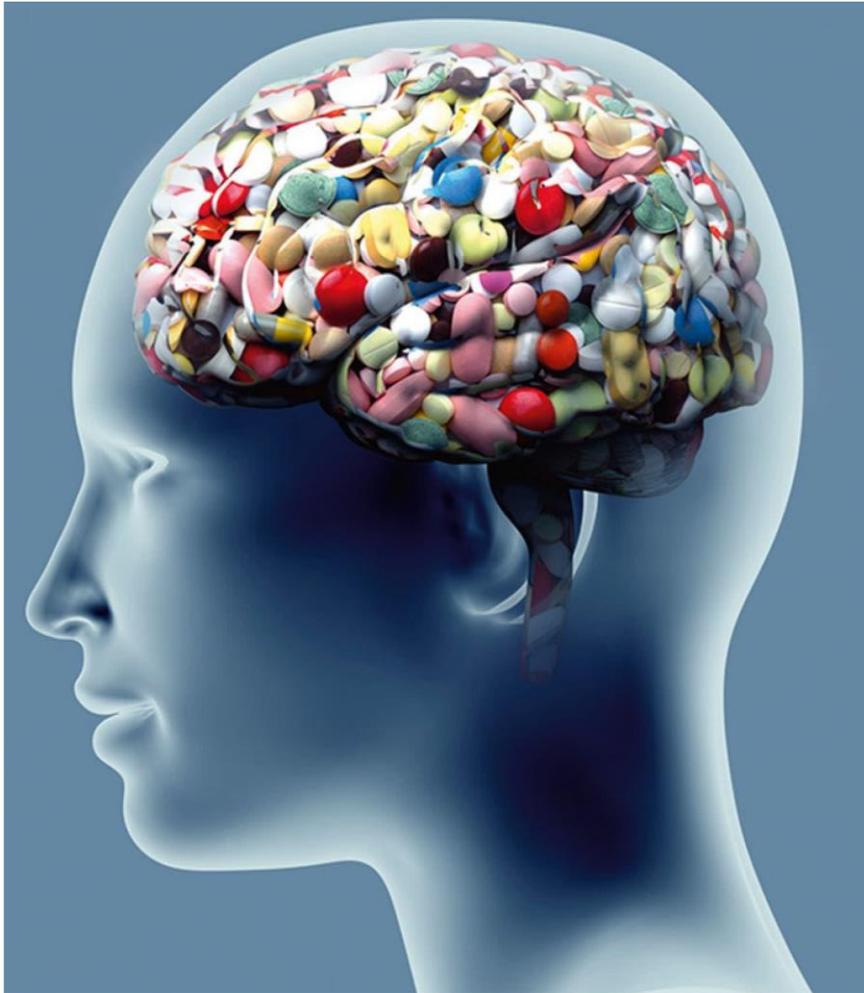


Psychopharmakotherapie

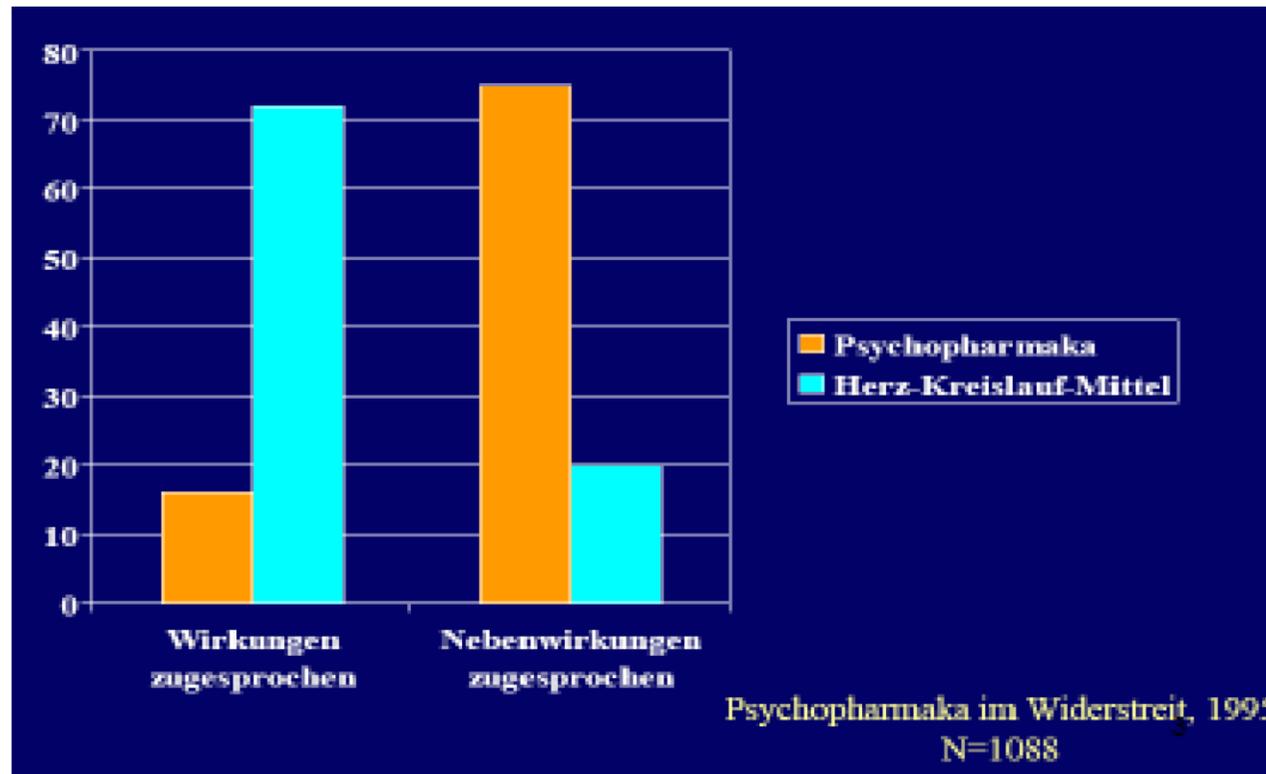


Zürich, den 27.01.2023
Dr. med. Rebecca Classen

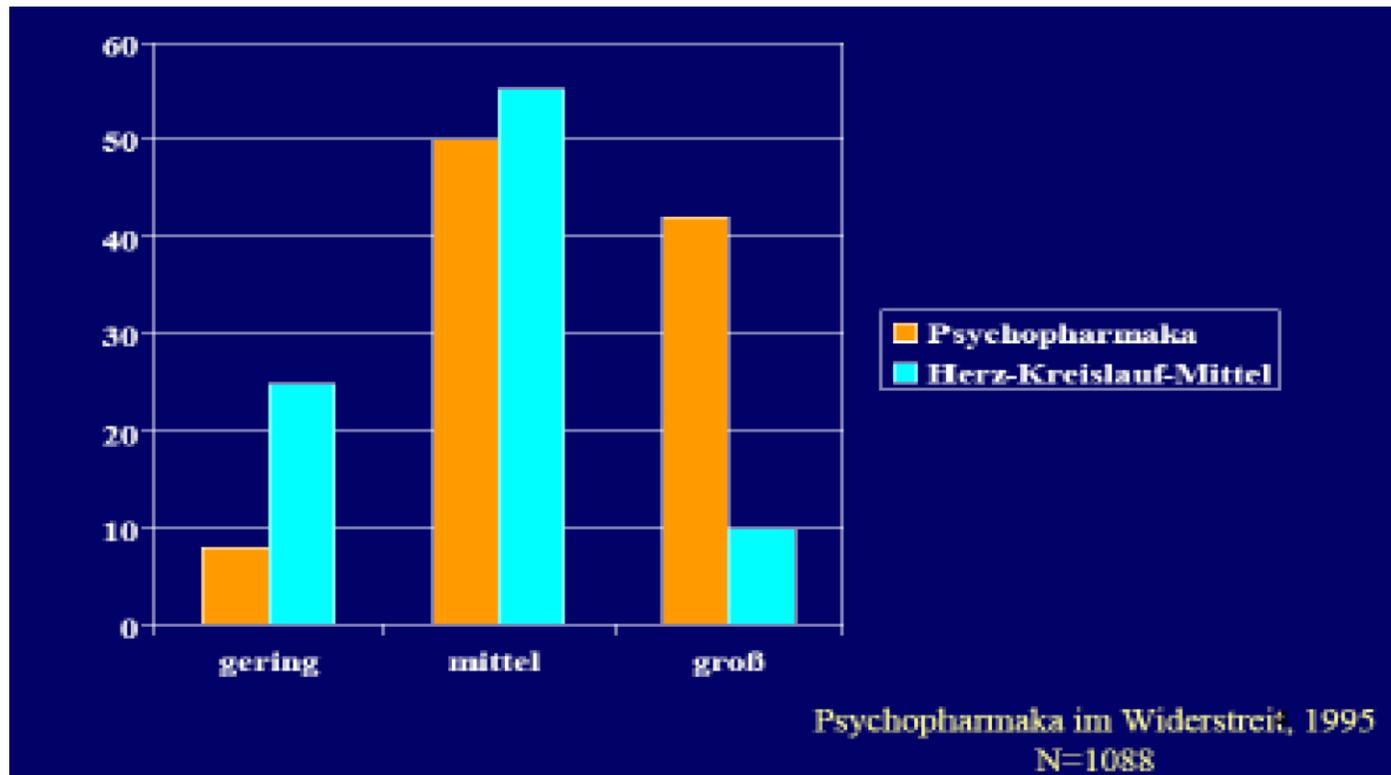
Inhalt

- Psychopharmaka im Widerstreit
- Neuroanatomische und –physiologische Grundlagen /
Rezeptortheorie
- Allgemeine Pharmakologie
- Einzelne Klassen und Substanzen
- Integrative Behandlung

Ansichten über Medikamente (Allgemeinbevölkerung)



Angst vor Kontrollverlust (Allgemeinbevölkerung)



Womit sollte man behandeln? (Allgemeinbevölkerung)

	Medikamente	Psychotherapie
Hoher Blutdruck	73	1
Zuckerkrankheit	88	1
Verfolgungswahn	8	76
Grundlose Traurigkeit	4	64

Psychopharmaka im Widerstreit, 1995
N=1088

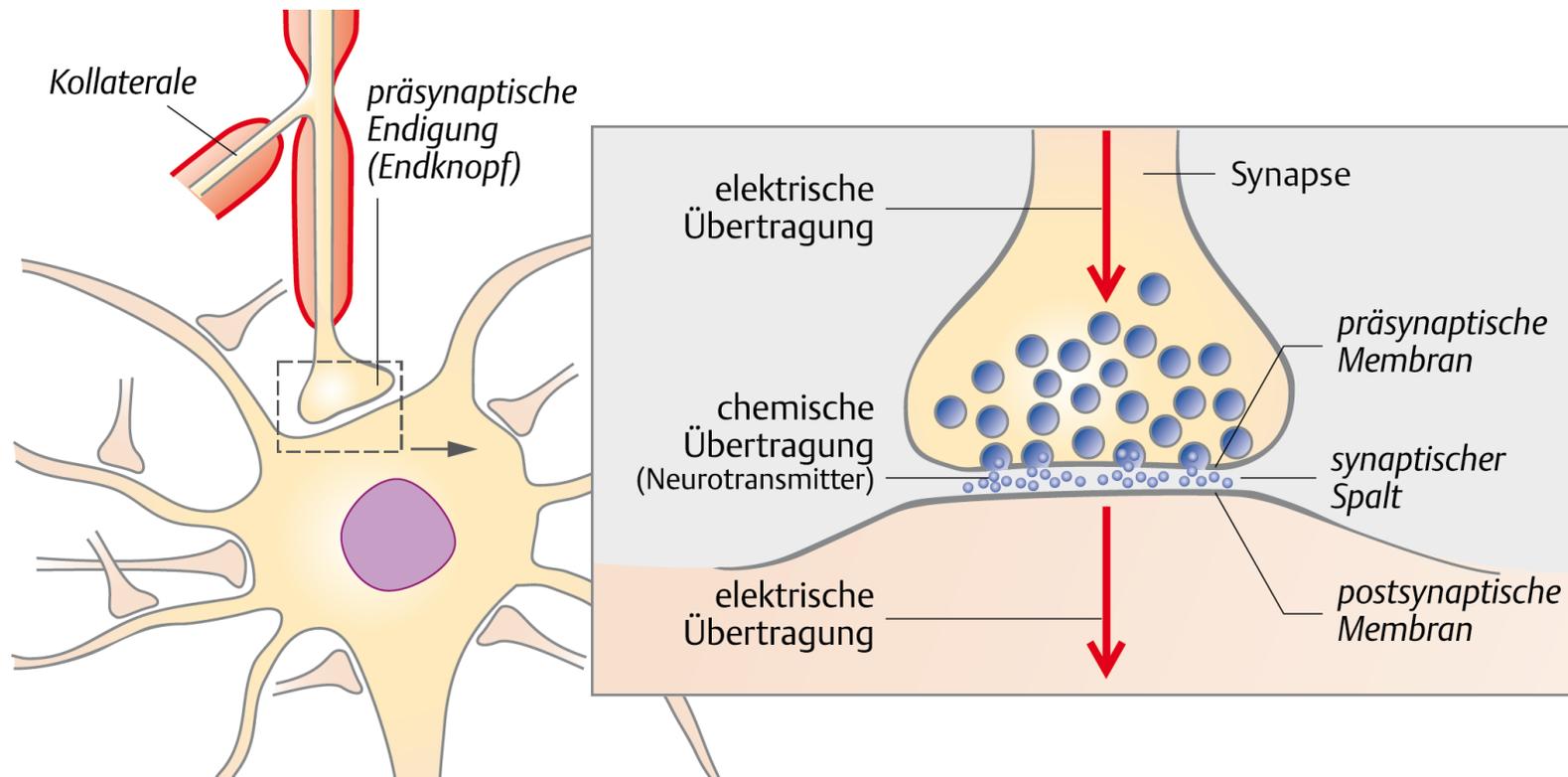
Psychopharmaka und Psychotherapie

- Synergistische Nutzung im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplanes
- Keine neg. Auswirkungen auf Veränderungsmotivation des Patienten
- Bei schwersten Störungen zum Teil initial notwendig, um eine Psychotherapie zu ermöglichen

Inhalt

- Psychopharmaka im Widerstreit
- **Neuroanatomische und –physiologische Grundlagen / Rezeptortheorie**
- Allgemeine Pharmakologie
- Einzelne Klassen und Substanzen
- Integrative Behandlung

Zentrale Neurotransmission der Angriffspunkt von Psychopharmaka



Kühnel, Taschenatlas der Histologie, Thieme, 2012

Neurotransmitter

- **Monoamine**

- Serotonin (5-HT)
- Adrenalin
- Dopamin
- Acetylcholin
- Histamin

- **Aminosäuren**

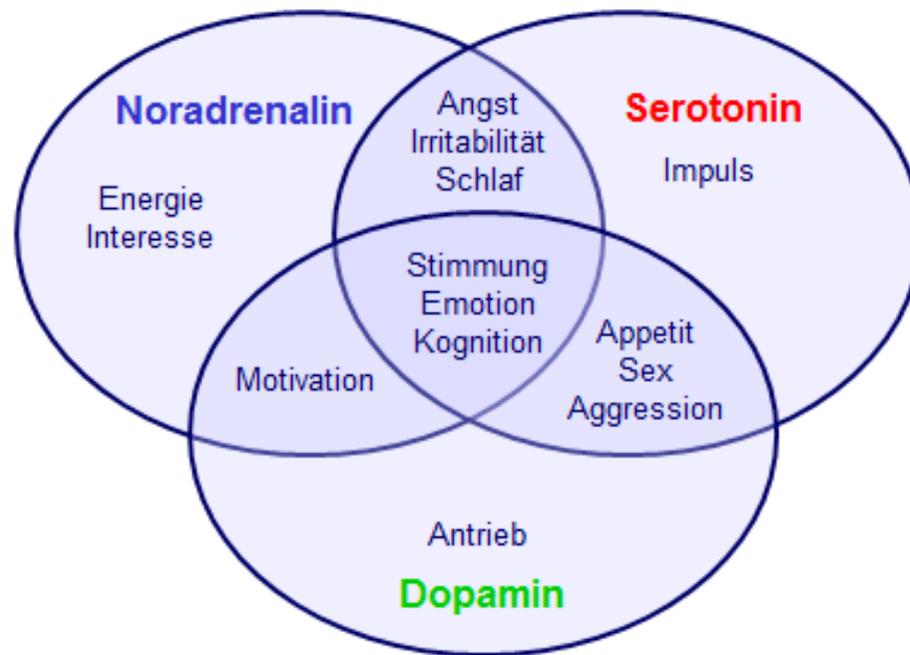
- GABA
- Glycin
- Glutamat
- Aspartat

- **Peptide**

- Opioide
- Neurokinin
- Neuropeptid K

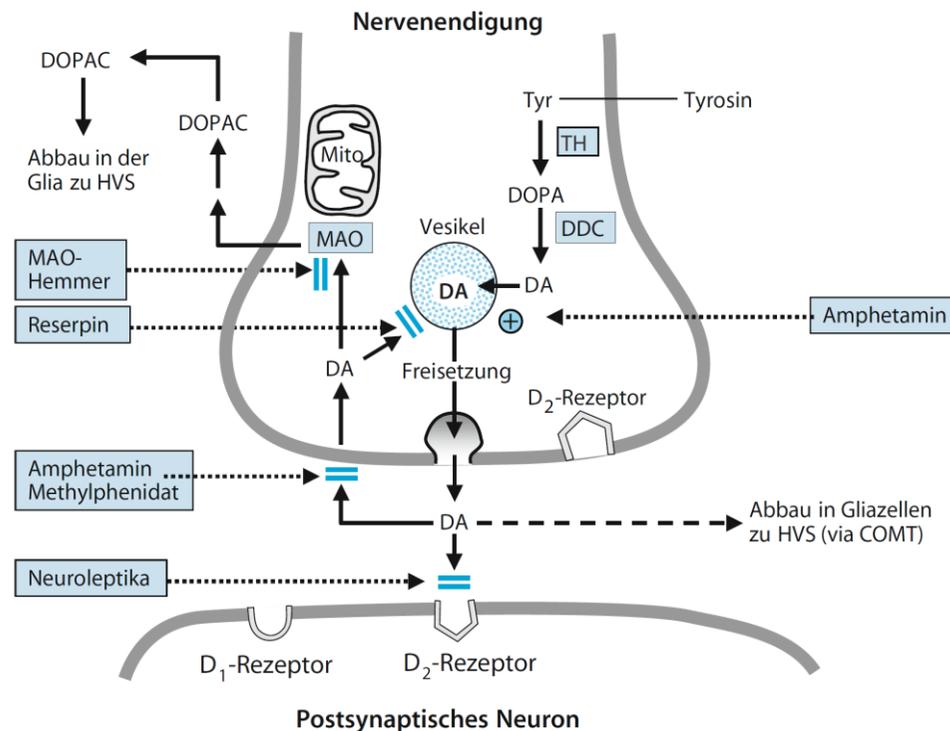
- **Neuromodulatoren**

Modulation von Stimmung und Verhalten durch Neurotransmitter



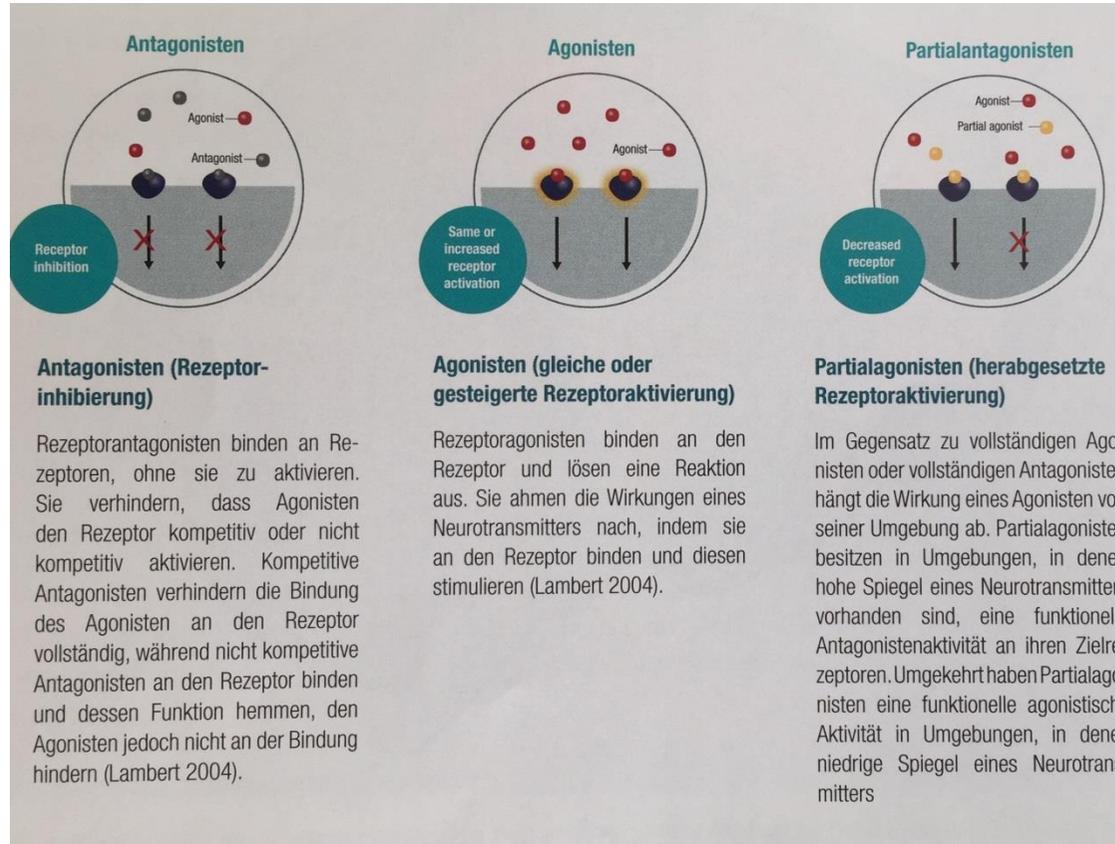
Healy D., McMonagle T., 1997

Pharmakologische Beeinflussung der Neurotransmission



Möller, Laux, Kapfhammer, 2011

Pharmakologische Wirkweise



Produktmonographie Reagila, 2018

-> Adaptive Veränderungen bei längerfristiger Anwendung

Inhalt

- Psychopharmaka im Widerstreit
- Neuroanatomische und –physiologische Grundlagen /
Rezeptortheorie
- **Allgemeine Pharmakologie**
- Einzelne Klassen und Substanzen
- Integrative Behandlung

Was ist ein Arzneimittel?

Ein Arzneimittel ist eine Substanz,
die Menschen / Tieren mit einer
bestimmten Dosis appliziert wird
zum Zwecke der Diagnostik (z.B. Kontrastmittel)
oder zum Heilungsversuch

Allgemeine Begriffe

- Pharmakodynamik
- Pharmakokinetik
 - Arzneimittelwechselwirkung

Pharmakokinetik

- **A**bsorption
- **D**istribution
- **M**etabolisation
- **E**limination

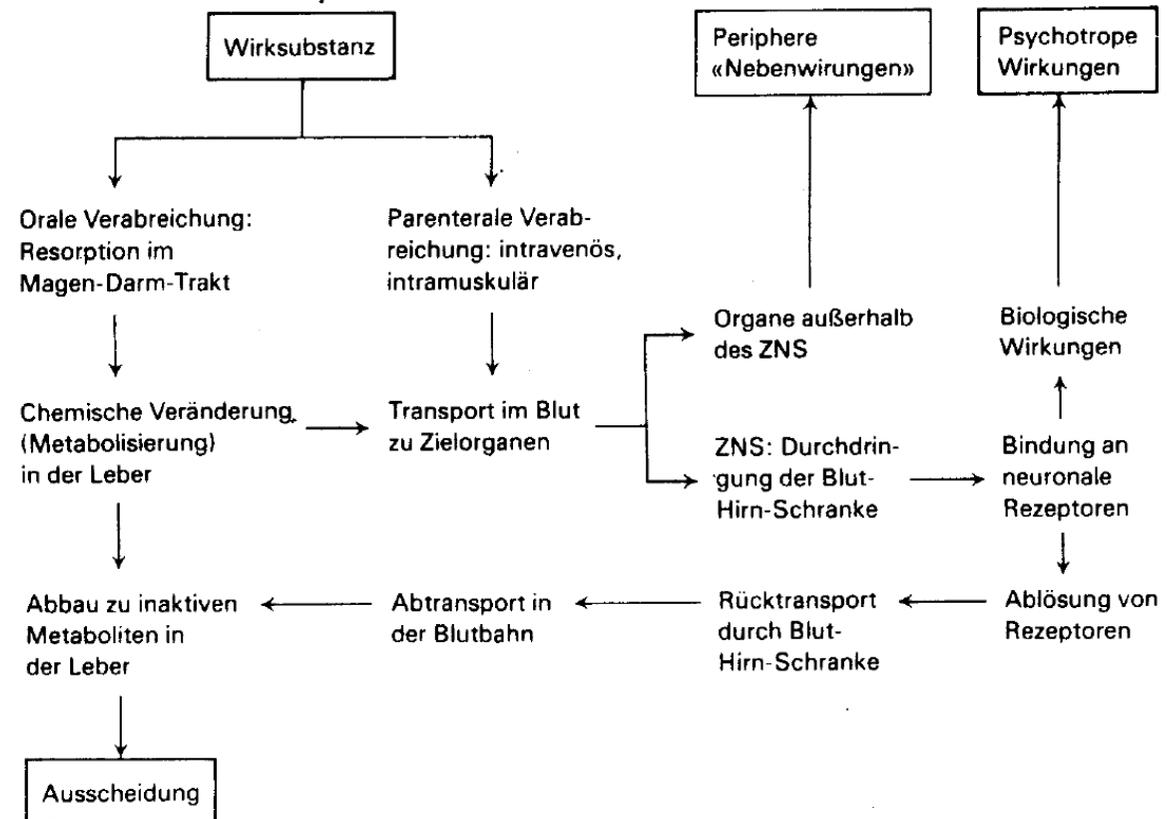
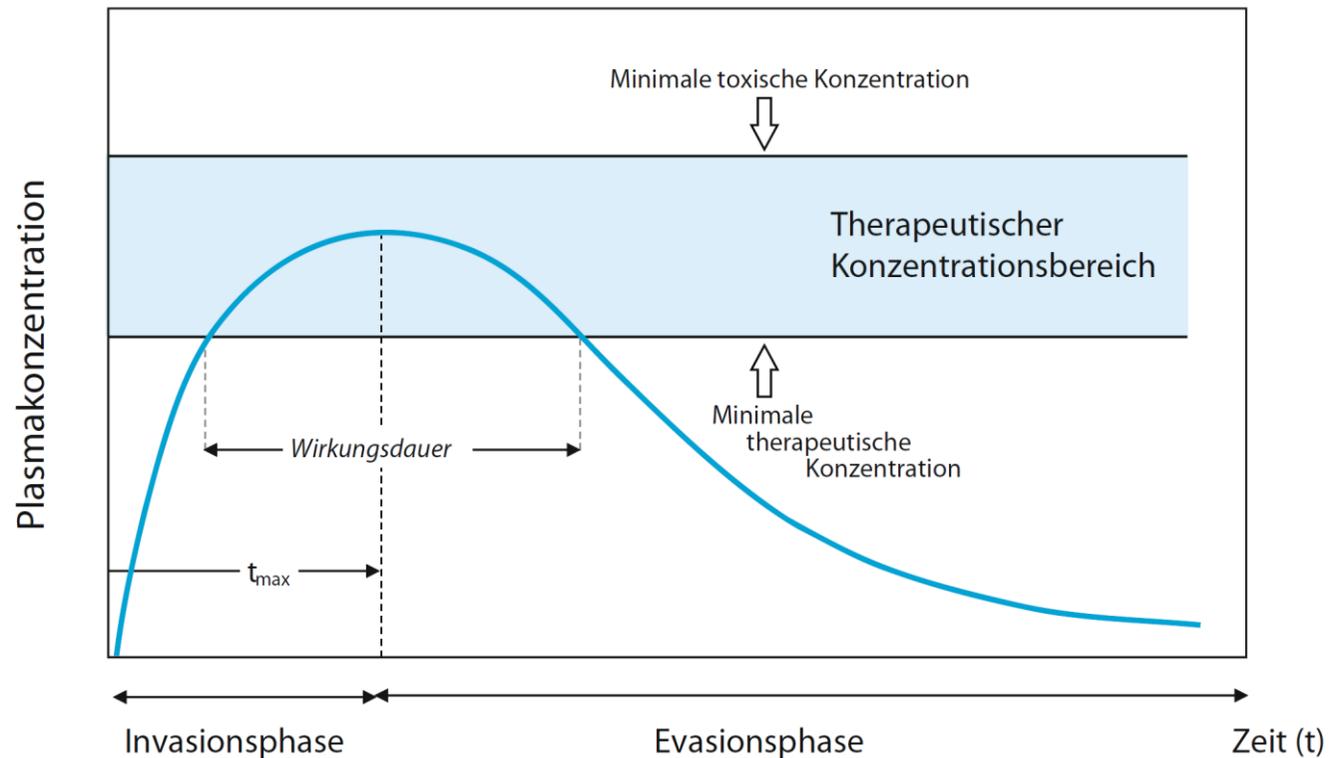


Abbildung 5.1: Aufenthalt und Wirkung eines Psychopharmakons im Organismus.

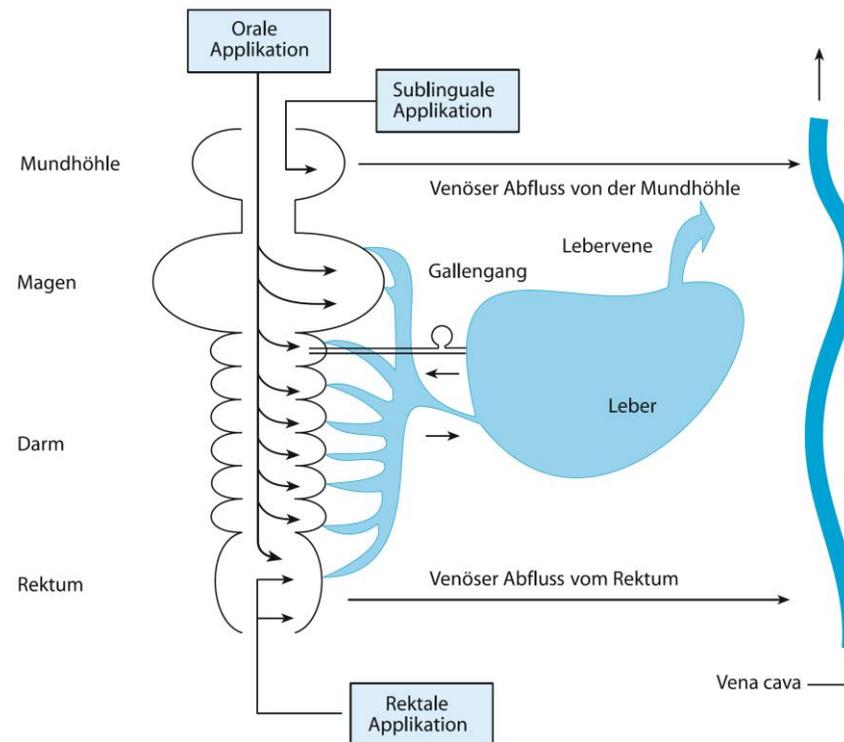
Plasmaspiegelverlauf nach oraler Applikation



Möller, Laux, Kapfhammer, 2011

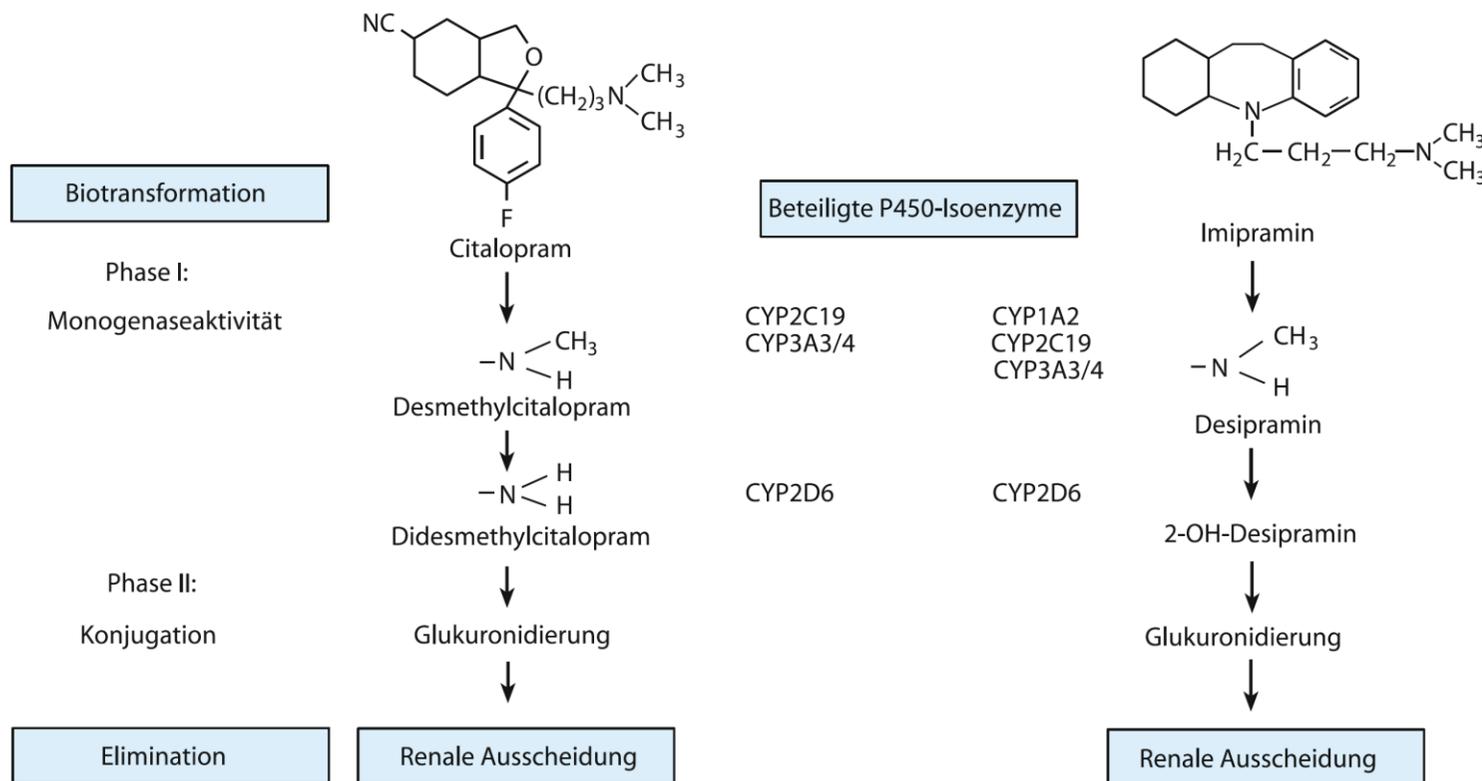
Metabolisation

- First-pass-Metabolismus



Möller, Laux, Kapfhammer, 2011

Metabolisation



Möller, Laux, Kapfhammer, 2011

Arzneimittel-Wechselwirkungen I

Enzym	Substrat	Inhibitor	Induktor
CYP1A2	Clozapin	Fluvoxamin	Carbamazepin
	Fluvoxamin		Nikotin
	Mirtazapin		
	Olanzapin		
CYP2C9	Amitriptylin		Carbamazepin
	Perazin		
	Sertralin		
CYP2C19	Amitriptylin		Topiramat
	Citalopram		
	Clomipramin		
	Diazepam		
	Doxepin		
	Fluoxetin		
	Imipramin		
	Moclobemid		
	Sertralin		

In Anlehnung an Riederer, Laux, 2010

Arzneimittel-Wechselwirkungen II

Enzym	Substrat	Inhibitor	Induktor
CYP2D6	Amitriptylin	Bupropion	
	Aripiprazol	Fluoxetin	
	Brexiprazol	Levomepromazin	
	Fluoxetin	Melperon	
	Fluvoxamin	Moclobemid	
	Haloperidol	Paroxetin	
	Imipramin	Thioridazin	
	Levomepromazin		
	Methadon		
	Mirtazapin		
	Paroxetin		
	Risperidon		
	Sertralin		
	Venlafaxin		
	Zuclopenthixol		

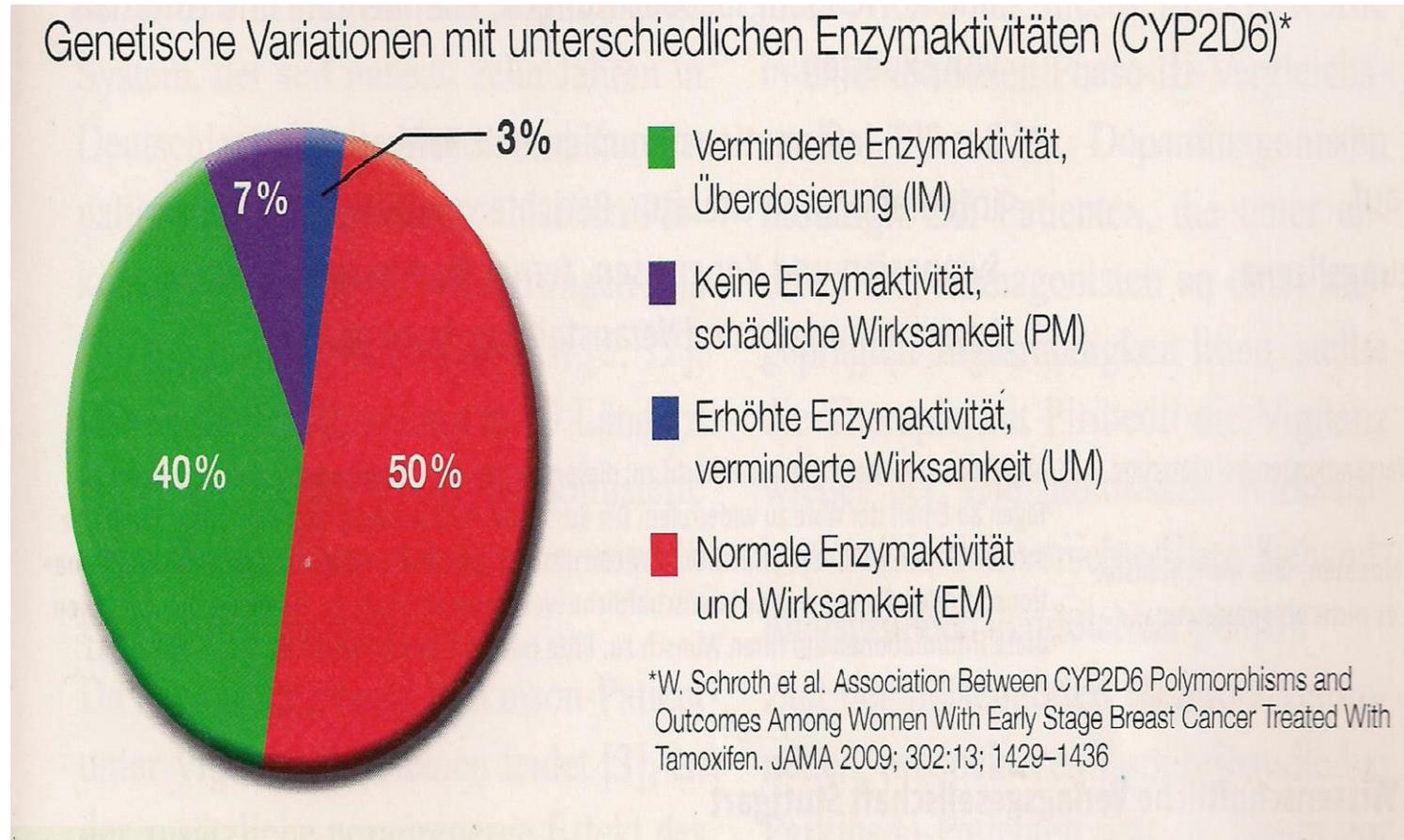
In Anlehnung an Riederer, Laux, 2010

Arzneimittel-Wechselwirkungen III

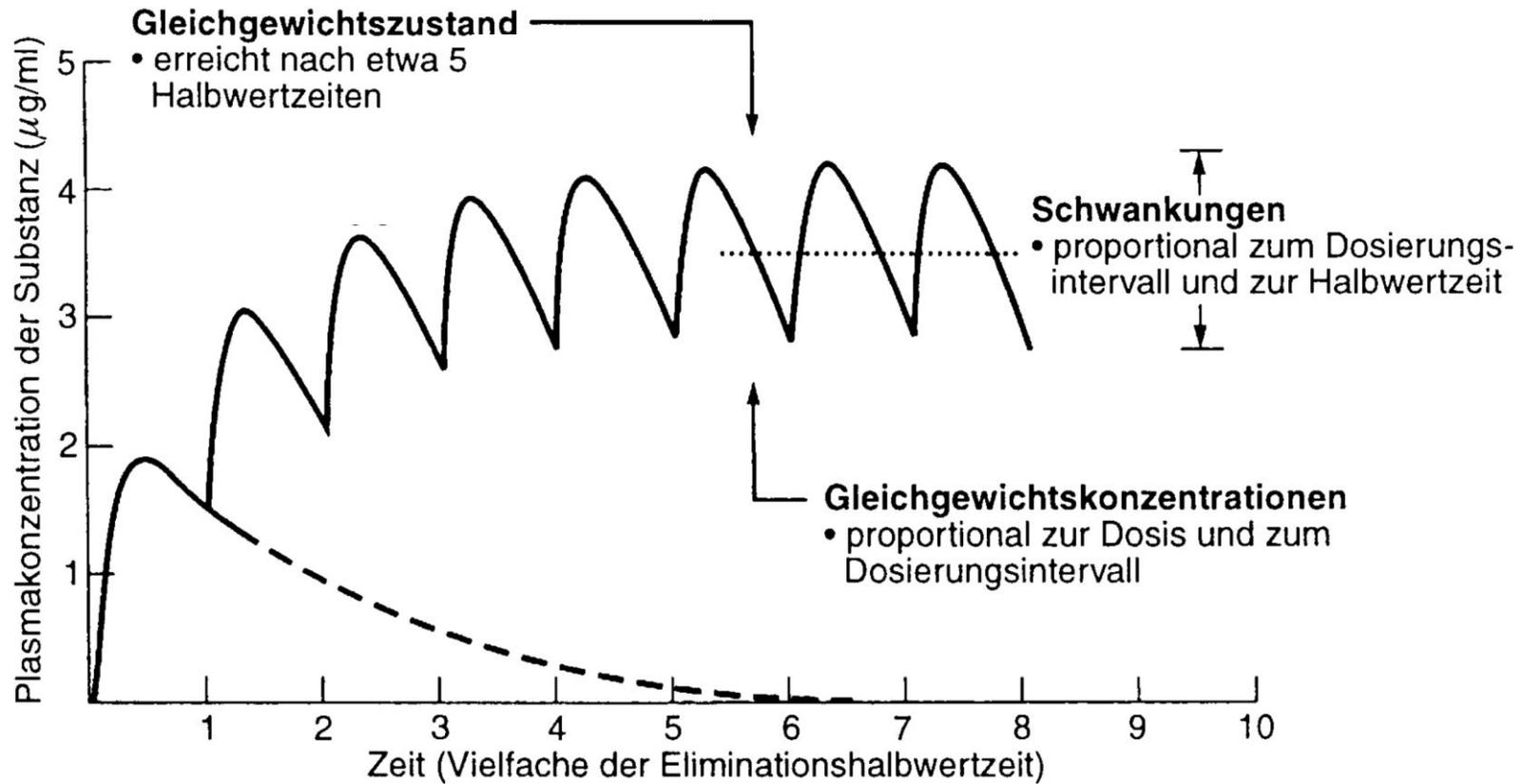
Enzym	Substrat	Inhibitor	Induktor
CYP3A4	Amitriptylin	Fluoxetin	Carbamazepin
	Aripiprazol	Grapefruitsaft	Johanniskraut
	Brexiprazol		
	Carbamazepin		
	Cariprazin		
	Clomipramin		
	Clonazepam		
	Clozapin		
	Diazepam		
	Flunitrazepam		
	Fluoxetin		
	Haloperidol		
	Imipramin		
	Methadon		
	Mirtazapin		
	Reboxetin		
	Sertralin		
	Trazodon		
Venlafaxin			
Zopiclon			

In Anlehnung an Riederer, Laux, 2010

Variation der Aktivität von CYP 450



Halbwertszeit



Therapeutisches Drug Monitoring

WANN ?

WOZU ?

Therapeutisches Drug Monitoring

- Nach frühestens 5 HWZ, also im steady state
 - Vermeidung von Intoxikationen
 - Vd.a. Nichteinnahme
 - Ungenügendes Ansprechen
 - Ausgeprägte unerwünschte Wirkungen
 - Vd.a. Arzneimittelinteraktionen
 - Kombinationsbehandlung mit Pharmakon mit bekanntem Interaktionspotential
 - Rezidiv unter Erhaltungsdosis, ...

Inhalt

- Psychopharmaka im Widerstreit
- Neuroanatomische und –physiologische Grundlagen / Rezeptortheorie
- Allgemeine Pharmakologie
- **Einzelne Klassen und Substanzen**
- Integrative Behandlung

Klassifikation von Psychopharmaka

Wirkstoffgruppen	Präparate (Beispiele)	Synonyme
<i>Psychopharmakagruppen</i>		
Neuroleptika	Haloperidol Olanzapin	Antipsychotika Major Tranquilizer
Tranquillanzien	Diazepam Lorazepam	Minor Tranquilizer Ataraktika
Antidepressiva	Amitriptylin Mirtazapin Citalopram	Thymoleptika
	Tranlycypromin	Thymeretika (speziell für MAO-Hemmer)
Psycho- stimulanzien	Amphetamin Methylphenidat	Psychoanaleptika Psychotonika
Antidementiva	Piracetam Donepezil	Nootropika Cognition Enhancers

Möller, Laux, Kapfhammer, 2011

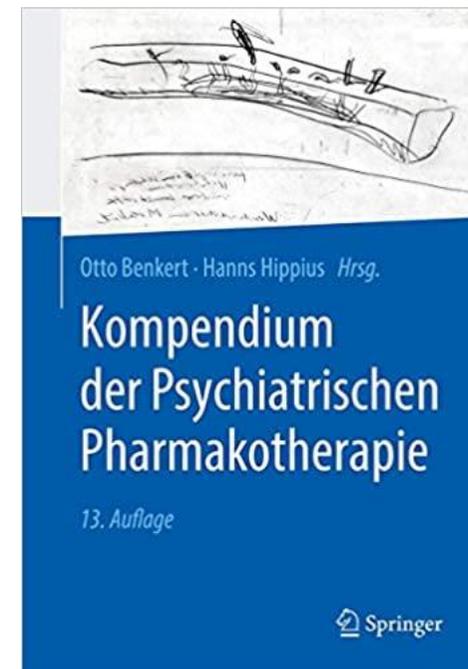
Klassifikation von anderen zentral wirksamen Pharmaka

<i>Psychotrope Nichtpsychopharmakagruppen</i>		
Halluzinogene	LSD	Psychodysleptika
<i>Andere zentral angreifende Pharmakagruppen</i>		
Hypnotika	z. B. Benzodiazepine Barbiturate	Schlafmittel
Analgetika	Morphin	Opioide (Opiate)
Antikonvulsiva	Carbamazepin Valproat	Antiepileptika Phasenprophylaktika bei affektiven Psychosen
Anti-Parkinson-Substanzen	L-Dopa	-
	Biperiden	Zentrale Anticholinergika
Anti-Craving-Substanzen	Acamprosat Naltrexon	Antidipsotropika

Möller, Laux, Kapfhammer, 2011

Literatur- / Nachschlageempfehlungen

- Benkert & Hippus, Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 13. Auflage
- www.compendium.ch
- www.mediq.ch
- etc.

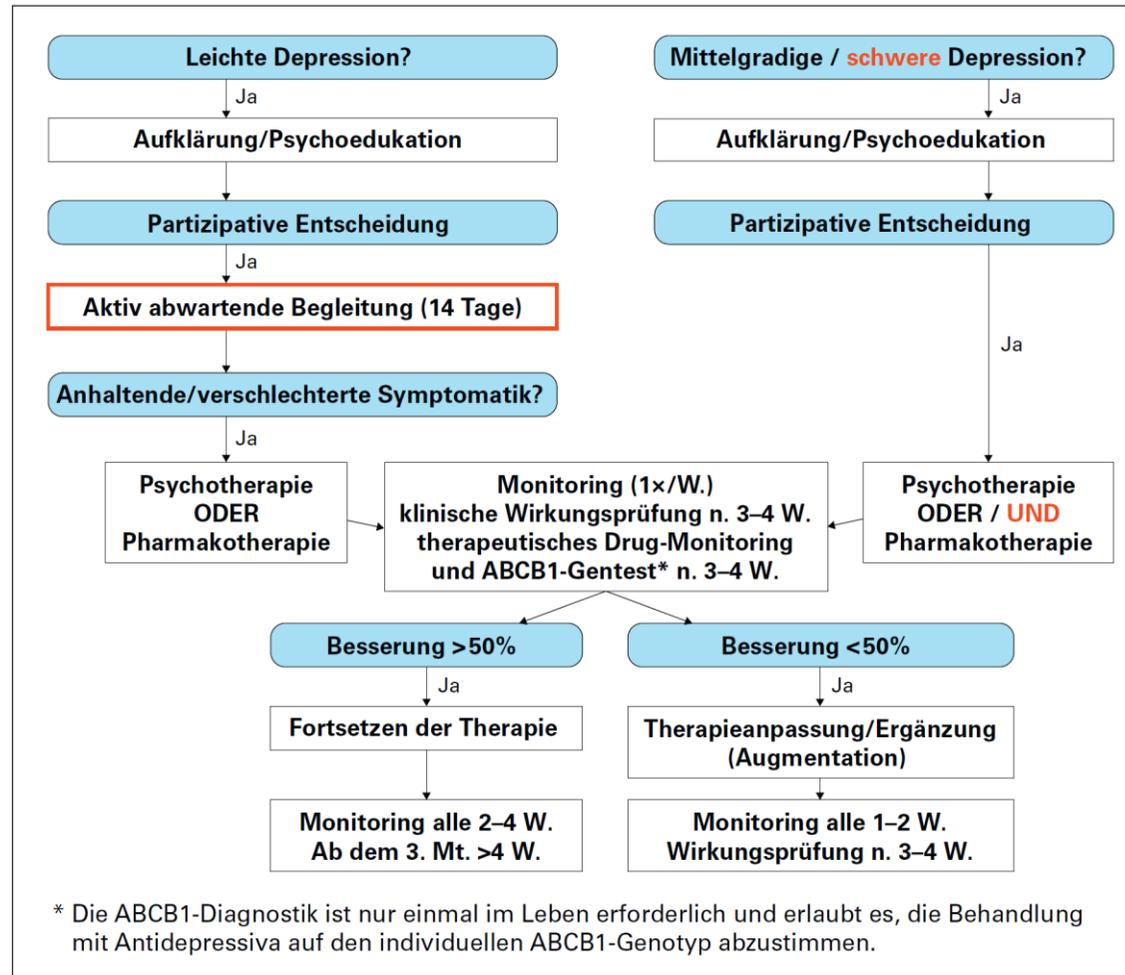


Allgemeine Psychopharmakologie

Ab wann sind Psychopharmaka sinnvoll?

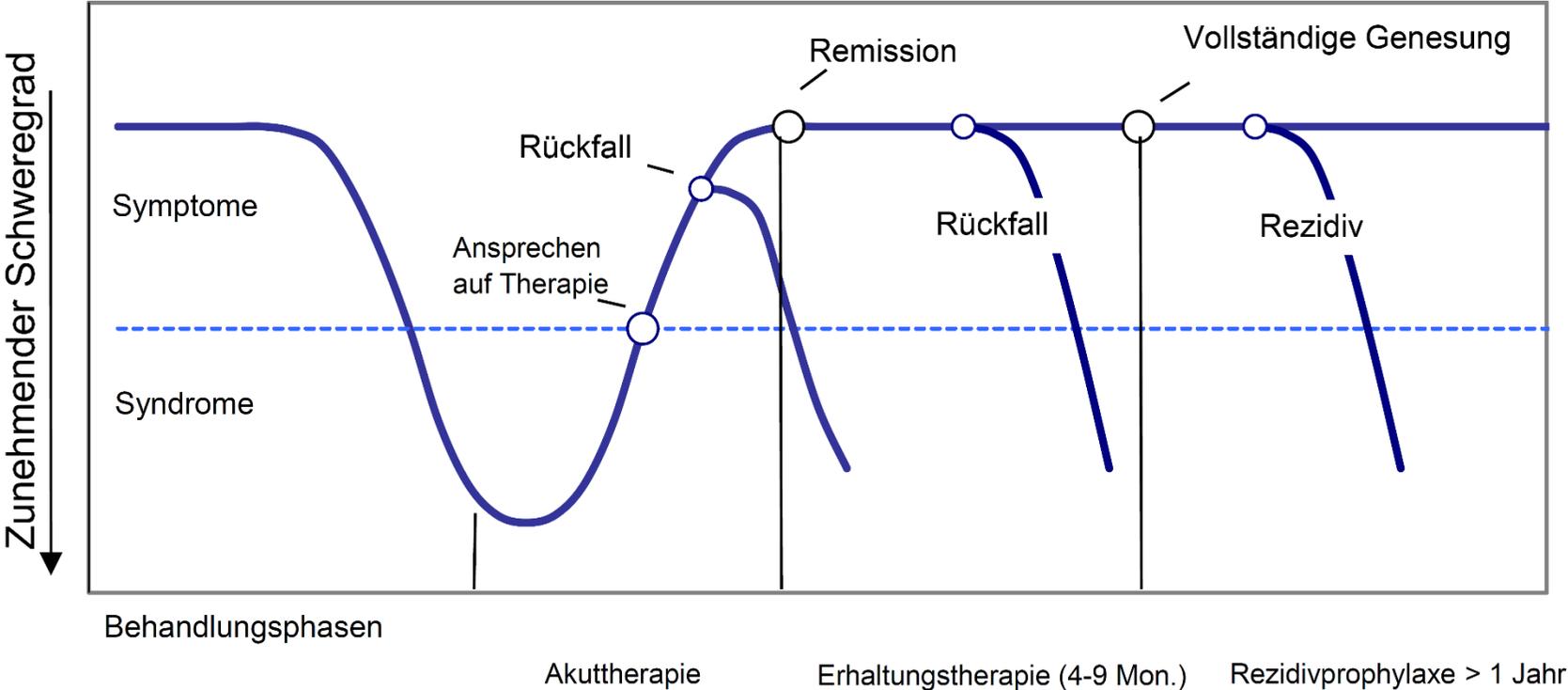


Therapieempfehlung der Depression



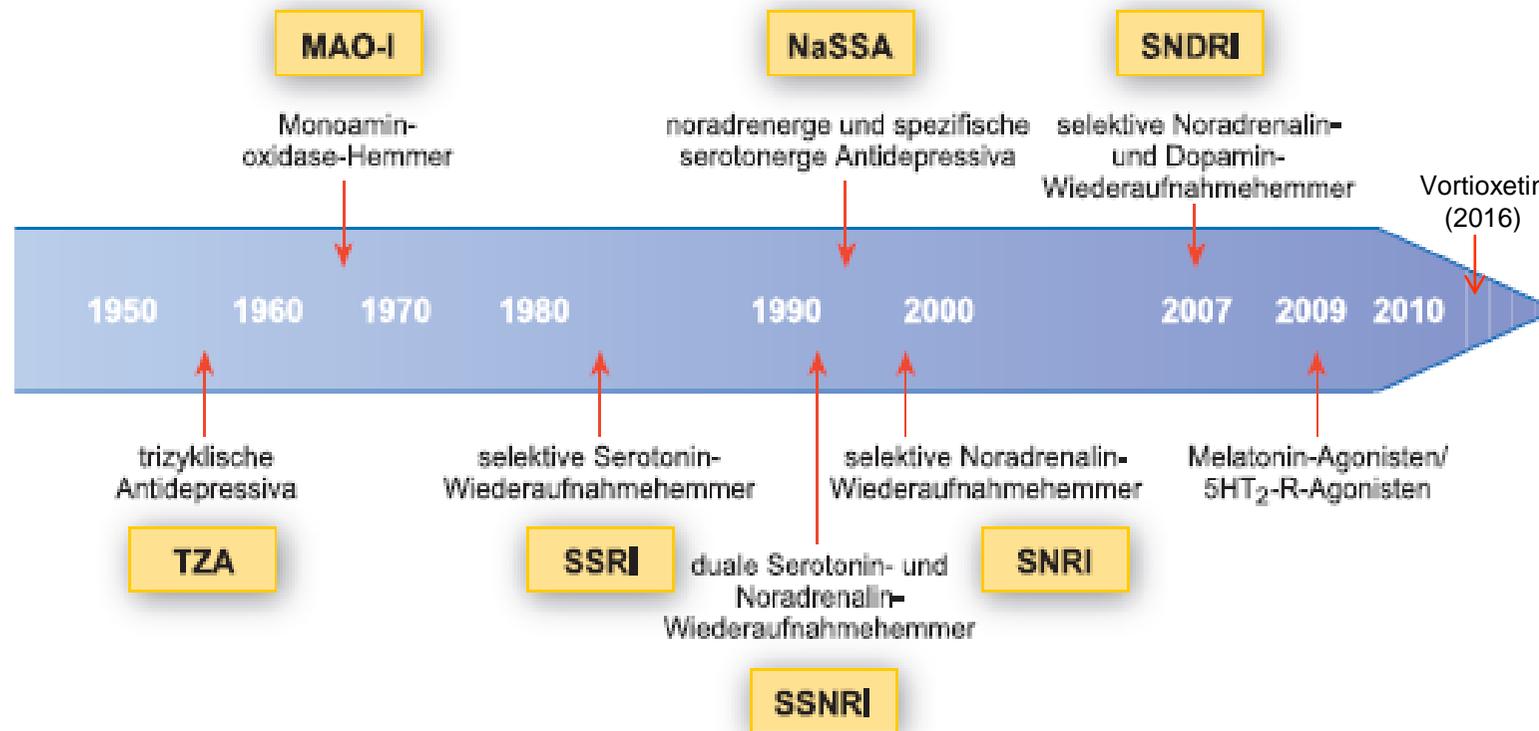
Holsboer-Trachsler, et. al., SMF, 2016

Verlaufsschema der Depression



S3-Leitlinie, Unipolare Depression, 2017

Antidepressiva - Zeittafel



Lieb, Frauenknecht, 2012

Antidepressiva-Klassen I

Einteilung (nach chemischen Gesichtspunkten)	Substanzen (Beispiele)	Handelsnamen (Beispiele)
Trizyklika	Amitiptylin Clomipramin Doxepin Imipramin Maprotilin Opipramol Trimipramin	Saroten Anafranil Aponal, Siquan Tofranil Ludiomil Insidon Surmontil
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Citalopram Escitalopram Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Sertralin	Seropram Cipralext Fluctin, Prozac Fevarin, Fluvohexal Deroxat Zoloft

Antidepressiva-Klassen II

Einteilung (nach chemischen Gesichtspunkten)	Substanzen (Beispiele)	Handelsnamen (Beispiele)
Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	Venlafaxin Duloxetin	Efexor Cymbalta
Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	Reboxetin	Edronax
Noradrenerges und spezifisch serotonerges AD	Mirtazapin	Remeron
Kombinierter 5HT 2A Antagonist und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Trazodon	Trittico
Komb. Selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer	Bupropion	Wellbutrin
Komb. 5HT2C Antagonist und Melatonin Agonist	Agomelatonin	Valdoxan
MAO-Hemmer	Moclobemid Tranlycypromin	Aurorix, Jatrosom
Andere	Mianserin Vortioxetin	Tolvon Brintellix

Einteilung nach Rezeptorwirkung

Eine Hemmung führt zu

Wieder- aufnahme- systeme	Unerwünschte Wirkungen
NA-Wieder- aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> — Verstärkung der Effekte von Sympathomimetika — Tachykardie — RR ↑ — Unruhe, Tremor — Erektions- bzw. Ejakulationsstörungen
5-HT- Wieder- aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> — Gastrointestinale Störungen, Übelkeit, Erbrechen — Unruhe, Schlafstörungen — Extrapyramidal-motorische Symptome (?) — Appetitminderung, Gewichtsabnahme — Kopfschmerzen — Sexuelle Funktionsstörungen
DA-Wieder- aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> — Psychomotorische Aktivierung — Psychoseauslösung bzw. -verstärkung — Anti-Parkinson-Wirkung

Neurorezeptoren	
M-	<ul style="list-style-type: none"> — Trockener Mund — Verschwommenes Sehen, Akkomodationsstörungen — Sinustachykardie — Verstopfung — Harnretention, Miktionsstörungen — Gedächtnisstörungen
H ₁	<ul style="list-style-type: none"> — Sedation, Müdigkeit, Schläfrigkeit — Verstärkung anderer zentral dämpfender Substanzen — Gewichtszunahme (?)
α ₁	<ul style="list-style-type: none"> — Orthostase, RR ↓ — Schwindel, Benommenheit, Sedation — Reflertachykardie (+ α₂-Blockade?) — Verstärkung der Wirkung anderer α₁-Blocker
D ₂	<ul style="list-style-type: none"> — Extrapyramidal-motorische Symptome — Prolaktin ↑ — Sexuelle Funktionsstörungen
5-HT ₂	<ul style="list-style-type: none"> — Appetitzunahme, Gewichtszunahme — RR ↓

Möller, Laux, Kapfhammer, 2011

Trizyklische Antidepressiva I

Amitiptylin
Clomipramin
Doxepin
Imipramin
Maprotilin
Opipramol
Trimipramin

Saroten
Anafranil
Aponal, Siquan
Tofranil
Ludiomil
Insidon
Surmontil

- Insgesamt gut gesicherte Wirksamkeit bei jedoch ausreichender Dosierung -> Nebenwirkungen !
- Ca. 1/3 mehr unerwünschte Wirkungen im Vgl zu anderen AD mit der Folge von ca. 10% mehr Therapieabbrüchen

-> Nicht mehr Mittel der 1. Wahl

Trizyklische Antidepressiva II

Amitiptylin
Clomipramin
Doxepin
Imipramin
Maprotilin
Opipramol
Trimipramin

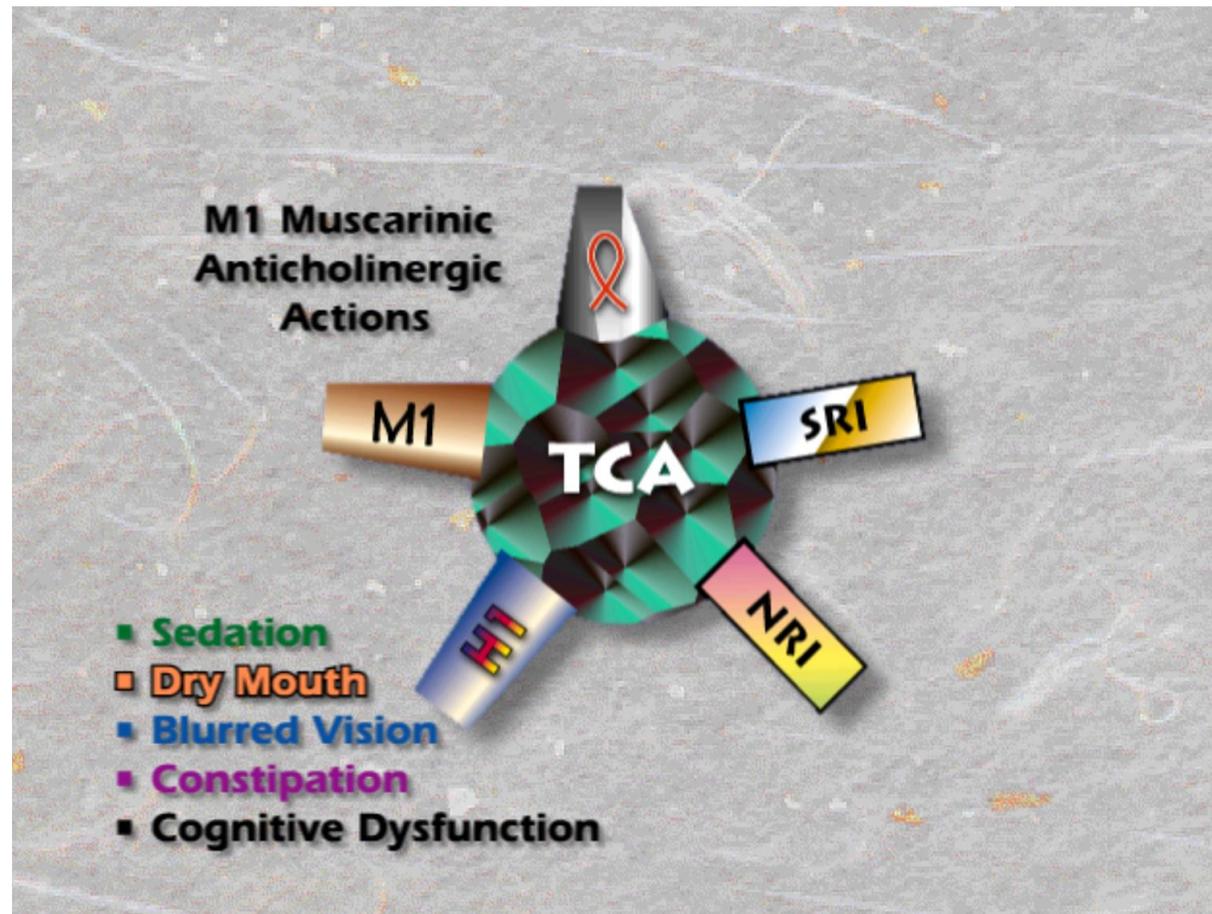
Saroten
Anafranil
Aponal, Sinquan
Tofranil
Ludiomil
Insidon
Surmontil

- Unerwünschte Wirkungen:
 - Anticholinerge Nebenwirkungen
 - Herzrhythmusstörungen
 - Gewichtszunahme
 - Sexuelle Funktionsstörungen
 - Je nach Präparat Sedation
 - ...

Trizyklische Antidepressiva - UAW

Amitiptylin
Clomipramin
Doxepin
Imipramin
Maprotilin
Opipramol
Trimipramin

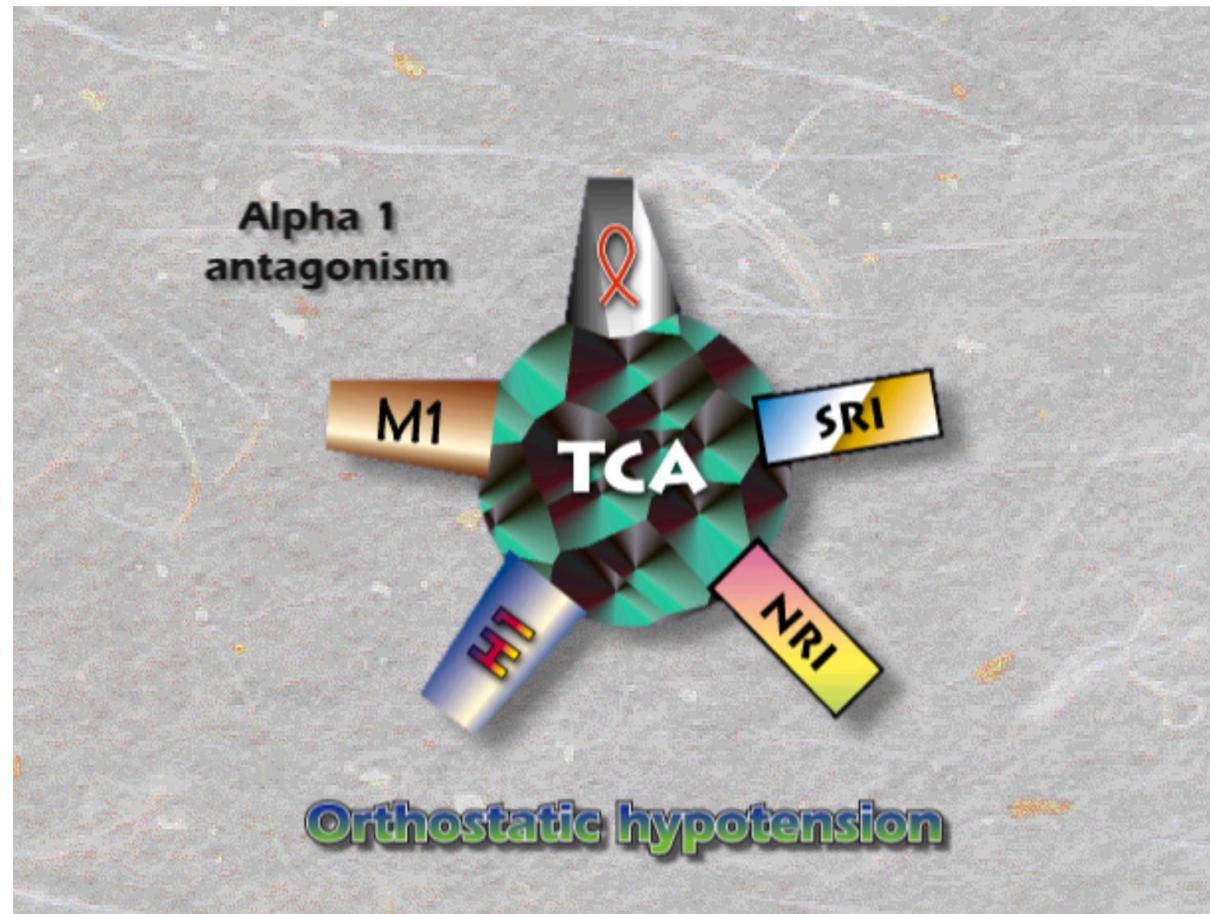
Saroten
Anafranil
Aponal, Siquan
Tofranil
Ludiomil
Insidon
Surmontil



Trizyklische Antidepressiva - UAW

Amitiptylin
Clomipramin
Doxepin
Imipramin
Maprotilin
Opipramol
Trimipramin

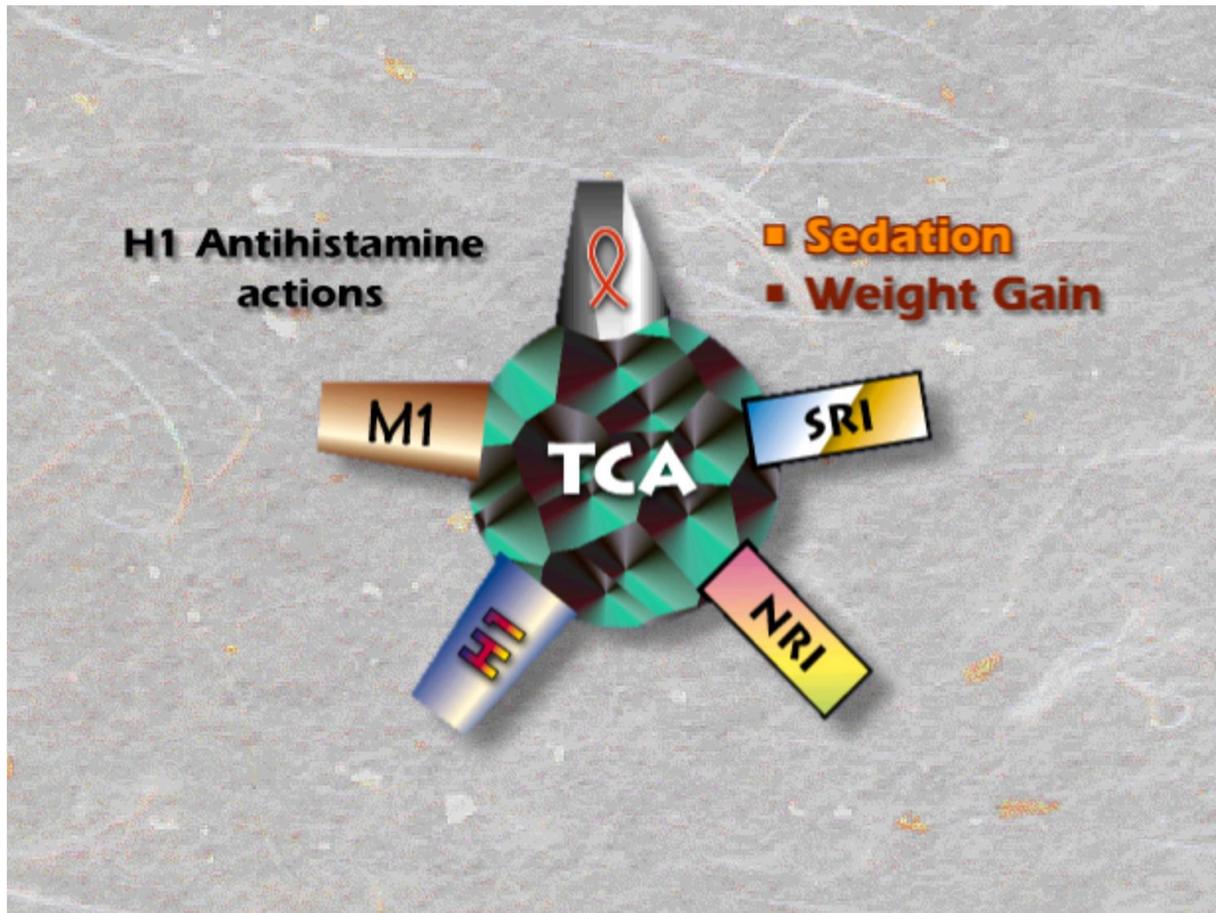
Saroten
Anafranil
Aponal, Sinquan
Tofranil
Ludiomil
Insidon
Surmontil



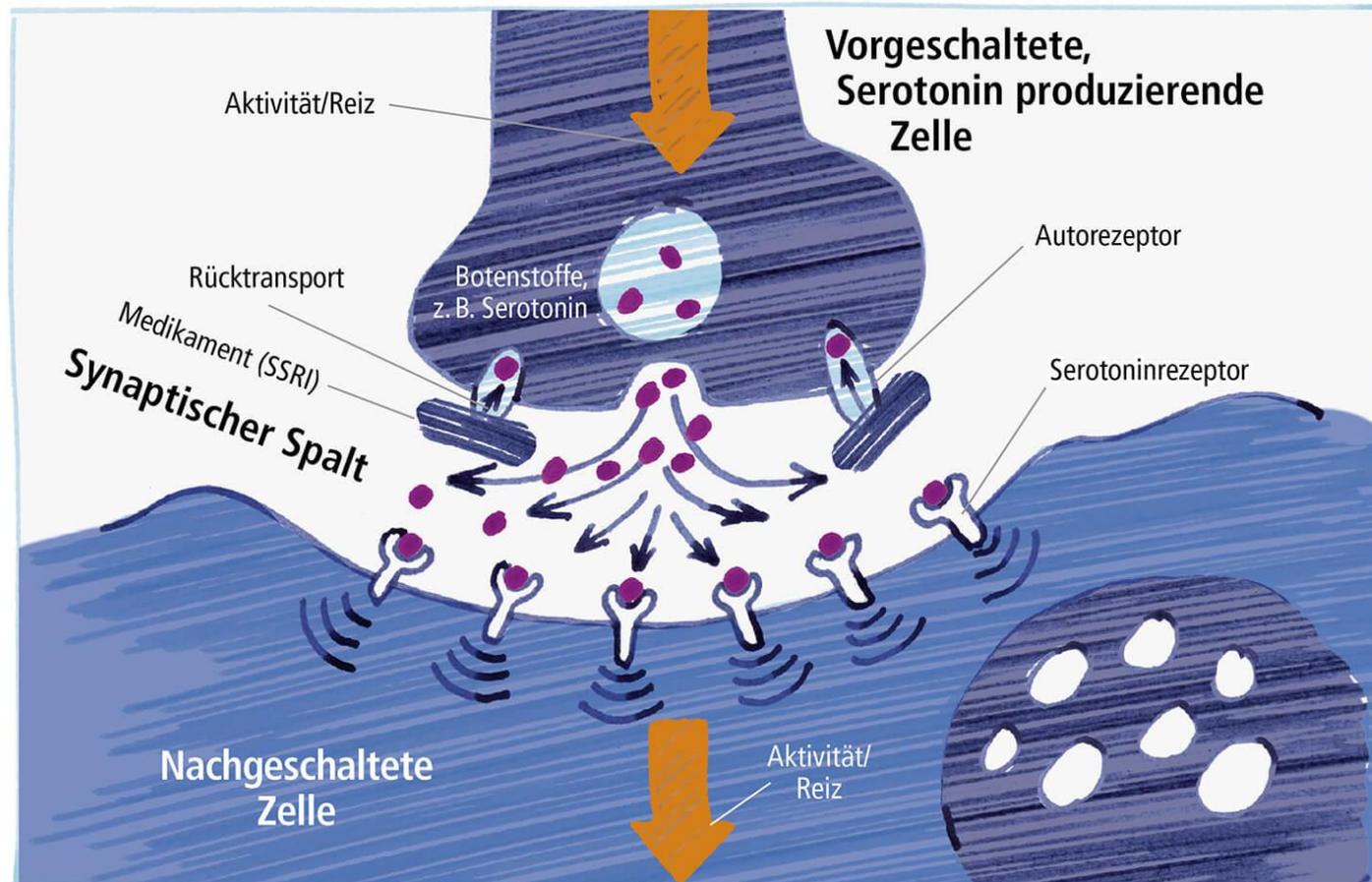
Trizyklische Antidepressiva - UAW

Amitiptylin
Clomipramin
Doxepin
Imipramin
Maprotilin
Opipramol
Trimipramin

Saroten
Anafranil
Aponal, Sinquan
Tofranil
Ludiomil
Insidon
Surmontil



Wirkprinzip von SSRI



Medikamentöse Behandlung Depression - Stiftung Deutsche Depressionshilfe (deutsche-depressionshilfe.de)
(abgerufen am 10.09.2022)

Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer I

Citalopram	Seropram
Escitalopram	Cipralex
Fluoxetin	Fluctin, Prozac
Fluvoxamin	Fevarin, Fluvohexal
Paroxetin	Deroxat
Sertralin	Zoloft

- Wirksamkeit nachgewiesen
- Gute Verträglichkeit
 - > meist Eindosierungseffekte
- CAVE Absetzphänomene
- Umstellung von SSRI auf MAO-Hemmer i.d.R. Latenz von 5 HWZ (Fluoxetin: 5 Wochen, da lange HWZ)

Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer II

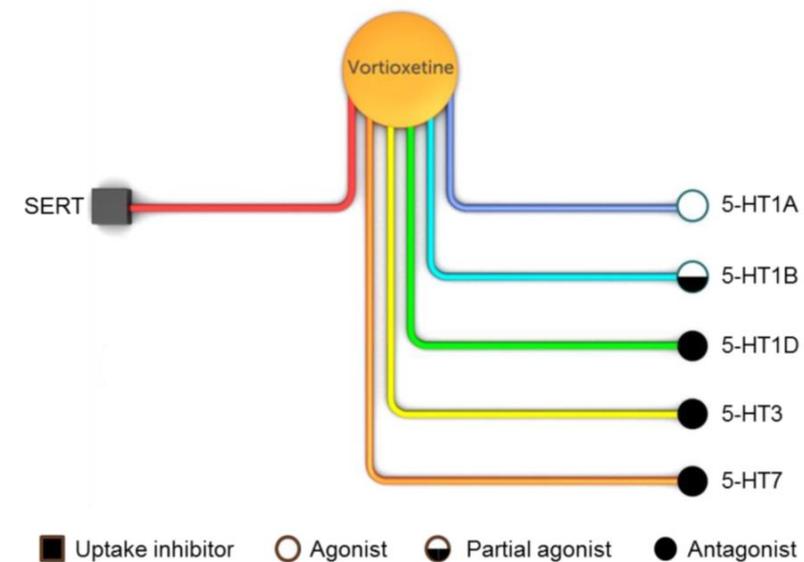
Citalopram	Seropram
Escitalopram	Cipralex
Fluoxetin	Fluctin, Prozac
Fluvoxamin	Fevarin, Fluvohexal
Paroxetin	Deroxat
Sertralin	Zoloft

- Unerwünschte Wirkungen:
 - Gastrointestinale Beschwerden
 - Unruhe, Angst
 - Kopfschmerzen
 - Schlafstörungen
 - Zwangsgähnen
 - Sex. Funktionsstörungen (30-40%)
 - Hemmung der Thrombocytenfunktion
 - Im Alter zunehmend Hyponatriämie (SIADH)

Selektive Antidepressiva

Einteilung (nach chemischen Gesichtspunkten)	Substanzen (Beispiele)	Handelsnamen (Beispiele)
Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	Venlafaxin Duloxetin	Efexor Cymbalta
Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	Reboxetin	Edronax
Noradrenerges und spezifisch serotonerges AD	Mirtazapin	Remeron
Kombinierter 5HT 2A Antagonist und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Trazodon	Trittico
Komb. Selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer	Bupropion	Wellbutrin
Komb. 5HT2C Antagonist und Melatonin Agonist	Agomelatonin	Valdoxan
MAO-Hemmer	Moclobemid Tranlylcypromin	Aurorix, Jatrosom
Andere	Mianserin	Tolvon

Vortioxetin - Brintellix®



- Multimodales Antidepressivum mit Fokus auf kogn. Defizite (?)
 - Serotoninwiederaufnahmehemmer +
 - Agonist am 5HT_{1A} - Rezeptor
 - Part. Agonist am 5HT_{1B} - Rezeptor
 - Antagonist an 5HT₃-, 5HT₇-und 5HT_{1D} - Rezeptoren
- Beachten: Lange HWZ, Metabolisierung über va. CYP2D6
- Günstiges Nebenwirkungsprofil

Johanniskraut I (*Hypericum perforatum*)



- Einsatz bei leichten bis mittelschweren Depression (600-900mg/d)
- Wirksame Inhaltsstoffe wahrscheinlich Hypericin und Hyperforin
 - > möglicher indirekter rückaufnahmehemmender Effekt auf 5HT, NA, Do, GABA, L-Glu über Modulation von Na-Kanälen

Johanniskraut II (*Hypericum perforatum*)



- Selten Photosensibilisierung, Sedierung
- Potenter CYP 3A4 Induktor
 - Interaktionsrisiko mit oralen Antikoagulanzen, Antikonvulsiva, Kontrazeptiva

-> Nicht Mittel der 1. Wahl

Sexuelle Funktionsstörungen unter Antidepressiva

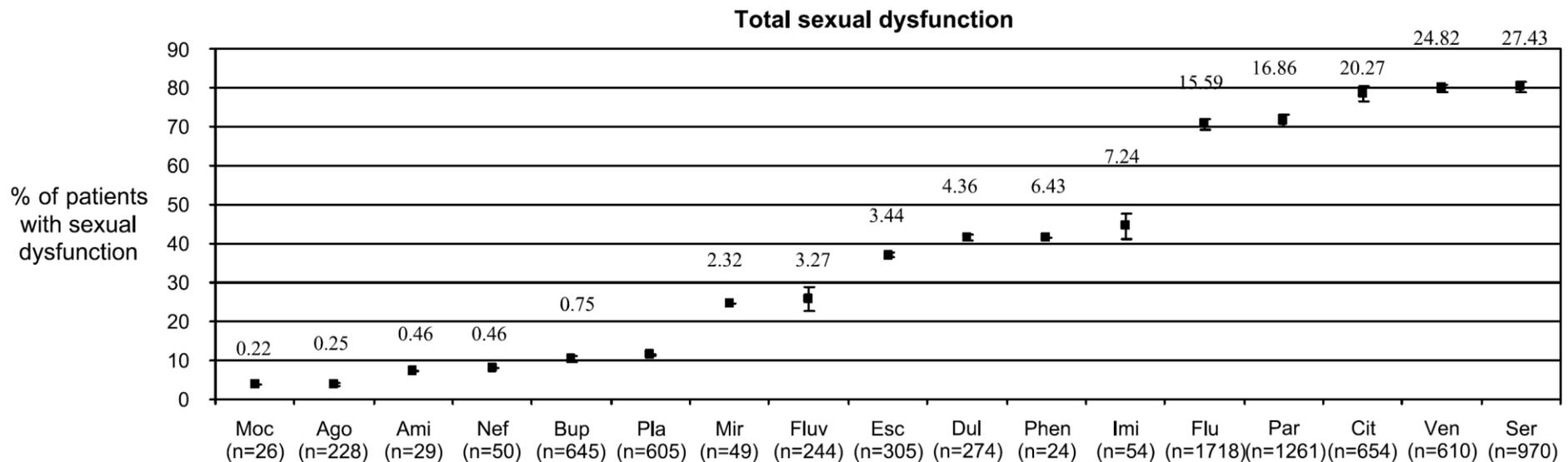
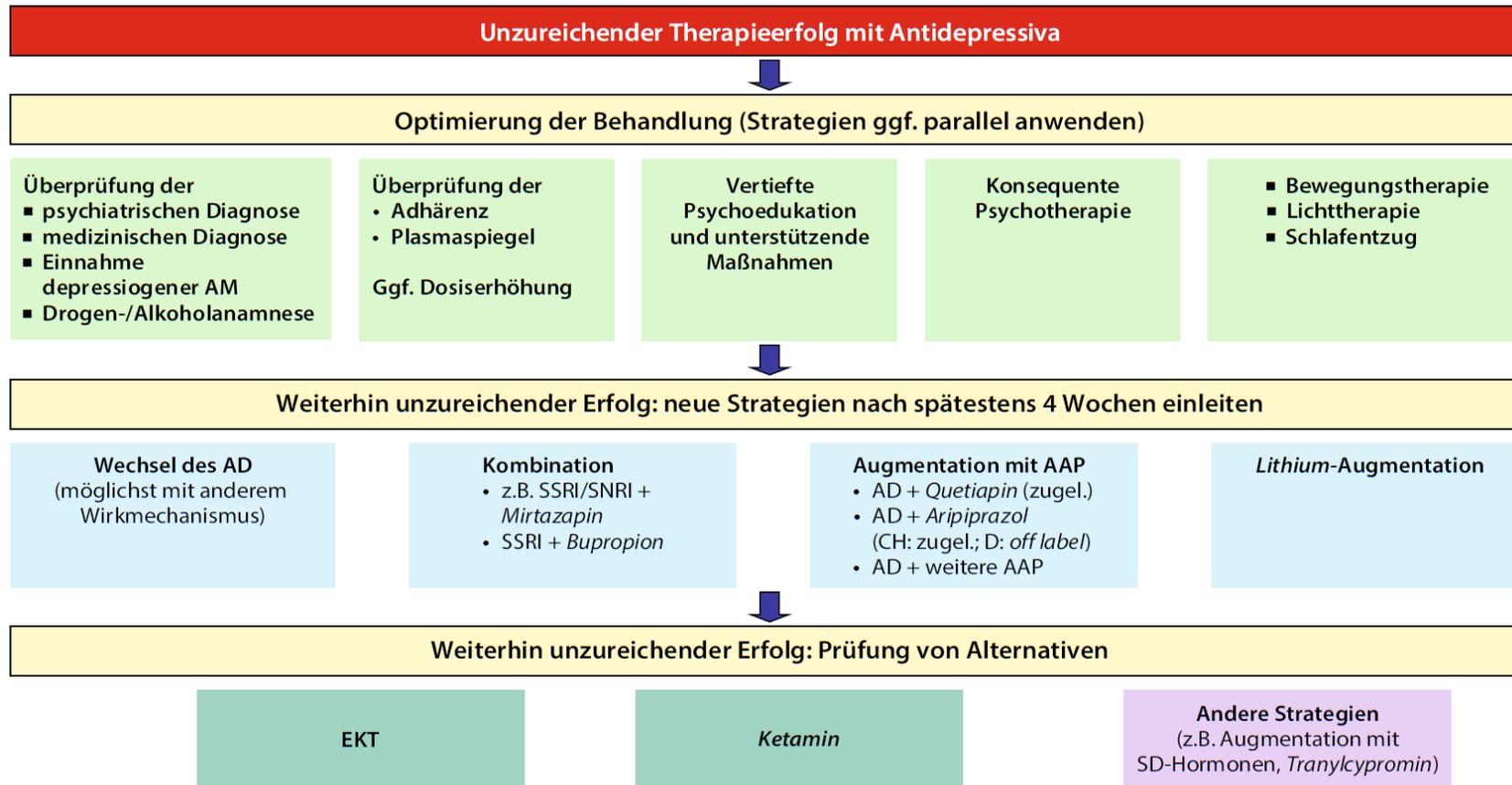


FIGURE 1. Total and specific SDs. Percent of patients with total, desire, arousal, and orgasm SD. Absolute values, 95% CI and OR compared with placebo (above each symbol) are reported. The number of subjects treated with a specific drug is shown between brackets. Ago indicates agomelatine; Ami, amineptine; Bup, bupropion; Cit, citalopram; Clo, clomipramine; Dul, duloxetine; Esc, escitalopram; Flu, fluoxetine; Fluv, fluvoxamine; Im, imipramine; Mr, mirtazapine; Moc, moclobemide; Nef, nefazodone; Par, paroxetine; Phe, phenelzine; Pla, placebo; Sel, selegiline; Ser, sertraline; Ven, venlafaxine.

Serretti & Chiesa, 2009

Vorgehen bei unzureichendem Wirkerfolg mit Antidepressiva



Esketamin (nasal) I



- Zusatz zu SSRI oder SNRI bei therapieres. Depression
- NMDA-Antagonist
 - > antidepressiver Wirkmechanismus nicht geklärt
 - fragt ob zumindest Teilwirkung über Opiatrezeptoren
- Rasche Wirksamkeit, jedoch
- Selbstapplikation nur unter Aufsicht mit 1-2 stündiger Überwachung
 - > Woche 1-4 2x/Wo
 - Woche 5-8 1x/Wo
 - ab Woche 9 1-2 wöchentlich

Esketamin (nasal) II



- UAW: Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Dissoziationen, Hypästhesie, Sedierung, Angst, art. Hypertonie, Abhängigkeitsgefahr
- Optimal 2h vor App keine Nahrungsaufnahme
30min vor App keine Flüssigkeitsaufnahme
1h vor App keine abschwellenden oder kortikosteriodhaltigen Nasensprays

Antidepressiva

Mood Stabilizer = Stimmungstabilisierer (syn. Phasenprophylaktika)



Stimmungsstabilisier

- Lithium
- Antikonvulsiva
 - Valproinsäure (Depakine®, Orfiril®)
 - Carbamazepin (Tegretol®, Timonil®)
 - Lamotrigin (Lamictal®)
- Einige atypische Neuroleptika

Lithium

- Eines der ausgewogensten Phasenprophylaktika
- Gute Rezidiv-prophylaktischer Wirkung (NNT 10-15)
- Gute Wirksamkeit in der Therapie der akuten Manie (NNT 6)
bei verzögertem Wirkungseintritt und fehlender Sedierung
- Supportive Anwendung in der Depressionstherapie
 - Antisuizidaler Effekt

Was unter Lithium zu beachten ist ...

- Unerwünschte Wirkungen:
 - V.a. initial Übelkeit, Diarrhoe, Appetitverlust
 - Feinschlägiger Tremor
 - Polyurie/-dipsie
 - Nierenfunktionsstörungen bis Nierenversagen
 - Gewichtszunahme
 - Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Schmale therapeutische Breite
(regelmässige Talspiegelbestimmungen notwendig)
- CAVE: Intoxikationen im therapeutischem Bereich möglich

Valproinsäure

- Gute antimanische Wirksamkeit mit sedierenden Eigenschaften
 - Im Vgl zu Lithium rascherer Wirkeintritt
 - Wirksamkeit auf dysphore Syndrome
 - Hinweise auf Wirkung beim «rapid cycling»
- > Hohes teratogenes Risiko (SS-Verhütungsprogramm) !**

Carbamazepin

- Indikation:
 - Ähnliche Wirksamkeit wie Valproat
 - Epilepsie-verhütung beim stationären Alkoholentzug
- Hohe Rate an UAW, Komplikationen und Interaktionen
- Einsatz nur bei Unverträglichkeit auf andere Stimmungsstabilisierer oder Therapieversagern

Unerwünschte Wirkungen unter Carbamazepin

- Müdigkeit, Konzentrationsstörungen
 - Schwindel, Ataxie, Doppelbilder
 - Blutbildveränderungen (bis hin zu Agranulocytose, Anämie)
 - Hyponatriämie
 - Hautkomplikationen (Vor 1. Gabe: Testung auf Allel HLA-A*3101)
- > Hohes Interaktionspotential !**

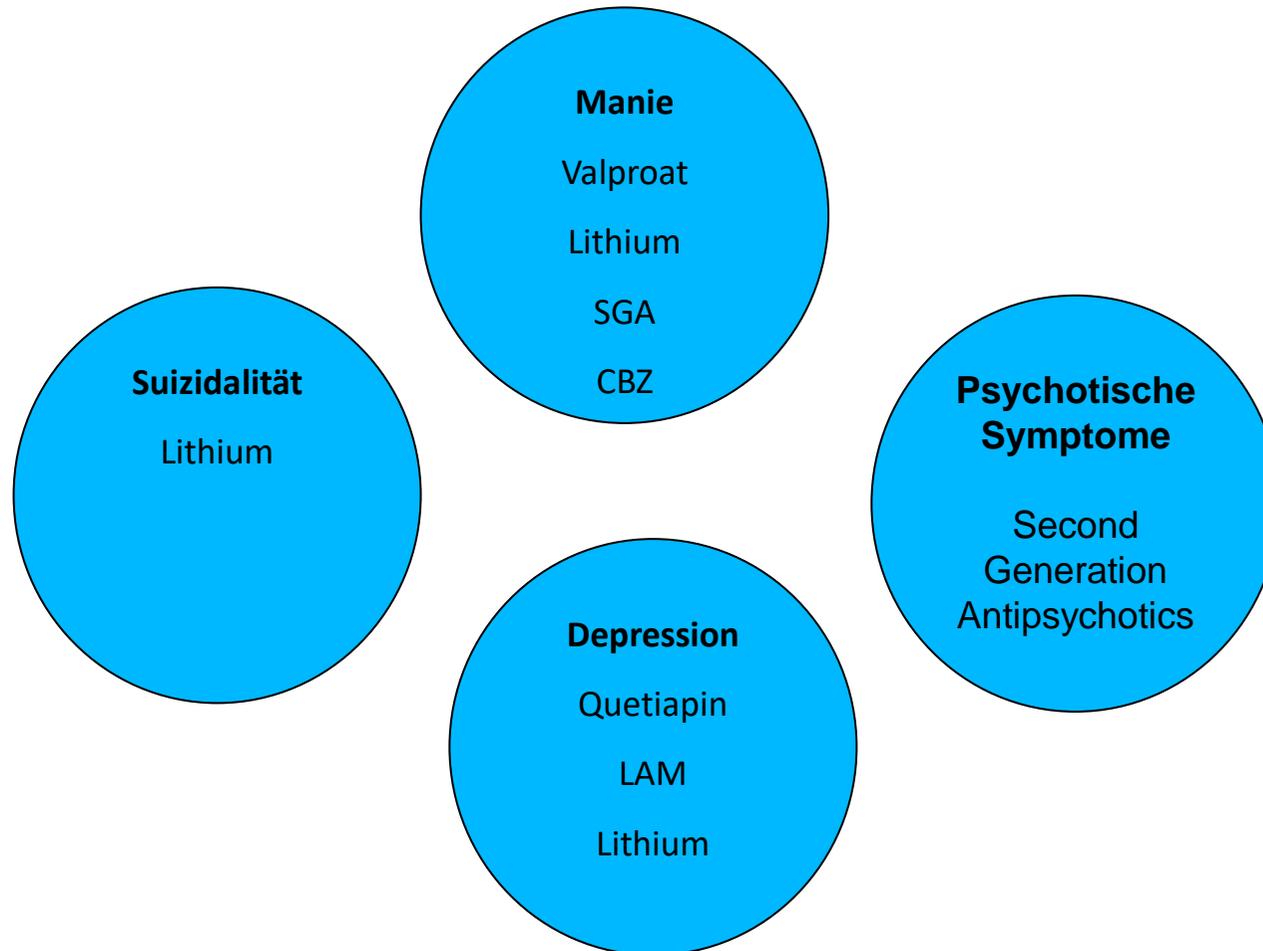
Lamotrigin

- Wirksamkeit v.a. bei Prophylaxe depressiver Phasen
- Gute akut antidepressive Wirksamkeit iR bipolar und schweren unipolaren depressiven Episode (NNT 7)
- Langsame Aufdosierung wegen möglicher schwerer Hautausschläge

Neuroleptika

...

Wirkschwerpunkte von Stimmungsstabilisierern



Modifiziert nach Laux und Dietmaier, 2020

Neuroleptika – Einteilung I

- **Typische, konventionelle Neuroleptika**
 - NL der 1. Generation

- **Atypische Neuroleptika**
 - NL der 2. Generation
 - Geringere EPS
 - Wirkung auf Negativsymptomatik (?)

Neuroleptika – Einteilung II

- **Erstes Neuroleptikum (NL)**
 - Chlorpromazin (Megaphen®), nicht mehr im Handel
- **Hochpotente NL (mehr EPS)**
 - z.B. Haloperidol (Haldol®), Zuclopenthixol (Clopixol®)
- **Niederpotente NL (sedierend, anticholinerge/antiadrenerge NW)**
 - z.B. Levomepromazin (Nozinan®)

-> **Typische Neuroleptika sind D2-Antagonisten**

Unterschiedliche Wirkungen von NL

Vorwiegende Wirkung **hochpotenter NL**

- Antipsychotisch
- Psychomotorisch dämpfend
- Gegen katatone Zustände
- Gegen manische Hochstimmung und Gereiztheit

Vorwiegende Wirkung **niederpotenter NL**

- Stark sedierend
- Beruhigend und entängstigend
- Stimmungsaufhellend und – ausgleichend

Beispiele typischer Neuroleptika nach chemischer Einteilung

- **Phenothiazine**

- Chlorpromazin
- Levomepromazin (Nozinan®)

- **Thioxanthene**

- Chlorprothixen (Truxal®)
- Zuclopenthixol (Clopixol®)
- Flupentixol (Fluanxol®)

- **Butyrophenone**

- Haloperidol (Haldol®)
- Pipamperon (Dipiperon®)

- **Diphenylbutylpiperidene**

- Fluspirilen

Beispiele atypischer Neuroleptika

- **Erstes atypisches Neuroleptikum**
 - Clozapin (Leponex®)
- **Neuere atypische Neuroleptika**
 - Risperidon (Paliperidon), Olanzapin, Quetiapin
 - Amisulprid
 - Aripiprazol, Brexpiprazol, Cariprazin
 - Asenapin
 - Lurasidon

Dopamin-Hypothese der Schizophrenie I

Schizophrene Symptome sind mit einer erhöhten dopaminergen Aktivität in dopaminergen Bahnen des Gehirnes assoziiert

Antipsychotische Substanzen wirken über eine Reduktion der dopaminergen Aktivität

Dopamin-Hypothese der Schizophrenie II

Substanzen, die die dopaminergen Aktivität erhöhen (bspw
Amphetamine) induzieren schizophrene Symptome

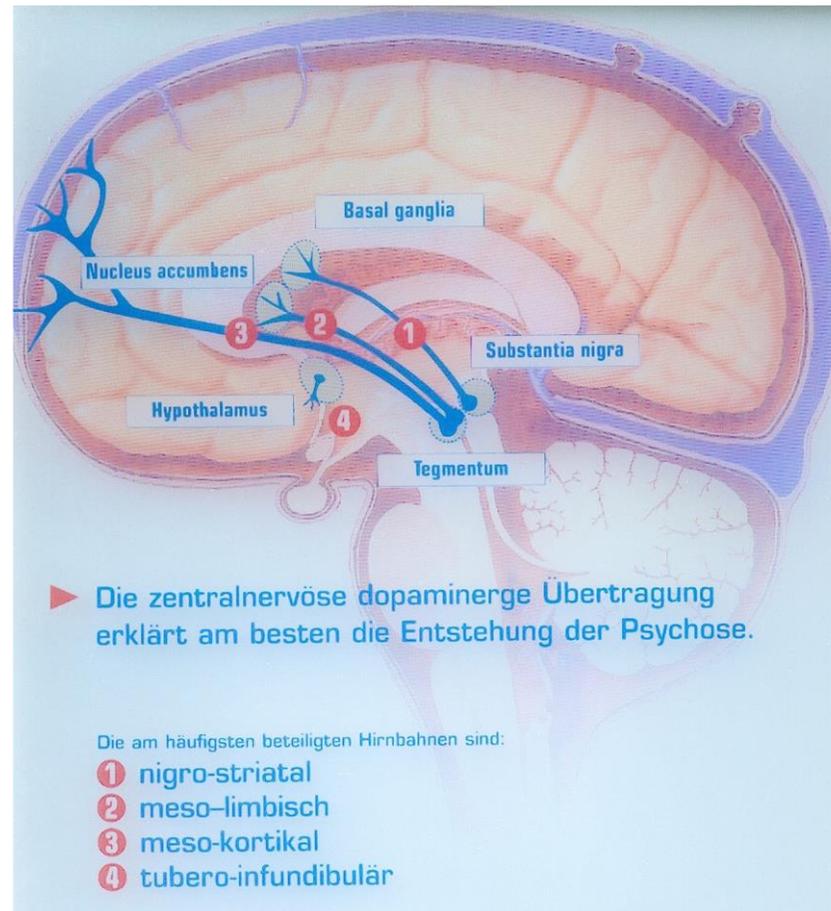
Antidopaminerge Substanzen reduzieren schizophrene
Symptome

ABER

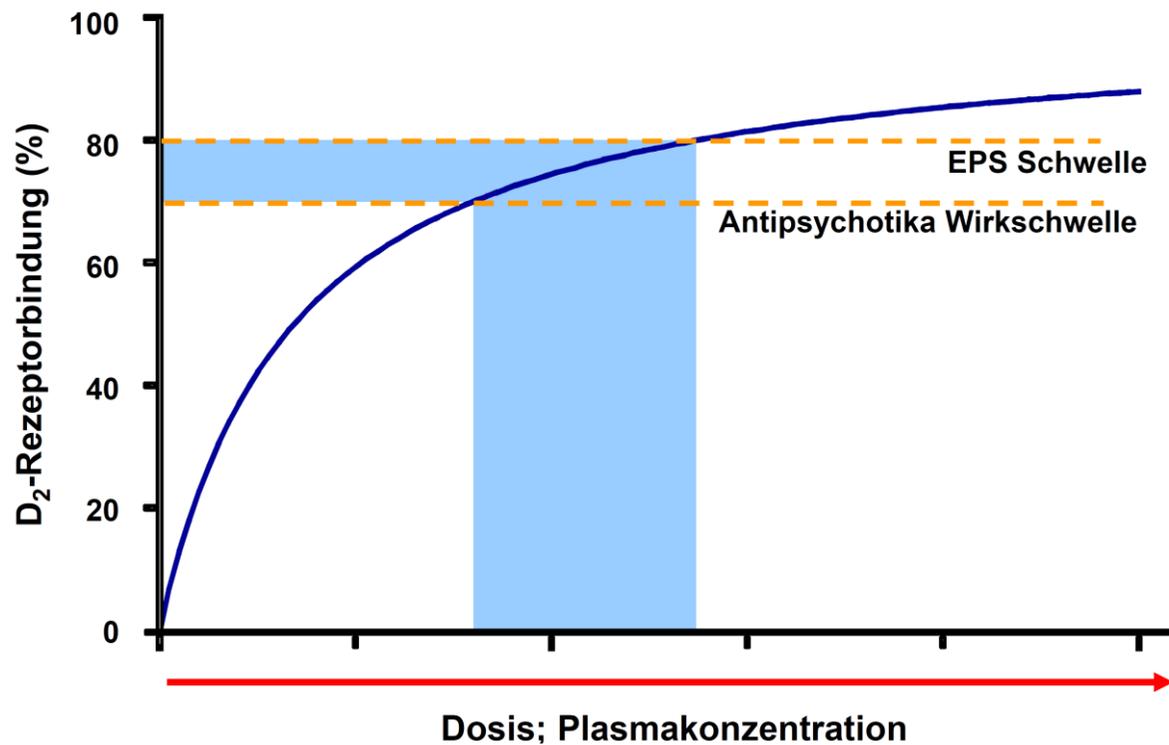
Dopamin-Hypothese der Schizophrenie - aber ...

- Konsistente dopaminerge Spiegel sind nur schwer nachweisbar
- Negativsymptomatik ist nicht gut durch einen Dopaminüberschuss zu erklären

Dopaminerge Hauptbahnen des menschlichen Gehirns



Hypothetischer Schwellenwert der Antipsychotika-Wirkung



Modifiziert nach Farde L. et al, 1988

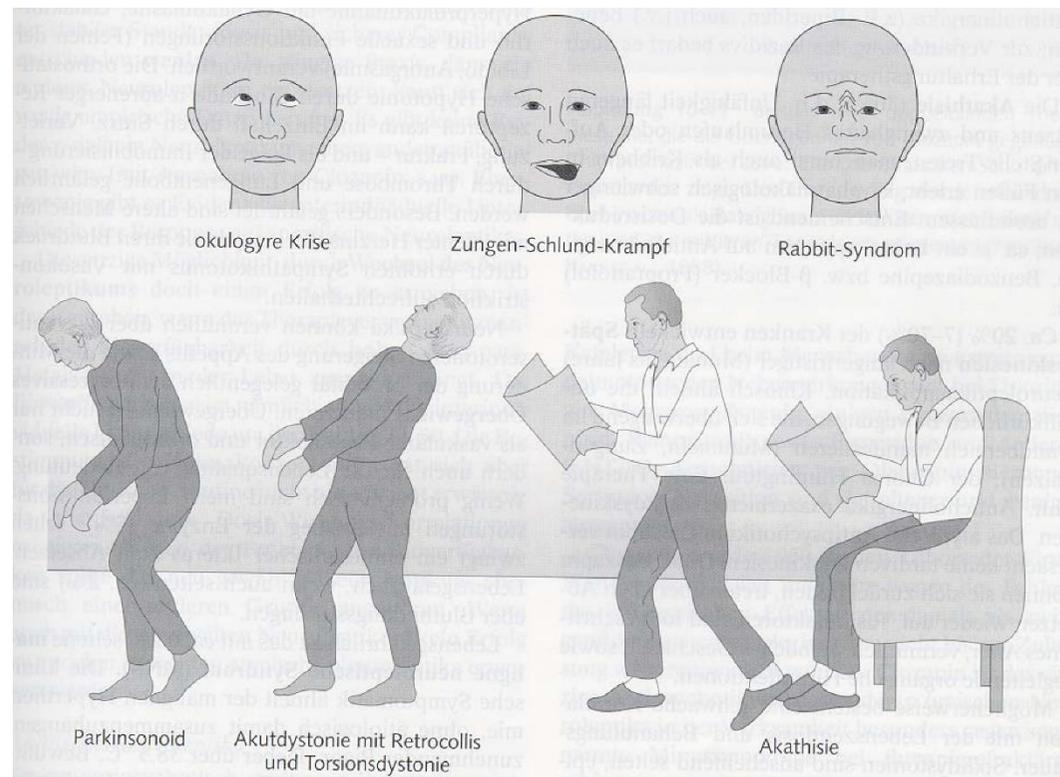
Was ist «typisch» an den «alten» NL ?

- Überwiegende Wirkung auf das Dopaminsystem im Hirn
- Extrapyramidalmotorische Störungen
- Geringere Wirkung auf Negativsymptomatik
- Verschlechterung der Kognition

Unerwünschte Wirkungen typischer NL

- Mundtrockenheit, Verstopfung, Harnverhalt, Delir (mACh)
- Herzrhythmusstörungen, cQT-Verlängerung, etc.
- Hyperprolaktinämie
- Sedation (H, 5HT_{2A})
- Gewichtszunahme (H, 5HT_{2C})
- Extrapiramidalmotorische Störungen (EPMS)

Unerwünschte extrapyramidalmotorische Begleitwirkung unter typischen NL



Berger, 2012

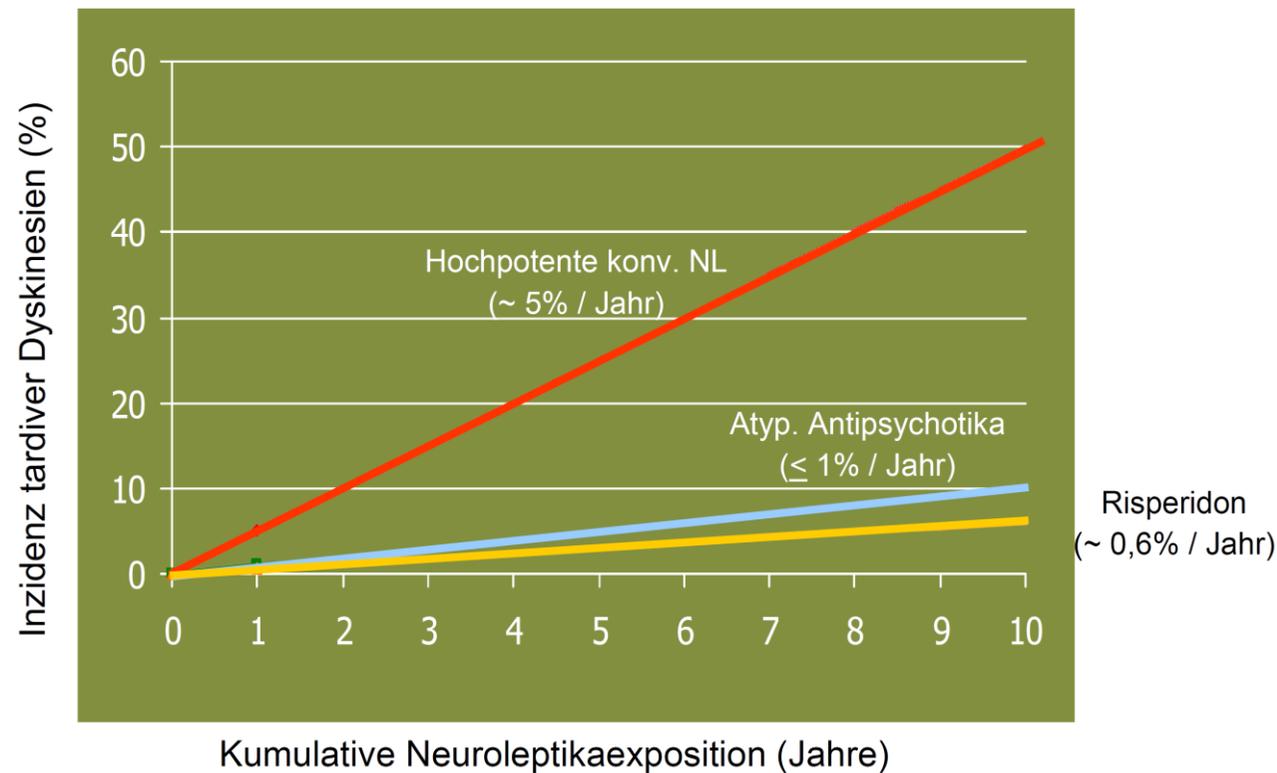
Tardive Dyskinesien = Spätdyskinesien I

- Ca 15-20% unter konventionellen, hochpotenten NL
- Mehrheitlich IRREVERSIBEL
- Risikofaktoren:
 - Alter
 - weibl. Geschlecht
 - hirnorganische Vorschädigungen

Tardive Dyskinesien II

- Repetitive, stereotype Schmatz-, Mümmel- oder Kaubewegungen
- Choreoathetotische Bewegungsstörungen
- Dosisreduktion verstärkt das Ausmass eher
- Umstellung auf Clozapin Mittel der Wahl

Risikovergleich Spätdyskinesien typische vs atypische NL



Malignes neuroleptisches Syndrom

- Prävalenz ca. 0,02-0,5%
- Meist zu Beginn einer Behandlung auftretend
- Fieber, Rigor, Bewusstseinstörung, vegetative Funktionsstörungen, meist CK- und Lc-Erhöhung
- Mortalität 20%

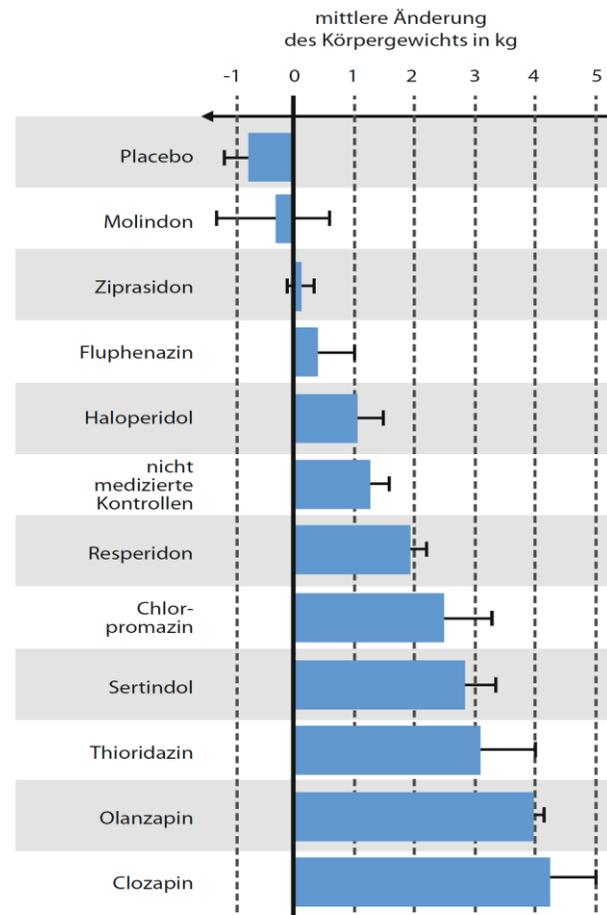
Was ist «atypisch» an den neueren NL ?

- Weniger extrapyramidalmotorische Störungen (EPMS)
- Gute antipsychotische Wirksamkeit
- Wirksam auf Negativsymptomatik und depressive Begleitsymptome (?)
- Fragliche Verbesserung der Kognition
- Geringere Hyperprolaktinämie (ausser Risperidon, Amilsuprid)
- Unterschiedliche Rezeptorblockierungsprofile

Unerwünschte Wirkungen der atypischen Neuroleptika

- Gewichtszunahme (Diabetes mellitus Typ II)
- Hyperprolaktinämie
- Sex. Funktionsstörung
- cQT-Verlängerung
- Sedation
- Myokarditits
- Agranulocytose

Mittlere Gewichtszunahme nach 10 Wochen unter NL



Schneider, 2012

Tab. 1 Unerwünschte Nebenwirkungen von Zweitgenerationsantipsychotika und ausgewählten Erstgenerationsantipsychotika. (Mod. nach [22])

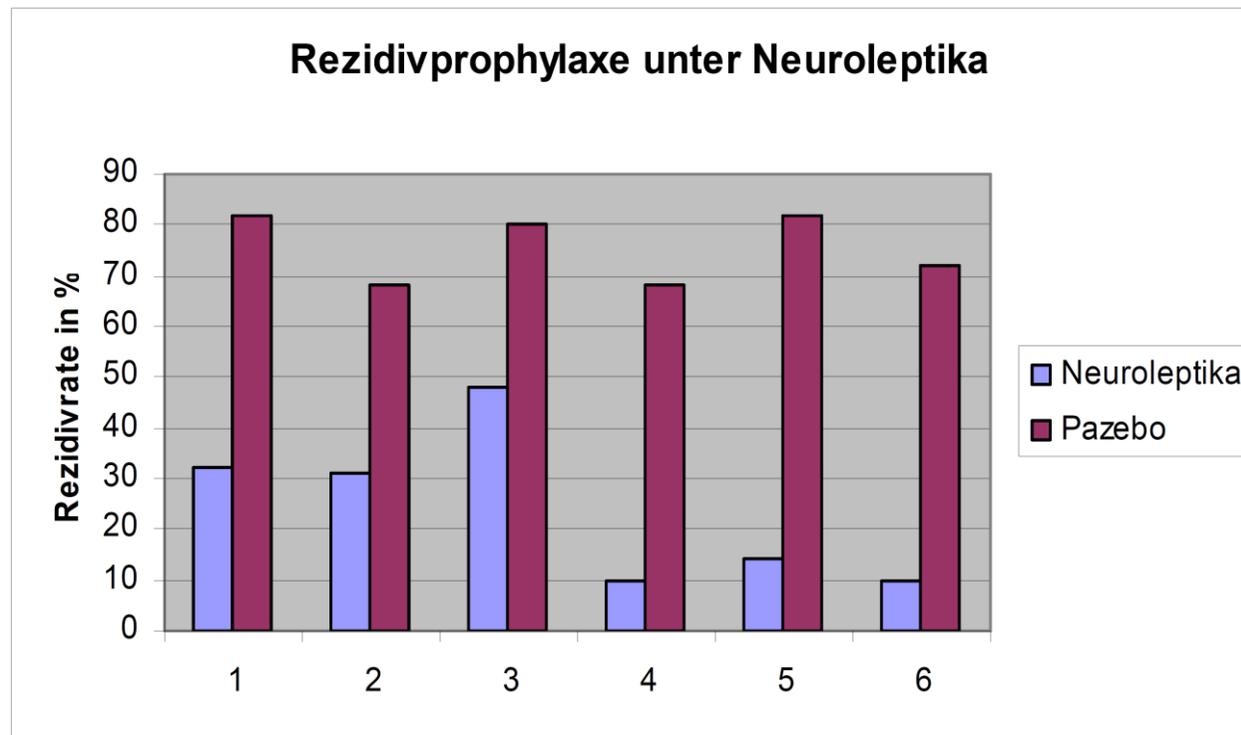
UAW	AMI	ARI	ASE	BRE	CAR	CLO	ILO	LUR	OLA	PALI	QUE	RIS	SER	ZIP	CPZ	HAL	LOX	PER
Akathisie	+	++	+	++	++	+	0/+	+/+++	+	+	+	++	+	+/+++	+	+++	++	++
Endokrinologische UAW (Diabetes mellitus, Ketoazidose)	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	++	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+
Gastrointestinale UAW (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation)	0	+	0	+	+	++	0	0	++	0	0	0	0	0	++	0	++	++
Gewichtszunahme	0/+	0	+	0	0/+	+++	+/+++	0/+	+++	++	++	++	++	0/+	+++	+	+	++
Hypotension	0/+	0/+	+	0/+	0/+	+++	+++	0/+	++	+	++	++	+	++	+++	++	+	++
Kardiovaskuläre UAW (Herzinfarkt, Hirninfarkt)	0/+	0/+	+	0/+	?	++	?	?	++	+	++	++	0/+	+	++	++	+	++
Kognitive Einschränkung	+	0	+	0	0	+	0	0	+	+	+	+	+	0	++	++	++	++
Krampfanfälle	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+
Leberschädigung	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	+	0	+	+	0/+	0	++	0/+	0/+	0/+
Lungenembolie, venöse Thromboembolie	+	0/+	+	?	?	+	?	?	+	+	+	+	0/+	0/+	++	+	+	++
Metabolisches Syndrom	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	+++	+	0/+	+++	+	++	+	+	0/+	+++	0/+	+	+
Mundtrockenheit, Karies	0	0	0	0	0	++	0	0	++	0	++	0	0	0	++	-	++	++
Myokarditis und Kardiomyopathie	0	0	0	0	0	++	0	0	0	0	0/+	0	0	0	0	0	0	0
Neuroleptisches malignes Syndrom	0/+	0/+	0/+	?	?	0/+	?	?	+	0/+	+	+	+	+	+++	+++	+	+
Neutropenie	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	+	0/+	0/+	0/+
Nierenfunktionsstörung	+	0	0	0	+	+	0	+	+	0	0	0/+	0	0/+	+	0	0	+
Osteopenie, Osteoporose und Knochenbrüche	+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	+	0/+	+	0/+	0/+	0/+	+	0/+	0/+
Parkinsonismus	+	+	++	+	++	0	0/+	++	0/+	++	0	++	0/+	+	+	+++	++	++
↑ Prolaktin/sexuelle Dysfunktion	+++	0	+	0	0	0	0/+	+	+	+++	0	+++	+	+	+	++	++	++
↑ QTc-Interval	++	0	+	0	0	+	0/+	0/+	+	+	+	++	++	++	+	++	+	+
Sedierung	0/+	0/+	+	0/+	0/+	+++	0/+	+/+++	+/+++	0/+	++	+	0/+	+	+++	+	+	+
Sialorrhoe	0	0	0	0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tardive Dyskinesie	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	++	+++	++	++

UAW unerwünschte Arzneimittelwirkungen, AMI Amisulprid, ARI Aripiprazol, ASE Asenapin, BRE Brexpiprazol, CAR Cariprazin, CLO Clozapin, ILO Iloperidon, LOX Loxapin, LUR Lurasidon, OLA Olanzapin, PALI Paliperidon, QUE Quetiapin, RIS Risperidon, SER Sertindol, ZIP Ziprasidon, CPZ Chlorpromazin, HAL Haloperidol, PER Perphenazin

Behandlung der Schizophrenie

- **Akutbehandlung**
 - Potente NL in individueller Dosierung
- **Rezidivprophylaxe**
 - Nach 1. Episode: 1-2 Jahre -> Dauermedikation (?)
 - Mehrfache Episode: Min 5 Jahre - Dauermedikation

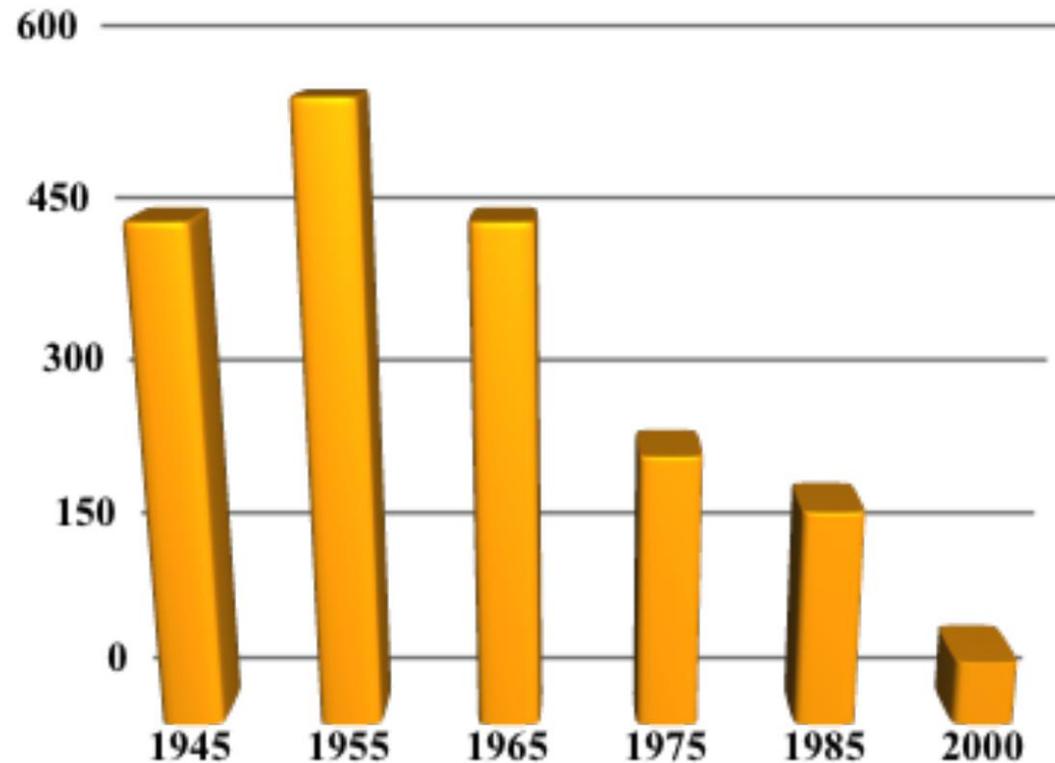
Rezidivprophylaktische Wirkung von NL



1. Leff, Wing 1971, 2. Hogarty, Goldberg 1973, 3. Hogarty 1974, 4. Hirsch 1973, 5. Rifkin 1977, 6. Müller 1982

Bettenentwicklung mit Einführung von NL in den USA

Betten in 1000



Neuroleptische Langzeit-Therapie

- Die Wirksamkeit von NL wurde in zahlreichen Studien belegt:
Die Rückfallhäufigkeit innerhalb von 2 Jahren beträgt
unter NL 20-30% versus Placebo 70-80%
- ABER: Nur 40-55% der schizophrenen Patienten sind adhärent
- Gründe: motor., veg., sub. UAW, etc.
- Auch dafür ist gute psychotherapeutische Behandlung unabdingbar !

Und nun ?



Neuroleptika

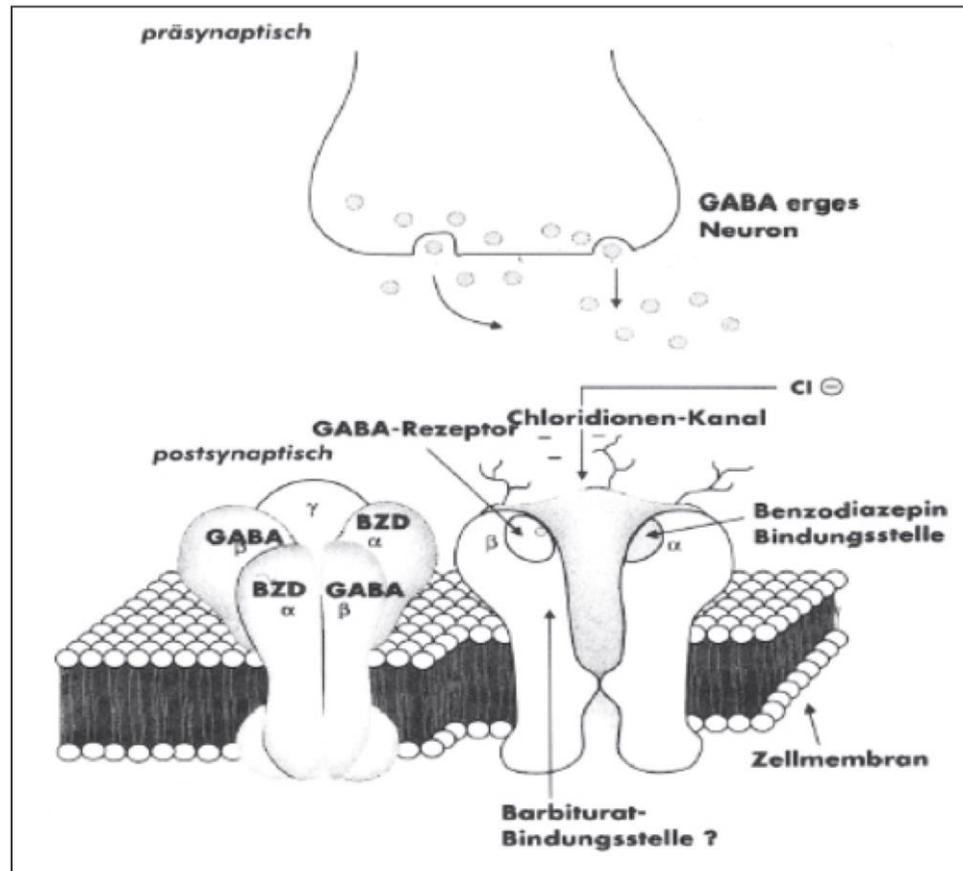
Anxiolytika und Hypnotika (syn. Tranquilizer)



Anxiolytika - Benzodiazepine

- Markteinführung von Diazepam 1963
- Unterschiede bestehen in der Anflutung im ZNS, Rezeptoraffinität und HWZ
- Unmittelbare Wirkung über Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren bei guter Verträglichkeit

Benzodiazepine (BZD) - GABA_A Rezeptor



Riederer, Laux, Springer, 2010

Indikationen von Benzodiazepine

Tabelle 3.2.8: Benzodiazepine: Wichtigste pharmakologische Wirkungen und therapeutische Anwendung (nach Haefely et al., 1983)

Pharmakologische Wirkungen	Klinische Indikationen
Anxiolyse, Antikonflikt- und Antifrustrationswirkung; Enthemmung gewisser Verhaltensformen	Angst, Phobien, Ängstliche Depression, Neurotische Hemmungen
Antikonvulsive Wirkungen	Verschiedenste Formen epileptischer Aktivität (Epilepsien, Konvulsivavergiftungen)
Dämpfung der psychischen Reaktionsbereitschaft auf Reize (»Sedation«)	Hyperemotionelle Zustände, Erregungszustände
Schlaffördernde Wirkung	Schlafstörungen
Dämpfung zentral vermittelter vegetativ nervöser und hormonaler Antworten auf emotionelle und psychische Reize	Psychosomatische Störungen (kardiovaskuläre, gastro-intestinale, urogenitale, hormonelle)
Zentrale Verminderung des Skelettmuskeltonus	Somatisch bedingte und psychogene Muskelspasmen, Tetanus
Verstärkung der Wirkung von zentral dämpfenden Pharmaka; anterograde Amnesie	Anästhesiologie für chirurgische und diagnostische Eingriffe
Fehler direkter Wirkungen außerhalb des Zentralnervensystems; ungewöhnlich geringe Toxizität	Breites Indikationsfeld wegen guter allgemeiner Verträglichkeit in therapeutischen Dosen

Riederer, Laux, Springer, 2010

Gewöhnung unter Benzodiazepine

- Abhängigkeits- und Missbrauchsrisiko vorhanden
(va für Präparate mit kurzer HWZ)
- Daher wenn mgl nicht längere Einnahme als 4-6 Wochen
-> Niedrigdosisabhängigkeit
(in therapeutischen Dosis ohne Dosissteigerung)

Unerwünschte Wirkungen von BZD

- Hang-over mit Tagesmüdigkeit + Konzentrationsstörungen
- Erhöhte Sturzgefahr
- Anterograde Amnesie bei zu rascher Aufdosierung
- Paradoxe BZD Wirkung
- Bei schweren Intoxikationen -> Atemdepression

Benzodiazepine

- Unerwünschte Wirkungen der längerfristigen Anwendung

- Chronische Antriebschwäche
- Affektive Indifferenz
- Kognitiv-mnestische Defizite
- Libidoverlust
- Muskuläre Schwäche
- Sekundäre Angst- und Schlafstörungen

Absetzeffekte unter Benzodiazepine

- **Rückfallsymptome:**

Wiederauftreten der Symptomatik der Grunderkrankung nach Absetzen

- **Reboundeffekte:**

Verstärktes Auftreten der Symptome der Grunderkrankung nach Absetzen (Mechanismus: GABA Rezeptor Down Regulation)

- **Entzugssymptome:**

Auftreten von Symptomen der Erregung, die zuvor nicht bestanden haben (Mechanismus: Relativer GABA-Wirkungsmangel)

Äquivalenzdosen verschiedener BZD im Vergleich zu 10mg Diazepam

Substanz	Handelsname	Äquivalenzdosis ^a [mg]
Diazepam	Valium®, Faustan®	10
Alprazolam	Tafil®	0,5–1
Bromazepam	Lexotanil®	6
Brotizolam	Lendormin®	0,5
Chlordiazepoxid	Librium®	20 (25)
Clobazam	Frisium®	20
Clonazepam	Rivotril®	2 (0,5)
Clotiazepam	Trecalmo®	5
Dikaliumclorazepat	Tranxilium®	20
Flunitrazepan	Rohypnol®	0,5 (1,0)
Flurazepam	Dalmadorm®	30 (15–30)

Loprazolam	Sonin®	1,5 (1)
Lorazepam	Tavor®	2 (1)
Lormetazepam	Noctamid®	1
Medazepam	Rudotel® (früher Nobrium®)	20
Metaclazepam	Talis®	10
Midazolam	Dormicum®	7,5
Nitrazepam	Mogadan®, Radedorm®	5
Nordazepam	Tranxilium N®	20
Oxazepam	Adumbran®	30 (20–40)
Oxazolam	Tranquit®	30
Prazepam	Demetrin®	20
Temazepam	Planum®, Remestan®	20
Tetraazepam	Musaril®	20
Triazolam	Halcion®	0,5

Schneider, 2012

Hypnotika

- Benzodiazepine
 - «Z»- Substanzen: Zoplidem, Zopiclon
 - In niedriger Dosierung gewisse Selektivität bzgl Schlafanstoss
- Antihistaminika
- Sedierende Antidepressiva
- Niederpotente Neuroleptika

Tranquilizer

Medikamente in der ADHS Behandlung

- **Methylphenidat (Ritalin®), Concerta®) – Mittel der 1. W.**
 - Meist Beginn mit unret. Ritalin:
 - rascher Wirkeintritt nach ca 15-30min
 - maximale Wirksamkeit nach 2-3h
- Atomoxetin (Strattera®)
- Lisdexamfetamin (Elvanse®)

Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen



Medikamente in der Behandlung von Alkoholabhängigen

- Stationärer Alkoholentzug: Oxazepam (Seresta®), Clomethiazol (Distaneurin®)
- Rezidivprophylaxe:
 - Acamprosat (Campral®) } Anticraving Wirkung
 - Naltrexon (Nemexin®) } Trinkmengen-red.Wirkung
 - Nalmefen (Selincro®) }
 - Disulfiram (Antabus®) } aversive Wirkung

Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen

Nachweisbarkeit im Drogen-Urinscreening

Substanz	Zeitraum
Amphetamine	Ca. 1–3 Tage
Barbiturate	Ca. 24 h bis 7–21 Tage (je nach Präparat und Halbwertszeit)
Benzodiazepine	Bis zu einer Woche (bei Leberinsuffizienz bis zu 2 Wochen) (abhängig von Präparat, Metaboliten und Halbwertszeit)
Cannabis	Einmalige Einnahme: ca. 3–4 Tage Gelegentliche Einnahme: ca. 10 Tage Regelmäßige, dauerhafte Einnahme: bis ca. 35 Tage
Kokain	Ca. 1–2 Tage
Methadon	Bis zu 5 Tage
Opiate	Ca. 1–4 Tage

Schneider, 2012

Medi. Unterstützungsmöglichkeiten bei der Raucherentwöhnung

Substanz	Tagesdosierung	Dosisverteilung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen	Pharmakodynamik	Pharmakokinetik ($t_{1/2}$)	Interaktion	Besonderheiten
Nikotin	8–52 mg (Pflaster), bis 60 mg (Kaugummi)	1-mal tgl. (Pflaster), bis zu 16-mal tgl. (Kaugummi)	Lokale Reizungen, GIT-Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel, Palpitationen, Vorhofflimmern	Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen oder Herzinsuffizienz, kurz zurückliegender Schlaganfall, Schwangerschaft/Stillzeit	Substitution der Nikotinwirkung durch Stimulation von nikotinergen Acetylcholinrezeptoren	HWZ 30–120 min, HWZ der zerebralen Wirkung 15 min	Enzyminduktion in der Leber, Verringerung zirkulierender Katecholamine	Rezeptfrei, nur in Kombination mit regelmäßiger Beratung sinnvoll
Bupropion (Zyban®)	150–300 mg	1–2 Tbl. mit 8 h Abstand, nicht nach 16 Uhr	Schlafstörungen, Zittern, Konzentrationsstörungen, Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel, GIT-Beschwerden, Tachykardie, Blutdruckanstieg, Krampfanfälle, Reizbarkeit, Halluzinationen	Frühere epileptische Anfälle oder erhöhte Anfallsbereitschaft, schwere Leberzirrhose, bipolare affektive Störung, Bulimie/Anorexie	Wiederaufnahmehemmer für Dopamin und Noradrenalin		MAO-Hemmer, v. a. Tranylcypromin, Antipsychotika, andere Antidepressiva, Theophyllin, Malariamittel, Tramadol, systemische Steroide, Chinolole	Einschleichend dosieren
Vareniclin (Champix®)	Einschleichend 0,5–2 mg	1–0–1 Tbl.	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Blähungen	Schwangerschaft, Stillzeit	»Pufferung« an nikotinischen Acetylcholinrezeptoren		Unbekannt	

Schneider, 2012

Suchtmittel	Medikation bzw. Antidot bei Intoxikation ^b	Medikation bei Entzug	Medikation bei Entwöhnung
Alkohol	Keine Bei selbst- oder fremdgefährdender Agitation z. B. <i>Haloperidol</i> möglich	<i>Clomethiazol</i> ² , <i>BZD</i> ² , <i>Clonidin</i> , <i>Carbamazepin</i> ² (Anfallsverhütung bei Alkoholentzugssyndrom), AP bei Delir	<i>Naltrexon</i> ² , <i>Nalmefen</i> ² , <i>Acamprosat</i> ² , ggf. <i>Disulfiram</i> ²
<i>BZD</i> , <i>Zolpidem</i> , <i>Zopiclon</i>	<i>Flumazenil</i> ² (Antidot bei BZD)	<i>BZD</i> , stufenweise Reduktion	–
GHB	–	<i>BZD</i>	–
Opiate (z. B. <i>Codein</i> , <i>Heroin</i> , <i>Methadon</i>)	<i>Naloxon</i> ² (Antidot)	<i>Buprenorphin</i> , <i>Methadon</i> , <i>Levomethadon</i> , <i>Clonidin</i> plus symptomatische Therapie	<i>Naltrexon</i> ² , alternativ: Substitution mit <i>Methadon</i> ² , <i>Levomethadon</i> ² , <i>Buprenorphin</i> ² , <i>Buprenorphin/Naloxon</i> ²
<i>Kokain</i> , Amphetamine, »synthetische Drogen« (<i>Crystal Meth</i> , <i>Ecstasy</i> , <i>MDMA</i> , <i>MDA</i>)	<i>BZD</i> , Antipsychotika, ggf. Kalziumantagonist	<i>Bupropion</i> , <i>Desipramin</i> , <i>Imipramin</i> , ggf. <i>BZD</i> oder <i>Tiagabin</i> , <i>Topiramat</i> , <i>Valproat</i>	<i>Bupropion</i> , <i>Desipramin</i> , <i>Imipramin</i> , ggf. <i>Disulfiram</i> , <i>Modafinil</i> , <i>Tiagabin</i> , <i>Topiramat</i> , <i>Valproat</i> (► 7.2.4)
Psychomimetika (<i>Ketamin</i> , <i>LSD</i> , <i>Meskalin</i> , <i>Psilocybin</i> u. a.)	<i>BZD</i> , ggf. AAP	–	–
<i>Cannabis</i> und synthetische Cannabinoide	<i>BZD</i> , Antipsychotika	–	–
<i>Nikotin</i>	–	Nikotinpflaster ² , Nikotinkaugummi ² , Nikotinsublingualtablette ² , <i>Bupropion</i> ² , <i>Vareniclin</i> ²	Nikotinpflaster ² , Nikotinkaugummi ² , Nikotinsublingualtablette ² , <i>Bupropion</i> ² , <i>Vareniclin</i> ²

Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit

Substanz		Wirkstärken	Tagesdosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen	Pharmakodynamik	Interaktionen	Besonderheiten
Methadon	D/L-Methadon Rezeptur 1% Lsg.	Individuell dosierbar	20–200 mg	Übelkeit, Sedierung, Obstipation, Atemdepression, Schwitzen, Pruritus, Exanthem, Kopfschmerzen, Antriebsstörung, zerebrale Krampfanfälle	Behandlung mit MAO-B-Hemmern, Narkotika-Antagonist oder Narkotika-Agonist/Antagonist (außer z. B. Behandlung einer Überdosis)	HWZ bis 24 h, dadurch Einmalgabe in 24 h ausreichend	Wirkungsverstärkung durch Alkohol und alle zentral dämpfenden Arzneimittel (Benzodiazepine), Clonidin und verwandte Substanzen, MAO-Hemmer, CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren	Rezeptur, mit Zusätzen, um missbräuchliche i.v.-Anwendung zu verhindern, vor Einnahme in der Praxis dosierbar oder in Einzeldosen durch Apotheker
	Methadict® Tbl.	5 mg, bis 10 mg, 40 mg	20–200 mg	Wie oben	Wie oben	Wie oben	Wie oben	Tbl. vor Einnahme auflösen (Fruchtsaft)
Levomethadon	L-Polamidon® Lsg. zur Substitution	100 ml, 3-mal 100 ml, bis 500 ml	10–100 mg	Wie oben	Wie oben	Wie oben	Wie oben	Auch als Polamidon-Tropfen zur Schmerzbehandlung verfügbar
Buprenorphin	Subutex®	0,4 mg, 2 mg, 8 mg	2–24 mg	Nebenwirkungen weniger ausgeprägt wegen partiell antagonistischer Wirkung, sonst wie oben	Schwere respiratorische Insuffizienz, schwere Leberinsuffizienz, akuter Alkoholismus oder Delirium tremens, Behandlung mit MAO-Hemmern, Kinder und Jugendliche <18 Jahre: Vorsicht bei Asthma bronchiale oder respiratorischer Insuffizienz, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz (Arzneimitteldosis ggf. herabsetzen); besonders sorgfältige ärztliche Überwachung bei Patienten mit bekannter oder vermuteter EKG-Veränderung (Verlängerung des QT-Intervalls) oder Elektrolyt-Ungleichgewicht (insbes. Hypokaliämie), Bradykardie und bei Behandlung mit Klasse-I- und -III-Antiarhythmika	Partieller Agonist/Antagonist, Ceilingeffekt bei höheren Dosen >24 mg, nur sublinguale Resorption, hohe Rezeptoraffinität und lange HWZ, daher intermittierende Gabe alle 2 Tage möglich	Wie oben	Nur bei sublingualer Verabreichung wirksam, evtl. zerstampfen; auch zur Substitution in der Schwangerschaft geeignet

Schneider, 2012

Äquivalenzdosen verschiedener BZD im Vergleich zu 10mg Diazepam

Substanz	Handelsname	Äquivalenzdosis ^a [mg]
Diazepam	Valium®, Faustan®	10
Alprazolam	Tafil®	0,5–1
Bromazepam	Lexotanil®	6
Brotizolam	Lendormin®	0,5
Chlordiazepoxid	Librium®	20 (25)
Clobazam	Frisium®	20
Clonazepam	Rivotril®	2 (0,5)
Clotiazepam	Trecalmo®	5
Dikaliumclorazepat	Tranxilium®	20
Flunitrazepan	Rohypnol®	0,5 (1,0)
Flurazepam	Dalmadorm®	30 (15–30)

Loprazolam	Sonin®	1,5 (1)
Lorazepam	Tavor®	2 (1)
Lormetazepam	Noctamid®	1
Medazepam	Rudotel® (früher Nobrium®)	20
Metaclazepam	Talis®	10
Midazolam	Dormicum®	7,5
Nitrazepam	Mogadan®, Radedorm®	5
Nordazepam	Tranxilium N®	20
Oxazepam	Adumbran®	30 (20–40)
Oxazolam	Tranquit®	30
Prazepam	Demetrin®	20
Temazepam	Planum®, Remestan®	20
Tetraazepam	Musaril®	20
Triazolam	Halcion®	0,5

Schneider, 2012

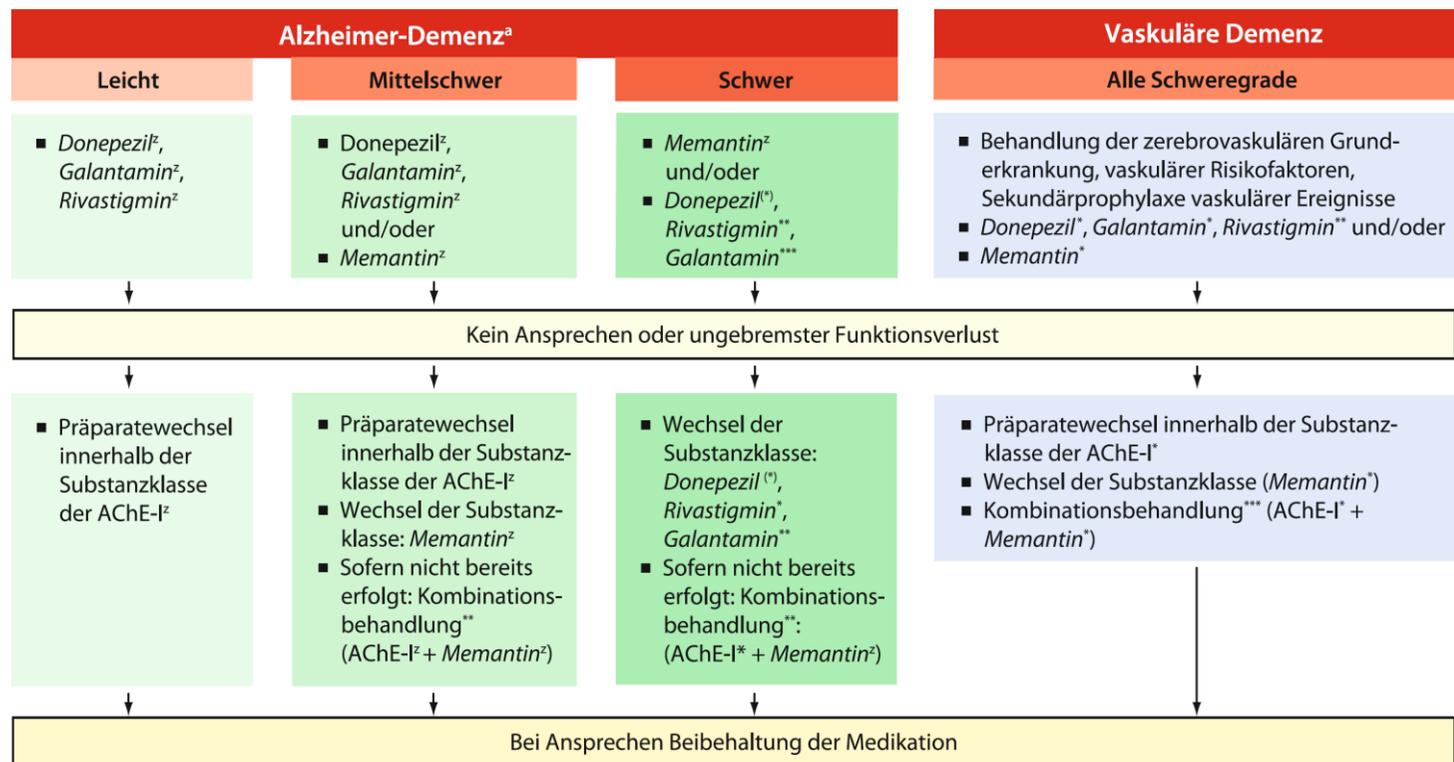
Therapieziele unter Antidementiva

- Stillstand oder Verlangsamung der Progression
- Verbesserung der Symptomatik (sowohl kognitiv als auch bzgl Verhaltensstörungen)
- Möglichst langer Erhalt noch vorhandener Funktionen
- Erleichterung der Pflege
- Möglichst langer Verbleib in der vertrauten Umgebung

Wirkmechanismen von Antidementiva

- Acetylcholinesterasehemmer (AChE-I):
 - Annahme eines cholinergen Defizites durch Untergang von cholinergen Neurone -> kognitive Defizite
- NMDA (Glutamat-) Rezeptorantagonist:
 - Zur Unterdrückung der Exzitotoxizität ausgelöst durch eine überschüssende NMDA-Rezeptor-Aktivierung

Therapiealgorithmus der Alzheimer Demenz



■ **Abb. 6.1** Therapiealgorithmus bei der Alzheimer-Demenz und der vaskulären Demenz. ^a Für alle Schweregrade: Mitbehandlung chronischer und interkurrenter Begleiterkrankungen sowie Therapie vaskulärer Risikofaktoren; * Hinweise auf Wirksamkeit, aber in dieser Indikation in Deutschland (*) nicht zugelassen; ** Therapieempfehlung noch nicht ausreichend evaluiert, es liegen aber positive Studienergebnisse vor; *** Therapieempfehlung noch nicht evaluiert. AChE-I Acetylcholinesterasehemmer, ^z Zulassungsstatus

Acetylcholinesterasehemmer (AChE-I)

Präparat	Dosis/Tag	Wirkung	Nebenwirkung	Kontraindikationen
Donepezil (z. B. Aricept®)	5–10 mg (Beginn mit 5 mg 1-mal tgl. zur Nacht, ggf. Dosissteigerung nach 4–6 Wochen auf 10 mg 1-mal tgl.)	Besserung/Stabilisierung von Kognition, Alltagskompetenz und ggf. Verhaltensstörungen; cholinerge Stimulation	Cholinerge Nebenwirkungen: Sehr häufig: gastrointestinale Nebenwirkungen (v. a. Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen), Gewichtsabnahme, Anorexie, Reduktion der Herzfrequenz, vereinzelt sinuatrialer oder atrioventrikulärer Block Selten: ZNS-Nebenwirkungen (Schwindel, Verwirrtheit, epileptische Anfälle, Insomnie, Müdigkeit), Muskelkrämpfe	Asthma bronchiale, höhergradiger AV-Block oder andere Herzrhythmusstörungen wie das Sick-Sinus-Syndrom oder schwere Bradykardie, floride Magen- oder Duodenalulzera, Störungen der Darmperistaltik oder der Sphinkterfunktion
Galantamin (z. B. Reminyl®)	8–24 mg (Beginn mit 8 mg, Dosissteigerung um 8 mg nach 4–6 Wochen)	Besserung/Stabilisierung von Kognition, Alltagskompetenz und Verhaltensstörungen; cholinerge Stimulation	► Donepezil	► Donepezil
Rivastigmin (z. B. Exelon®)	Oral: 3–12 mg/Tag, verteilt auf 2 Einzeldosen (Beginn mit 1,5 mg 2-mal tgl. zu den Mahlzeiten; nach mindestens 14 Tagen Steigerung auf 2-mal 3 mg tgl.; weitere Dosissteigerungen nach jeweils mindestens 14 Tagen mögl., therapeutischer Bereich zwischen 6 und 12 mg/Tag) Transdermales Pflaster: Beginn mit 4,6 mg/24 h, nach 4 Wochen Steigerung auf 9,5 mg/24 h	Besserung/Stabilisierung von Kognition, Alltagskompetenz und möglicherweise von Verhaltensstörungen; cholinerge Stimulation	► Donepezil Bei Patienten mit M. Parkinson kann es zu einem vermehrten Auftreten von Tremor kommen. Bei der Anwendung des transdermalen Pflasters kann es zu Hautreaktionen an der Applikationsstelle kommen	► Donepezil

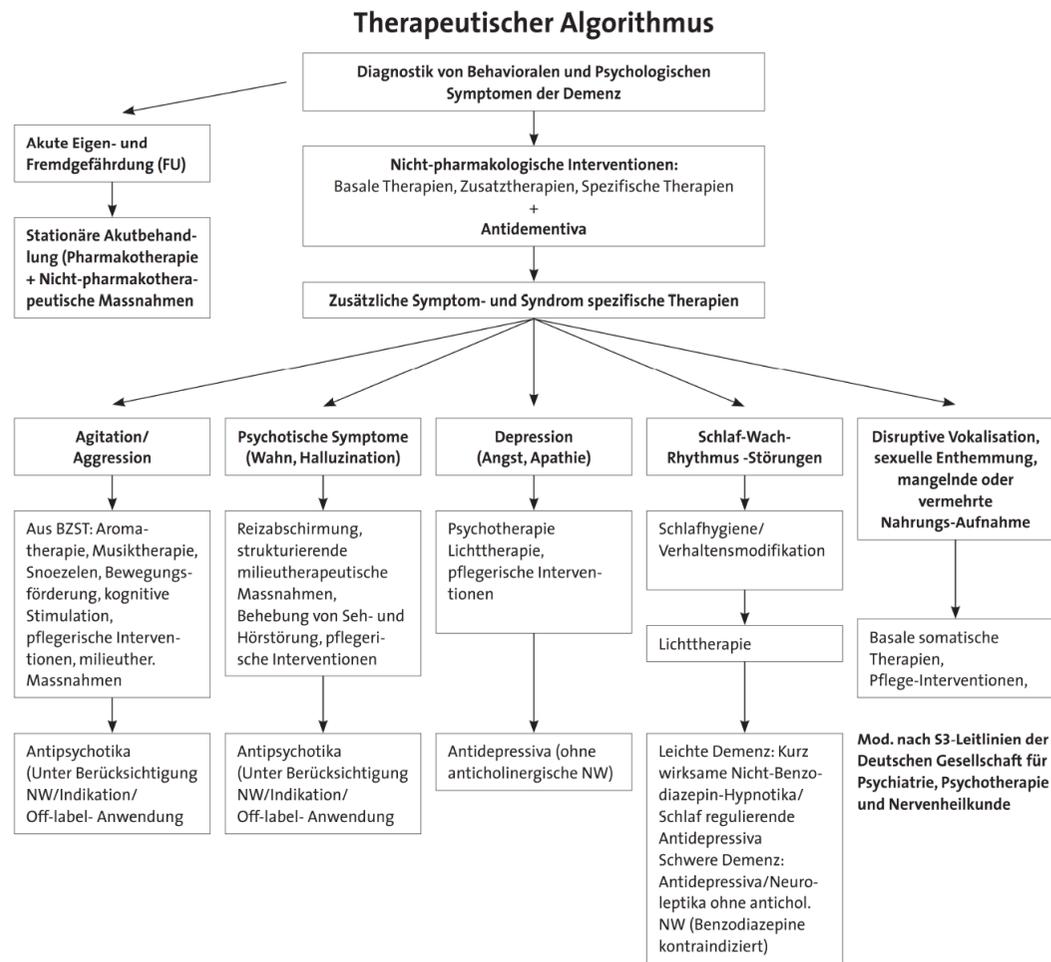
Schneider, 2012

NMDA (Glutamat-) Rezeptorantagonist

Meman- tin (z. B. Axura®)	10–20 mg (Beginn mit 5 mg/Tag am Morgen, wöchentli- che Steigerung der Dosis um jeweils 5 mg bis zur Maxi- maldosis von 20 mg)	Besserung/ Stabilisierung von Kognition, Alltagskompe- tenz und ggf. Verhaltensstö- rungen	Kopfschmerzen, Mü- digkeit, Schwindel, aber auch Verwirrt- heit, Obstipation	Schwere Nieren- insuffizienz, Krampfanfälle in der Anamnese
---------------------------------	--	--	---	--

Schneider, 2012

Umgang mit herausforderndem Verhalten



Savaskan et al, 2014

Antidementiva

Zu guter Letzt, wie man es nicht macht....



**Herzlichen
Dank!**

**Bei Fragen:
rebecca.classen@clienia.ch**