N 81
 Dosulepin 87
 Doxepin 52, 53, 87, 153, 161, 187
 Doxepin (Aponal) 32, 81, 88, 90, 99, 155
 Doxepin (Doneurin) 99
 Doxepin (Mareen) 99
 Doxylamin 81, 153, 163
 Doxylamin (Gittalun) 81
 Doxylamin (Hoggar Night) 155, 164
 Duloxetin 52, 53, 57, 80, 87, 95, 97, 98, 146, 180, 194
 Duloxetin (Cymbalta) 88, 90, 99
 Dysgusal 81

E
 Ebixa 169, 171, 173
 Edronax 90, 101
 Effortil 95
 Ellaone 97
 Elontril 32, 51, 88, 90, 99
 Elvanse 176, 181
 Equasym 178
 Ergenyl 113
 Erythromycin 131
 Escitalopram 43, 52, 53, 56, 57, 87, 95, 96, 98, 144
 Escitalopram (Cipralex) 88, 90, 99
 Esperal 185
 Eszopiclon 164

Etilefrin (Effertil) 95
 Eunerpan 32, 118
 Exelon 169, 171, 173

F

Fenistil 81
 Fevarin 88, 100
 Fingerhut 21
 Fluanxol 32, 49, 118, 133, 148
 Fluconazol 187, 194
 Fluctin 32, 88, 90, 100
 Flumazenil (Anexate) 141
 Flunitrazepam 152, 157, 160
 Flunitrazepam (Rohypnol) 155, 164
 Fluoxetine 8, 52, 53, 56, 74, 81, 87, 95, 97, 98, 146, 177, 180
 Fluoxetine (Fluctin) 32, 88, 90, 100
 Flupentixol 122, 125
 Flupentixol (Fluanxol) 32, 49, 118, 133, 148
 Fluphenazin 118, 122, 133
 Flurazepam (Dalmadorm) 155, 164
 Fluspirilene 44
 Fluspirilene (Imap) 118, 133, 148
 Flvoxamox 8, 87, 95, 98, 163
 Flvoxamox (Fevarin) 88, 100
 Frisium 139, 140, 147
 Frovatriptan 97

G

Galantamin 80, 168, 169, 172
 Galantamin (Reminyl) 169, 171, 172
 Ganterumab 170
 Ginkgo biloba 21, 168, 169, 170, 172
 Ginkgo biloba (Tebonin) 169, 173
 Ginseng 171
 Gittalun 81
 Glianimon 118
 Guanfacin 176, 177, 179, 180
 Guanfacin (Intuniv) 176, 181

H

Haferkraut 154
 Halbmond 81, 152
 Halcion 152, 155, 165
 Haldol 8, 44, 49, 51, 118, 133
 Haloperidol 52, 53, 72, 80, 117, 119, 122, 123, 125, 128, 187
 Haloperidol (Haldol) 8, 44, 49, 51, 118, 133
 Herphonal 102

Hoggar Night 155, 164
 Hopfen 138, 154, 158, 160
 Hydroxyzin (Atarax) 81, 165

I

Ibuprofen 97, 98, 112
 Imap 118, 133, 148
 Imidazopyridin 155
 Imipramin 53, 87, 88, 100
 Imipramin (Tofranil) 8
 Imipramin-Generikum 88, 100
 Impromen 118, 132
 Insidon 138, 140, 144, 148
 Intuniv 176, 181
 Invega 118, 134
 Iproniazid 16
 Isoniazid 193
 Itraconazol 98, 131

J

Jarsin 88, 100
 Jatrosom 32, 88, 90, 96, 102
 Johanniskraut 13, 21, 28, 39, 53, 70, 91, 92, 97, 131, 180
 Johanniskraut (Jarsin) 88, 100
 Johanniskraut (Laif) 100

K

Kava-Kava 138
 Ketamin 90, 172
 Knoblauch 171

L

Laif 100
 Lamictal 113
 Lamotrigin 44, 49, 52, 53, 60, 72, 90, 104–106, 108, 111–113
 Lamotrigin (Lamictal) 113
 Lasea 138, 140, 148
 Lavendel 13
 Lavendelöl 138, 142, 144–146, 160
 Lavendelöl (Lasea) 140, 148
 L-Dopa 131
 Lendormin 155, 163
 Leponex 51, 81, 118, 127, 132
 Levomepromazin 122, 128, 161
 Levomepromazin (Neurocili) 32, 81, 118, 133
 Levomethadon 185, 188, 192, 194

Levomethadon (L-Polamidon) 185, 189, 195
 Levonorgestrel (Pidana) 97
 Lezithin 169, 171
 Librium 8, 139, 140, 147
 Linezolid 97
 Lioran 138
 Liraglutid 53
 Lisdexamfetamin 176, 178, 180
 Lisdexamfetamin (Elvanse) 176, 181
 Lithium 8, 28, 31, 33, 37, 44, 49–53, 57, 60, 66, 71, 72, 90, 93, 104–107, 109, 110, 112
 Lithium (Quilonum) 113
 L-Methadon 189, 195
 Lofepramin 87
 Loperamid 187
 Lorazepam 80, 81, 127, 138
 Lorazepam (Tavor) 38, 139, 140, 148
 Lorazepam (Tavor Expedet) 144
 Lormetazepam 81, 157
 Lormetazepam (Noctamid) 155, 165
 Loxapin 117
 Loxapin (Adasuve) 118, 125, 133
 L-Polamidon 185, 189, 195
 L-Tryptophan 96, 97, 153
 Ludiomil 32, 88, 100
 Lyrica 140, 149

M

Megaphen 8
 Maprotilin 53, 87
 Maprotilin (Ludiomil) 32, 88, 100
 Marcumar 163
 Mareen 99
 Meclofenaminsäure 194
 Medazepam (Rudotel) 139, 140, 148
 Medikinet retard 177, 178
 Medroxyprogesteronacetat 194
 Melatonin 17, 152, 153, 157, 161–163, 194
 Melatonin (Circadin) 152, 155, 165
 Melisse 154, 158, 160
 Melleril 81, 136
 Melneurin 134, 148
 Melperon 80, 81, 125, 152, 153, 155, 161
 Melperon (Eunerpan) 32, 118
 Melperon (Melneurin) 134, 148
 Memantin 17, 80, 168–172
 Memantin (Axura) 169, 171, 173
 Memantin (Ebixa) 169, 171, 173
 Meprobamat 138
 Meresa 102
 Metamizol 112, 131

Methaddict 185, 195
 Methadon 97, 185, 188, 189, 192–194
 Methadon (Methaddict) 185, 195
 Methoxypsoralen 163
 Methylphenidat 50, 60, 75, 176–180
 Methylphenidat (Concerta) 177, 178
 Methylphenidat (Equasym) 178
 Methylphenidat (Medikinet retard) 177, 178
 Methylphenidat (Ritalin) 176–178, 181
 Metronidazol 193
 Mianserin 43, 87, 88, 90, 100, 131
 Midazolam (Dormicum) 155, 165
 Milnacipran 87, 95, 98
 Milnacipran (Milnaneurax) 32, 88, 90, 100
 Milnaneurax 32, 88, 90, 100
 Mirtazapin 49, 52, 53, 56, 57, 64, 80, 81, 86, 87, 92, 95, 97, 98, 153, 161
 Mirtazapin (Remergil) 32, 51, 88, 90, 101
 Moclobemid 52, 53, 87, 95, 97
 Moclobemid (Aurorix) 32, 51, 88, 90, 101
 Modafinil 176–180
 Modafinil (Vigil) 176, 181
 Mogadan 155, 165
 Morphium 12, 21

N

Nalmefen 62, 186, 192, 194
 Nalmefen (Selincro) 185, 187, 195
 Naloxon 184, 193, 194
 Naloxon (Suboxone) 189
 Naltrexon 184, 186–188, 192, 194
 Naltrexon (Adepend) 185
 Naltrexon (Nemexin) 185, 196
 Natriumoxybat 177, 178
 Natriumoxybat (Xyrem) 178, 182
 Nemexin 185, 196
 Neostigmin 172
 Neurocil 32, 81, 118, 133, 161
 Nicergolin 168
 Nicotinell 185, 196
 Nikotin 186, 190, 191, 194
 Nikotin (Nicotinell) 185, 196
 Nimodipin 168
 Nitrazepam 157
 Nitrazepam (Mogadan) 155, 165
 Noctamid 152, 155, 165
 Nortriilen 88, 101
 Nortriptylin 52, 56, 72, 87
 Nortriptylin (Nortriilen) 88, 101

O

Olanzapin 8, 29, 39, 44, 49, 52, 53, 56, 57, 66, 72, 81, 105, 117, 119, 120, 122, 125, 128, 129, 131, 194
 Olanzapin (Zypadhera) 134
 Olanzapin (Zyprexa) 51, 118, 134
 Omeprazol 187, 194
 Opipramol 142, 145, 146
 Opipramol (Insidon) 138, 140, 144, 148
 Orap 118, 134
 Orfirlil 113
 Orlistat 12, 53
 Oxazepam 80, 81
 Oxazepam (Adumbran) 139, 140, 149, 165
 Oxazepam (Praxiten forte) 155

P

Paliperidon 117, 125, 127, 129
 Paliperidon (Invega) 118, 134
 Paliperidon (Trevicta) 134
 Paliperidon (Xeplion) 134
 Paracefan 185, 195
 Paraldehyd 8
 Paroxetin 8, 50, 52, 71, 72, 87, 95, 98, 144, 146, 180
 Paroxetin (Seroxat) 32, 88, 101
 Passionsblume 138, 154, 158
 Pentazocin 194
 Perazin 118, 122, 128, 134, 149
 Perphenazin 118, 134
 Pethidin 97, 98
 Phenobarbital 194
 Phenprocoumon (Marcumar) 163
 Phenylpropanolamin 177
 Phenytoin 180, 193
 Phosphatidylcholin (Lezithin) 169
 Pidana 97
 Pimozid 44, 130, 131
 Pimozid (Orap) 118, 134
 Pipamperon 72, 80, 81, 161
 Pipamperon (Dipiperon) 32, 118, 134, 149, 155
 Piracetam 168
 Pirenzepin (Gastrozepin) 81
 Pramipexol 56
 Praxiten forte 155
 Prazepam 139
 Prazepam (Demetrin) 139, 140, 149
 Pregabalin 80, 138, 142, 144–146
 Pregabalin (Lyrica) 140, 149
 Procain 171

Promethazin (Atosil) 32, 76, 81, 118, 135, 149, 155

Propranolol 95, 109, 127

Propranolol (Dociton) 149

Prothipendyl (Dominal) 118, 135, 149

Pyrazolopyrimidin 155

Pyridostigmin 172

Q

Quetiapin 49, 52, 53, 64, 66, 72, 90, 105, 117, 119, 120, 124, 125, 127–129, 131

Quetiapin (Seroquel) 31, 32, 51, 118, 135

Quetiapin retard 31

Quilonum 113

R

Rasagilin 97

Reagila 119

Reboxetin 53, 56, 95

Reboxetin (Edronax) 90, 101

Reboxetin (Solvex) 51, 88, 101

Remergil 32, 51, 88, 90, 101

Remestan 152, 155, 165

Reminyl 169, 171, 172

Reserpin 16

Rifampicin 194

Risperdal 32, 51, 118, 135

Risperdal Consta 65, 135

Risperidon 8, 49, 52, 53, 56, 65, 66, 72, 80, 81, 105, 117, 119, 120, 124, 125, 127, 129, 134, 187

Risperidon (Risperdal) 32, 51, 118, 135

Ritalin 176–178, 181

Rivastigmin 80, 168, 169

Rivastigmin (Exelon) 169, 171, 173

RizatRIPTAN 97

Rohypnol 155, 164

Rudotel 139, 140, 148

S

Saroten 32, 81, 88, 90, 99

Scopoderm 81

Scopolamin (Scopoderm) 81

Selegilin 97

Selincro 185, 187, 195

Serdolect 118, 135

Seroquel 135

Seroquel Prolong 31, 32, 51, 118

Seroxat 32, 88, 101

Sertindol 44, 65, 72, 98, 117, 120, 125, 128, 130, 131

Sertindol (Serdolect) 118, 135

Sertraline 49, 50, 52, 53, 56, 57, 71, 72, 80, 86, 87, 95, 97, 98

Sertraline (Zoloft) 88, 90, 101

Sildenafil 12

Silexan 138

Solian 32, 51, 118, 131

Solvex 51, 88, 101

Sormodren 81

Stangyl 32, 88, 102, 155

Stilnox 152, 155, 166

Strattera 176, 181

Suboxone 189

Subutex 185, 194

Sulpirid 72, 117

Sulpirid (Dogmatil) 102, 118, 135

Sulpirid (Meresa) 102

Sumatriptan 97

Sycrest 118, 132

Syneudon 99

T

Tafil 139, 140, 147

Tasimelteon 154

Tavegil 81

Tavor 38, 139, 140, 148

Tavor Expidet 30, 144

Tebonin 169, 173

Tegretal 113

Temazepam 157

Temazepam (Remestan) 155, 165

Tetrazepam 139

Theophyllin 158

Thioridazin 44, 98, 122, 130, 131

Thioridazin (Melleril) 81, 136

Thyroxin 109

Tianeptin 71, 87, 95

Tianeptin (Tianeurax) 88, 102

Tianeurax 88, 102

Tiaprid 187

Tiaprid (Tiapridex) 127

Tiapridex 127, 187

Timonil 113

Tofranil 8

Topiramat 52

Tramadol 39, 97, 98

Tranxilium 139, 140, 148

Tranlycypromin 39, 52, 71, 81, 87, 97

Tranlycypromin (Jatrosom) 32, 88, 90, 96, 102

Trazodon 51, 80, 81, 87, 88, 90, 95, 102, 153, 155, 161

Trevicta 29, 134

Trevilor 32, 43, 49, 90, 102

Trevilor ret. 88

Triazolam 152, 157, 160

Triazolam (Halcion) 155, 165

Trichlorethanol 163

Trihexyphenidyl (Artane) 81

Trimipramin 71, 87, 153, 161

Trimipramin (Herphonal) 102

Trimipramin (Stangyl) 32, 88, 102, 155

Truxal 32, 81, 161

U

Ulipristol (Ellaone) 97

V

Valdoxan 32, 51, 88, 90, 97

Valeriana officinalis 154

Valiquid 144

Valium 8

Valproat 60, 71, 72, 104, 106, 109

Valproinsäure 45, 52, 53, 57, 104, 105, 111, 113

Valproinsäure (Ergenyl) 113

Valproinsäure (Orfirl) 113

Valsartan 112

Vareniclin 12, 186, 190, 193, 194

Vareniclin (Champix) 185, 191, 196

Venlafaxin 52, 53, 56, 57, 71, 80, 86, 87, 95, 97, 98, 144

Venlafaxin (Trevilor) 32, 43, 49, 90, 102

Venlafaxin retard 31

Venlafaxin retard (Trevilor ret.) 88

Vigil 176, 181

Vomex A 81

W

Warfarin 180

X

Xeplion 134

Ximovan 152, 155, 166

Xyrem 178, 182

Z

Zaleplon [152, 153, 156, 157, 160, 162](#)
Zeldox [31, 51, 118, 136](#)
Ziprasidon [39, 44, 52, 53, 56, 65, 66, 98, 105, 117, 120, 125, 128–131](#)
Ziprasidon (Zeldox) [31, 51, 118, 136](#)

Zoloft [88, 90, 101](#)
Zolpidem [50, 80, 81, 152, 153, 156, 157, 160, 162](#)
Zolpidem (Stilnox) [155, 166](#)
Zopiclon [50, 152, 153, 156, 157, 160, 162, 164](#)
Zopiclon (Ximovan) [155, 166](#)
Zuclopentixol [122](#)
Zuclopentixol (Ciatyl Acuphase) [136](#)
Zuclopentixol (Ciatyl Depot) [136](#)
Zuclopentixol (Ciatyl-Z) [118, 136](#)
Zyban [99, 185, 191, 195](#)
Zypadhera [134](#)
Zyprexa [51, 118, 134](#)
Zyprexa Velotab [30](#)

Stichwortverzeichnis

A

- Abhängigkeit 60
 - Konsumreduktion 62
- Abhängigkeitsentwicklung 62
- Abhängigkeitsrisiko 61
- Absetzen 66
 - Antidepressiva 66
 - Lithium 66
 - Neuroleptika 66
- Abstinenz 184
- Acetylcholin 16–17
- Acetylcholinesterasehemmer 17, 169
- ADHS 74
 - Behandlung 177
- Alkohol 51
- Alkoholentwöhnung 187
- Alkoholkonsumreduktion 184
- Alterspatient 78
 - Darreichungsformen 80
 - Dosierung 80
 - Grundregeln 81
- Altersveränderung 79
- Alzheimer-Krankheit 170
- Angst 139
- Antabus 187
- Anti-Craving-Mittel 62, 184
- Antibabypille
 - Wirkungsabschwächung 70, 97
- Antidementiva 17
 - Dosierung 171
 - Einteilung 168
 - Gegenanzeichen 171
 - Nebenwirkungen 171
 - Übersicht 169
 - Wechselwirkungen 172
- Antidepressiva
 - Absetzen 66
 - Auswahl 92
 - Dosierung 92
 - Einteilung 85
 - Einzelpräparate 97
 - Gegenanzeichen 96
 - Kontrolluntersuchungen 43
 - Nebenwirkungen 94
 - teratogenes Risiko 71
 - Wechselwirkungen 98
 - Wirkung 89
 - Wirkungslatenz 92
- Antiepilektika 108
 - Kontraindikationen 111

- Antihistaminika 160
- Antikoagulantientherapie 163
- Antipsychotika
 - atypische 118
 - der 2. Generation (SGA) 104
 - Einteilung 117–118
 - Indikationen 121
 - Kontrolluntersuchungen 42
 - typische 118
 - Wirkung 120
- Appetitzügler 176–178
 - Nebenwirkungen 180
- Arzneikassette 28
- Arzneimittel, meistverordnete 5
- Arzt-Patient-Beziehung 22
- Ausgaben Gesundheit 5

B

- Baldrian 154, 158, 162
- Bauchumfang 57
- Begleittherapie 22
- Beipackzettel 21, 36
- Benzodiazepin-Tranquillizer
 - Einteilung 139
 - Entzugserscheinungen 145
 - Gefahren 142
 - Halbwertszeit 139
 - Nebenwirkungen 145
 - Wirkung 142
- Benzodiazepine
 - Anwendungsgebiete 142
 - Gegenanzeichen 145
 - Grundregeln 160
 - in der Schwangerschaft 72
 - Leitsätze 143
 - Missbrauch 143
 - Nebenwirkungen 144
 - Wirkmechanismus 141
- Betarezeptorenblocker 142
- Bluthochdruck 129
- Blutspiegelbestimmung 31
- Botenstoff 16

C

- Carbamazepin 104
 - in der Schwangerschaft 72
 - Nebenwirkungen 111
 - Wechselwirkungen 112
- Clozapin

- Blutbildkontrollen 43
- Craving 188
 - Anti-Craving-Mittel 184
 - Kohlehydrat-Craving 52
- Crystal Meth 62

D

- Darreichungsform 29
- Demenz 17, 168
- Depotform 30
- Depotgabe 30
- Depotpräparate 124
- Depotspritze 30
- Depression 16
 - Akutbehandlung 93
 - Begleitmedikation 93
 - Therapieresistenz 94
- Depression, bipolare 92
- Depressionsbehandlung 90
- Diabetes mellitus 56
- Diäteinschränkung 52
- Digitalis 21
- Dopamin 16–17, 119
- Dopaminrezeptor 119
- Dosierung 31
- Dosis 31
- Drogen, synthetische 186
- Drogenentzug 188
- Drogenpsychose 17

E

- Einnahmedauer 32
- Einnahmezeitpunkt 31
- Einnahmezuverlässigkeit (Compliance) 25
- Entwöhnung
 - Alkohol 187
 - Drogen 188
 - Raucher 190
- Entwöhnungstherapie 189
- Entzugs- und Entwöhnungsmittel 193, 194
- Entzugssyndrom
 - Alkohol 186
 - Drogen 188
 - Nikotin 190
- EPMS (extrapyramidalmotorische Symptome) 117, 125
- Ernährung 51, 53

Stichwortverzeichnis

Ernährungsberatung 57
extrapyramidalmotorisches Symptom (EPMS) 117, 125

F

Fahrtauglichkeit 48
– Hypnotika 49
– Psychostimulanzien 50
– Tranquillizer 49
Fehlbildung bei Neugeborenen 70
Floppy-infant-Syndrom 71–72
Flüssigkeitsaufnahme, verringerte – im Alter 79
Frühdyskinesien 126

G

GABA (Gamma-Aminobuttersäure) 16–17
Galaktorrhö 129
Gamma-Aminobuttersäure (GABA) 16–17
Gegenanzeige 37
Gehirnstoffwechsel 17
Generika 28
Generikumpräparat 29
Genussmittel 51
Gesamtbehandlungsplan 22
Geschichte 6
Geschlechtstrieb 129
Gewicht 52
Gewichtszunahme 53, 129
Gewöhnungsrisiko 61
Ginkgo biloba 21, 168, 170
Glukosetoleranz 129
Glutamat 17
Glutamatmodulatoren 169
Gynäkomastie 129

H

Halbwertszeit 31
Hang-over 160
Hypnotika
– Einteilung 152
– Gegenanzeigen 161
– Gruppen 156
– Hauptgruppen 158
– Nebenwirkungen 161
– Toleranzentwicklung 157
– Wechselwirkungen 146

– Wirkung 155

I

Interaktion 38
Intoxikation
– Benzodiazepine 37
– Lithium 37

J

Jetlag 153
Johanniskraut 21, 97, 180

K

Kontrolluntersuchung
– bei Antidepressivatherapie 43
– bei Antipsychotikatherapie 42
koronare Herzerkrankung 56
Krankheitseinsicht 122

L

Lamotrigin 104
– in der Schwangerschaft 72
– Nebenwirkungen 111
– Wechselwirkungen 112
Lebensführung 53
Lebensqualität 48, 54, 126
Lithium 104, 106
– Dosierung 107
– in der Schwangerschaft 72
– Kontraindikationen 111
– Kontrollen 107
– Nebenwirkungen 110
– Überdosierung 110
– Vergiftung 110
– Wechselwirkungen 112
– Wirkmechanismus 105
Lithiumpass 107
LSD 17

M

manisch-depressive Krankheit 92
Medikamentenkombination 64
– gefährliche 65
Medikamentenverordnungsplan 28
Mehrgefachmedikation 64

Melatonin 153, 157, 161
Melatoninstoffwechsel 17
Merkblätter
– Patientenaufklärung 201

metabolisches Syndrom 56, 129

Methylphenidat
– Wirkung 177
Minussymptom 116
Missbrauch 60
mood stabilizer siehe
Stimmungsstabilisierer
Multimedikation 78

N

Narkolepsie 178
Nebenwirkung 36
– Antidepressiva 37
– Neuroleptika 36
Nervenzelle 16
Neuroleptika 36, 117
– Agranulozytose 127
– Blutbildungssystem 127
– Diabetes 129
– Dosierung 123
– Entdeckung 116
– Fettstoffwechselstörungen 129
– Gegenanzeigen 130
– Gewichtszunahme 129
– hochpotente 122
– Nebenwirkungen 142, 143
– niederpotente 122
– Rückblick 116
– teratogenes Risiko 71
– Wechselwirkungen 146
– Wirkmechanismus 120
neuroleptische Potenz 117
neuroleptische Schwelle 117
Neurotransmitter 16
Niedrigdosisabhängigkeit 61
Nikotin
– Abhängigkeit 190
– Entzugserscheinungen 190
– Suchtpotenzial 190
– Wirkung 186, 190
Nikotinersatzmittel 190
Nikotinpflaster 191
Nootropika 170
Noradrenalin 16

O

Opiatabhängigkeit 188

P

- Panik 139
- Parkinson-Erkrankung 56
- Parkinson-Syndrom 126
- Patientenaufklärung
 - Merkblätter 201
- Patienteninformation 26
- pflanzliche Sedativa 154, 158, 162
- Phytotherapeutika 138
- Phytotherapeutika Siehe pflanzliche Sedativa
- Pille danach
 - Wirkungsabschwächung 97
- Placebo 21, 36
- Polypharmazie 38
- Positivsymptom 116
- psychische Erkrankung
 - Häufigkeit 4
- psychische Störung
 - Jugendliche 74
 - Kinder 74
- Psychoedukation 26–27
- Psychopharmaka
 - Ablehnung 5
 - Alter 79
 - Fehlentwicklungen 8
 - Gefahren 20
 - Geschichte 7
 - Grenzen 20
 - Gruppeneinteilung 12
 - Hauptindikationen 21
 - Klassifikation 12
 - Stellenwert 20
 - Verordnungen 9
 - Vorurteile 5
- Psychopharmakon
 - Definition 12
- Psychose 20
- psychosoziale Therapie 22
- Psychostimulanzen 74
 - Einteilung 176
 - Gegenanzeigen 178
 - Nebenwirkungen 178
 - Wechselwirkungen 180
 - Wirkung 176
- Psychotherapie 22, 91, 143

R

- Rauchen 163
 - Folgekrankheiten 189
 - Häufigkeit 189
- Raucherentwöhnung 189–190
 - Verhaltenstherapie 190

S

- schizoaffektive Psychose 121
- schizophrene Psychose 17, 121
 - Begleittherapien 22
- Schizophrenie 121
 - Akutbehandlung 122
 - Dopaminhypothese 17
 - Gesamtbehandlungskonzept 124
- Schlaf, natürlicher 154
- Schlafhygiene 158
- Schlafmittel, ideales 156
- Schlafprofil 154
- Schlafqualität 154
- Schlafstörung
 - Antidepressiva 153
 - Behandlung 159
 - Clomethiazol 153
 - Melatonin 153
 - Neuroleptika 153
 - pflanzliche Sedativa 159
 - Ursachen 158–159
- Schlaganfall 56
- Schwangerschaft 70
 - geplante 71
 - ungeplante 71
- Sehvermögen 53
- Selbsttötungsgefährdung 92
- Serotonin 16
- sexuelle Funktionsstörung 50
- Spätdyskinesie 127
- Stillzeit 72
- Stimmungsstabilisierer 104
 - Einteilung 104
 - in der Schwangerschaft 72
 - Übersicht 106
 - Wirkung 106
- Sturzrisiko 79
- Substitutionsbehandlung 184, 188
- synthetische Drogen 186

T

- Tabakabhängigkeit 189
- Tag-Nacht-Rhythmus 153
- teratogenes Risiko
 - Neuroleptika 71
 - Valproat 72
- Therapieentscheidung 27
- Tourette-Syndrom 74
- Tranquillizer
 - Einteilung 138
 - Nebenwirkungen 142, 143
 - Rückblick 138

- Wechselwirkungen 146
- Trinkmengenreduzierung 186
- trizykische Antidepressiva
- Blutbildkontrollen 42

U

- Überdosierung 37
- Übergewicht 57
- Umstellung 65

V

- Valproat
 - in der Schwangerschaft 72
 - teratogenes Risiko 72
- Valproinsäure 104
 - Nebenwirkungen 111
 - Wechselwirkungen 113
- Vergiftung 37
- Verhaltenstherapie
 - in der Raucherentwöhnung 190
- Verhütungsmittel
 - Wechselwirkung 70
- Verordnungsplan 27

W

- Wechselwirkung 38
 - Antidementiva 172
 - Antidepressiva 96
 - Antipsychotika 131
 - Benzodiazepine 146
 - Entzugs- und Entwöhnungsmittel 193, 194
 - Hypnotika 162
 - Psychostimulanzen 180
 - Stimmungsstabilisierer 112, 113
 - Tranquillizer 146
 - Wirkungsbeginn 32

Z

- Z-Substanzen 152, 157
- Zappelphilipp 75
- Zwangsjacke 7