

36.1	Antidepressiva	4	36.2	Neuroleptika (Antipsychotika)	54
36.1.1	Tri- und tetracyclische Antidepressiva	5	36.2.1	Phenothiazinderivate	56
	Amitriptylin	6		Alimemazin	57
	Clomipramin	8		Chlorpromazin	57
	Doxepin	10		Fluphenazin	59
	Imipramin	12		Levomepromazin	60
	Mianserin	14		Perazin	62
	Mirtazapin	16		Perphenazin	64
	Nortriptylin	17		Promethazin	66
	Opipramol	19	36.2.2	Weitere tricyclische Neuroleptika	67
	Tianeptin	20		Asenapin	68
	Trimipramin	22		Chlorprothixen	69
36.1.2	Inhibitoren der Monoamin-Wiederaufnahme	24		Clozapin	70
	Atomoxetin	24		Flupentixol	72
	Bupropion	26		Loxapin	74
	Citalopram/Escitalopram	26		Olanzapin	75
	Desvenlafaxin	28		Prothipendyl	76
	Duloxetin	30		Quetiapin	78
	Esketamin	31		Zuclopenthixol	80
	Fluoxetin	31	36.2.3	Butyrophenone	81
	Fluvoxamin	33		Benperidol	82
	Milnacipran	35		Bromperidol	84
	Paroxetin	36		Droperidol	85
	Reboxetin	38		Haloperidol	85
	Sertralin	39		Melperon	87
	Solriamfetol	41		Pipamperon	89
	Sulpirid	42	36.2.4	Atypische Neuroleptika	91
	Trazodon	42		Amisulprid	91
	Venlafaxin	44		Aripiprazol	93
	Vortioxetin	45		Fluspirilen	94
36.1.3	Lithiumtherapie	46		Paliperidon	96
36.1.4	Monoaminoxidasehemmer	48		Pimozid	98
	Moclobemid	48		Reserpin	99
	Tranylcypromin	50		Risperidon	99
36.1.5	Weitere Antidepressiva	51		Sertindol	101
	Agomelatin	51		Sulpirid	102
	Lamotrigin	53		Tetrabenazin	104
	Johanniskraut	53		Tiaprid	105
	Tryptophan	54		Ziprasidon	106
			36.3	Tranquilizer	108

36.3.1 Benzodiazepine 109

Alprazolam 112
Bromazepam 113
Brotizolam 114
Chlordiazepoxid 115
Clobazam 116
Clorazepat/Dikaliumclorazepat 116
Diazepam 117
Flunitrazepam 118
Flurazepam 119
Lorazepam 120
Lormetazepam 121
Medazepam 122
Midazolam 123
Nitrazepam 124
Oxazepam 125
Prazepam 126
Temazepam 126

36.3.2 Andere Tranquillanzien 127

Buspiron 127

Hydroxyzin 129

36.4 Psychostimulanzien/Analeptika 130

Amifampridin 131
Clomethiazol 132
Coffein 133
Deanol 135
Dexamfetamin 136
Doxapram 138
Fampridin 139
Guanfacin 140
Hämatoporphyrin 141
Lisdexamfetamin 141
Magnesiumhaltige Präparate 143
Methylphenidat 143
Modafinil 145
Pitolisant 147
Rhodiola-Trockenextrakt
(Rosenwurz) 147
Riluzol 148

Psychopharmaka sind Medikamente, die das zentrale Nervensystem beeinflussen, um psychische Funktionen wie Stimmung, Wahrnehmung und Antrieb zu modulieren und psychische Störungen zu behandeln. Sie wirken auf Neurotransmitter-Systeme im Gehirn und umfassen verschiedene Gruppen, darunter Antidepressiva, Neuroleptika (Antipsychotika), Beruhigungsmittel (Tranquilizer) und Stimmungsstabilisatoren (Phasenprophylaktika). Sie können allerdings die Grunderkrankung nicht heilen, sondern lediglich die Symptomatik abmildern.

Antidepressiva wirken depressionslösend und stimmungsaufhellend. Zusätzlich können sie antriebssteigernd, antriebsneutral oder antriebsdämpfend sowie sedierend und angstlösend wirken, indem sie das Gleichgewicht von Neurotransmittern wie Serotonin beeinflussen. Antidepressiva wirken meist nicht sofort, sondern erst nach Tagen bis Wochen. Sie müssen oft über Monate bis Jahre eingenommen werden, um Rückfälle zu vermeiden. Antidepressiva werden hauptsächlich in SSRI, SSNRI/SNRI, tricyclische Antidepressiva, MAO-Hemmer und moderne atypische Antidepressiva eingeteilt. Die Vertreter der verschiedenen Klassen unterscheiden sich in Wirkungen und Nebenwirkungen.

Neuroleptika sind Psychopharmaka, die hauptsächlich bei schweren psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Psychosen und Manien eingesetzt werden, um Symptome wie Wahnvorstellungen und Halluzinationen zu dämpfen. Sie wirken, indem sie die Wirkung des Botenstoffes Dopamin im Gehirn beeinflussen. Es gibt ältere (typische) und neuere (atypische) Arzneistoffe, die ein unterschiedliches Nebenwirkungsmuster aufweisen.

Tranquilizer sind Psychopharmaka, die angstlösend, beruhigend, muskelentspannend und schlaffördernd

wirken. Sie werden hauptsächlich zur Behandlung von Angst- und Spannungszuständen eingesetzt. Als Hauptgruppe gelten die Benzodiazepine, aber auch andere Substanzen wie bestimmte Antidepressiva oder pflanzliche Arzneimittel können hilfreich sein. Als Psychostimulanzien bezeichnet man Arzneistoffe ohne antipsychotische Wirkung, die anregend auf den Organismus wirken. Die WHO definiert Psychostimulanzien als Substanzen, die die Aktivität der Nerven erhöhen, beschleunigen oder verbessern. Einige Psychopharmaka werden auch eingesetzt, um Symptome organischer Krankheiten zu behandeln oder sie dienen als Narkosemittel.

Antidementiva, Substanzen, deren vorwiegendes Indikationsgebiet Demenzercheinungen ist, finden sich in Kap. 5.

Die zur Verfügung stehenden Psychopharmaka werden in der nachfolgenden Gliederung besprochen.

36.1 Antidepressiva

36.2 Neuroleptika

36.3 Tranquilizer

36.4 Psychostimulanzien/Analeptika

Literatur

Schäfer C: Psychopharmaka – Schulung für Pflegekräfte. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Deutscher Apotheker Verlag, 2025.

Dietmaier O, Schüpbach D (Hrsg.): Psychopharmaka in der Apotheke. Patienten erkennen, verstehen, beraten. Deutscher Apotheker Verlag, 2018.

Bleich S. et al. (Hrsg.): Handbuch Psychopharmaka, 4. Aufl., Hogrefe-Verlag, 2022.

S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen. AWMF-Register Nr. 038-020, Version 3.0, 2025.

36.1 Antidepressiva

Depressionen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Schätzungsweise 16 bis 20 von 100 Menschen erkranken mindestens einmal an einer Depression oder einer chronisch depressiven Verstimmung (Dysthymie). Frauen sind häufiger betroffen als Männer, ältere Menschen öfter als junge Menschen. Die Depression ist eine behandlungsbedürftige psychische Störung. Bei den typischen Merkmalen für eine Depression wird zwischen Haupt- und Nebensymptomen unterschieden. Hauptsymptome sind gedrückte, depressive Stimmung, Freudlosigkeit und wenig Interesse an Dingen, die einem vorher wichtig waren, sowie Antriebsmangel und schnelle Ermüdung, oft schon nach kleinen Anstrengungen. Als Nebensymptome gelten verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, geringes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle, innere Unruhe, Hoffnungslosigkeit, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit und Selbsttötungsgedanken oder -versuche. Oft werden negative Gedanken und Eindrücke überbewertet und positive Aspekte nicht wahrgenommen. Das Gefühlsleben ist eingeeengt, das sexuelle Interesse vermindert oder erloschen. Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sind dadurch beeinträchtigt.

Die Depression wird nach ICD-10 in depressive Episoden und rezidivierende depressive Störungen unterteilt, jeweils mit Abstufungen nach den Schweregraden leicht, mittelgradig und schwer. Schwere Episoden werden weiterhin in solche ohne und mit psychotischen Symptomen unterschieden, basierend auf der Anzahl von Haupt- und Nebensymptomen und der Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit.

Die bipolare Störung ist eine psychische Erkrankung, die den affektiven Störungen zugeordnet wird. Charakteristisch ist, dass die Betroffenen zwischen manischen und depressiven Episoden schwanken. Emotionale Hochphasen wechseln sich mit starken Tiefpunkten der Antriebslosigkeit und Niedergeschlagenheit ab.

Von saisonal bedingter Depression (auch Winterdepression genannt) wird gesprochen, wenn sich Symptome einer depressiven Episode ausschließlich und wiederholt zu einer bestimmten Jahreszeit, typischerweise im Herbst und Winter zeigen.

Die Mechanismen der Depression sind komplex und umfassen neurobiologische Veränderungen wie Ungleichgewichte der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und Noradrenalin, funktionelle Störungen im Gehirn (Hippocampus, präfrontaler Kortex) und Stresshormon-Ungleichgewichte, die durch genetische

Faktoren, belastende Lebensereignisse und soziale Isolation ausgelöst werden können. Störungen im Gleichgewicht von Botenstoffen wie *Serotonin*, *Dopamin* (Freude, Motivation) und *Noradrenalin* (Stimmung, Wachheit) spielen eine zentrale Rolle. Dies lässt sich durch eine Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme der Neurotransmitter aus dem synaptischen Spalt in die terminalen Nervenendigungen (Präsynapse), durch eine Steigerung der Freisetzung der Neurotransmitter aus den terminalen Nervenendigungen oder durch eine Hemmung des Abbaus der Neurotransmitter erreichen. Die gegenwärtig eingesetzten Antidepressiva wirken wahrscheinlich durch einen oder mehrere der genannten Mechanismen.

Die Geschichte der Antidepressiva begann in den 1950er Jahren mit der Entdeckung von *Iproniazid*, einem MAO-Hemmer, und dem ersten tricyclischen Antidepressivum *Imipramin* (1957/1958), das als Meilenstein gilt und die Ära der modernen Psychopharmakologie einläutete. Es folgten weitere Wirkstoff-Generationen, die auf spezifischere Mechanismen abzielten und besser verträglich waren. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wurden in den 1990ern populär, da sie gezielter wirken und weniger Nebenwirkungen aufweisen, was die Behandlung revolutionierte.

Spätere Generationen umfassen Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NRI), kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), und Mittel mit *Melatonin*-agonistischen oder Dopamin-agonistischen Effekten.

Die Entwicklung der Antidepressiva von einer anfänglichen zufälligen Entdeckung zu einer präzisen, auf Neurotransmittern basierenden Pharmakologie mit breiter Palette an Arzneistoffen führte dazu, dass sich bei jeder neuen Generation die Verträglichkeit und Wirksamkeit verbesserte.

Die antidepressive Wirkung tritt bei der überwiegenden Anzahl an Arzneistoffen erst verzögert ein und manifestiert sich erst nach einigen Wochen. Zu Beginn der Behandlung mit Antidepressiva treten zunächst die Nebenwirkungen auf. Das Reaktionsvermögen kann verändert sein, die aktive Teilnahme am Straßenverkehr ist zu unterlassen. Alkohol sollte ebenfalls vermieden werden. Eine Abhängigkeit besteht praktisch nicht.

Die Zulassung verschiedener Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen ist nicht einheitlich. MAO-Hemmer sowie tri- und tetracyclische Substanzen sind bis zum 18. Lebensjahr nicht zugelassen.

sen. Da es bisher nicht gelang, eine Wirksamkeit nachzuweisen und ein hohes Intoxikationsrisiko besteht, sollten diese Medikamente bei Depressionen im Kindes- und Jugendalter nicht gegeben werden. Die meisten selektiven Serotonin- und Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer sind bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls nicht zugelassen, werden jedoch häufig Off-Label eingesetzt. Einen Wirksamkeitsnachweis und eine Zulassung gibt es nur für *Fluoxetin* und *Fluvoxamin* bei Kindern ab acht Jahren. Extrakte aus *Johanniskraut* dürfen bei Kindern ab zwölf Jahren angewendet werden. Lithiumsalze sind ebenfalls für Kinder ab zwölf Jahren zur Behandlung bipolarer Störungen zugelassen. Im Folgenden werden zunächst die klassischen tri- und tetracyclischen Antidepressiva besprochen, dann die Gruppen der selektiven Wiederaufnahmehemmer, die Lithiumtherapie, Monoaminoxidase-Inhibitoren und schließlich die strukturell abweichenden Arzneistoffe.

Literatur

- Erfurth A, Sachs G: Wie wirken Antidepressiva? Weil sie einen Serotoninmangel im Gehirn ausgleichen? psychopraxis. Neuopraxis 2023; 26: 100–107 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00739-023-00898-w>.
- Kasper S et al. (2021) Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus Statement. JATROS Neurologie & Psychiatrie, Sonderheft März 2021.
- Benkert O, Hippus H (Hrsg): Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 13. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, 2021.
- Gehrich J, Nagel LT, Bscor T. Leitliniengerechte Pharmakotherapie der Depression. Arzneiverordnung in der Praxis, 45(3):141–148, 2018
- Härter M, Priem P: Diagnostik und Behandlung bei unipolarer Depression. Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 355–61; DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0074.
- S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression. AWMF Registernummer nvl-005, Version 3.2, Stand 29.09.2022, gültig bis 28.09.2027.

36.1.1 Tri- und tetracyclische Antidepressiva

Tri- und Tetracyclische Antidepressiva sind ältere, aber immer noch wichtige Medikamentengruppen zur Behandlung von Depressionen, die sich durch ihre chemische Ringstruktur mit drei bzw. vier Rin-

gen unterscheiden. In Tab. 36.1 sind entsprechende Wirkstoffe mit ihren mittleren peroralen Tagesdosen für Erwachsene zusammengefasst.

Tri- und Tetracyclische Antidepressiva hemmen eine Vielzahl synaptischer Transportproteine und Rezeptoren in jeweils unterschiedlichem Ausmaß, wodurch sich charakteristische pharmakologische Eigenschaften ergeben. Während tri- und tetracyclische Antidepressiva mittlerweile als erste Wahl von neueren, besser verträglichen Medikamenten abgelöst wurden, bleiben sie wie beispielsweise *Amitriptylin* oder *Mirtazapin* aufgrund ihrer Wirksamkeit in bestimmten Fällen unverzichtbar.

Strukturell sind die meisten Antidepressiva dieser Gruppen basisch substituierte tricyclische Diphenylamin- oder Diphenylmethanderivate. Sie zeigen zwar eine gewisse Ähnlichkeit mit Phenothiazinen und Thioxanthenen, unterscheiden sich jedoch deutlich in ihrer Stereochemie. Das Dreiringsystem ist nicht planar, sondern gewinkelt. Die antidepressive Wirkung ist umso stärker, je stärker die beiden äußeren Ringe des tricyclischen Systems gegeneinander verwinkelt bzw. verdreht sind.

Nach peroraler Gabe werden tri- und tetracyclische Antidepressiva innerhalb von vier bis acht Stunden resorbiert. Die Elimination erfolgt vorwiegend hepatisch, wobei wiederum aktive Metabolite entstehen können. Tri- und tetracyclische Antidepressiva werden überwiegend durch CYP450-Enzyme wie CYP2C19 oder CYP2D6 hepatisch biotransformiert, woraus ein hohes Interaktionspotenzial resultiert. Zudem sind für diese Enzyme bei bis zu 10 % der Bevölkerung genetische Varianten beschrieben, die zu einer klinisch relevanten Steigerung oder Verminderung der Enzymaktivität führen. Somit zeigen die Eliminationshalbwertszeiten eine hohe individuelle Streuung. Auch ohne weitere Arzneimittelinteraktionen können daher unter hohen Standarddosen toxische Plasmakonzentrationen aufgebaut werden, was nur durch ein effektives therapeutisches Drug Monitoring zuverlässig verhindert werden kann.

Die antidepressive Wirkung der tri- und tetracyclischen Antidepressiva ist ab mittelschweren Depressionen wissenschaftlich gesichert. Wie bei jeder antidepressiven Therapie setzen unerwünschte Wirkungen wie z. B. Sedierung oder anticholinerge Symptome (Tab. 36.2) vor der um ca. ein bis drei Wochen verzögert auftretenden, antidepressiven Wirkung ein, werden aber im Laufe der Behandlung geringer.

Aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung gehören Mundtrockenheit, Verstopfung, Schwindel, Müdigkeit und Sehstörungen sowie Blutdruckabfall (Orthostase), Herzrhythmusstörungen und Sedierung zu den häufigen Nebenwirkungen. Auch Gewichtszu-

36.1 Antidepressiva

Tab. 36.1 Nach Zielsymptomatik geordnet

INN	Mittlere perorale Dosis	INN	Mittlere perorale Dosis, Erwachsene
Desipramintyp		Amitriptylintyp	
Nortriptylin	50–100 mg	Amitriptylin	30–150 mg
Imipramintyp		Amitriptylinoxid	90–120 mg
Clomipramin	50–150 mg	Doxepin	75–150 mg
Imipramin	50–150 mg	Mirtazapin	15–45 mg
Maprotilin	75–150 mg	Opipramol	100–150 mg
Mianserin	30–90 mg	Trimipramin	75–150 mg

nahmen, Schwitzen, Tremor, Schlafstörungen und Sexualfunktionsstörungen sind möglich. Wegen der kardialen Nebenwirkungen sind tricyclische Antidepressiva bei Herzpatienten oft kontraindiziert. Eine Überdosierung kann zu Krampfanfällen, Herzproblemen und Bewusstseinsstörungen führen.

Tab. 36.2 Anticholinerge und sedierende Wirkung von tri- und tetracyclischen Antidepressiva

INN	Anticholinerge Wirkung	Sedierende Wirkung
Amitriptylin	++++	+++
Amitriptylinoxid	+++	++
Clomipramin	++	++
Doxepin	++	+++
Imipramin	++	++
Maprotilin	+	++
Mianserin	–	+++
Nortriptylin	++	+
Trimipramin	++	+++

Tri- und tetracyclische Antidepressiva können das Reaktionsvermögen beeinflussen und potenzieren die Wirkung von Alkohol und kreislaufwirksamen Pharmaka wie *Epinephrin*, *Norepinephrin* und verwandten Wirkstoffen. Bei stärkeren anticholinergen Begleiteffekten ist Vorsicht bei Glaukom-Patienten geboten, ebenso bei älteren Patienten mit gleichzeitig bestehenden Affektionen des Urogenitaltrakts wie Prostatahypertrophie und Harnwegsinfekten. Bei Epilepsie-Patienten muss mit einer Steigerung der Krampfbereitschaft gerechnet werden. Tri- und tetracyclische Antidepressiva dürfen nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern gegeben werden. Beim Wechsel ist in jedem Fall eine mindestens zwei-

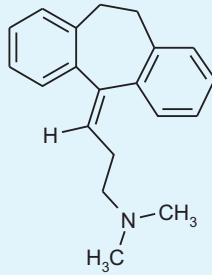
wöchige Behandlungspause einzulegen. Akute Delirien, akute Intoxikationen mit zentraldämpfenden Pharmaka oder Alkohol, Engwinkelglaukom, schwere Überleitungsstörungen und Prostataadenom mit Restharnbildung sind absolute Kontraindikationen für sämtliche Wirkstoffe dieser Gruppen. Tricyclische Antidepressiva wie *Amitriptylin* und *Nortriptylin* gelten als Mittel der ersten Wahl bei schweren Depressionen in der Schwangerschaft, wenn eine medikamentöse Therapie nötig ist, da sie gut erforscht sind. Es liegen keine eindeutigen Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko vor, allerdings können beim Neugeborenen peripartale Anpassungsstörungen mit Reizbarkeit und Zittern vorkommen, besonders unter *Clomipramin*.

Amitriptylin

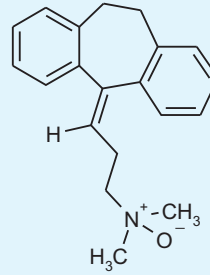
Amitriptylin, 3-(10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]-annulen-5-yliden)-*N,N*-dimethyl-1-propanamin, wird meist als in Wasser leicht lösliches Hydrochlorid, *Amitriptylinhydrochlorid* Ph.Eur., eine kristalline Substanz, Smp. 195–199 °C, angewendet, gelegentlich auch in Form des in Wasser praktisch unlöslichen Embonats. *Amitriptylin* wird peroral oder parenteral genutzt. *Amitriptylinoxid*, 3-(10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yliden)-*N,N*-dimethylpropanamin-*N*-oxid, wird als Dihydrat in Kristallform, Smp. 102–103 °C, zur peroralen Applikation eingesetzt.

Wirkungen

Amitriptylin ist ein tricyclisches Antidepressivum und besitzt eine ausgeprägte sedierende und schmerzlindernde Wirkung. Die Substanz hemmt die neuronale Aufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin und erhöht dadurch deren Konzen-



Amitriptylin



Amitriptylinoxid

tration im synaptischen Spalt. Außerdem beeinflusst *Amitriptylin* die Wirkung von Acetylcholin im Gehirn. Die erhöhte Verfügbarkeit der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin sowie die verstärkte anticholinerge Wirkung erklären den dämpfenden und beruhigenden Effekt. Die Analgesie von *Amitriptylin* ist durch den Einfluss auf die Konzentration von Serotonin zu erklären. Dieses spielt eine wichtige Rolle bei der Schmerzwahrnehmung im Gehirn, indem es eingehende Schmerzsignale filtert. Weiterhin ist *Amitriptylin* ein Antagonist an M_1 - und M_2 -Rezeptoren, H_1 - und H_2 -Rezeptoren, an α_1 - und α_2 -Adrenozeptoren sowie an 5-HT₂- und 5-HT₁-Rezeptoren.

Pharmakokinetik

Nach peroraler Gabe wird *Amitriptylin* langsam und vollständig resorbiert. Aufgrund der häufig verzögerten Magen-Darm-Passage werden maximale Plasmakonzentrationen erst nach ein bis fünf Stunden erreicht. Wegen eines nicht unerheblichen First-Pass-Effekts liegt die Bioverfügbarkeit bei 30 bis 70 %. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 97 %. Die Ausscheidung erfolgt nur zu etwa 10 % unverändert mit den Fäzes, 90 % erscheinen nach Metabolisierung im Urin. *Amitriptylin* wird hauptsächlich in der Leber biotransformiert. In therapeutischen Konzentrationen erfolgt der Metabolismus vorwiegend durch Demethylierung (CYP2C19) und Hydroxylierung (CYP2D6), gefolgt von einer Konjugation mit Glucuronsäure. Die Metabolisierung durch Demethylierung ergibt *Nortriptylin*, ebenfalls ein Antidepressivum mit stimmungsaufhellendem und antriebssteigerndem Effekt, einer Plasmaproteinbindung von 95 % und einer Eliminationshalbwertszeit von bis zu 80 Stunden. Die weitere Demethylierung und Oxidation führen zu inaktiven Metaboliten. Die Halbwertszeit schwankt zwischen 15 und 40 Stunden.

Indikationen

Amitriptylin wird vor allem in Form von Amitriptylinhydrochlorid in der Behandlung von Depressionen eingesetzt, bei denen eine beruhigende und angstlösende Wirkung erwünscht ist. *Amitriptylin* gilt aufgrund der sehr gut nachgewiesenen Wirksamkeit als Mittel der ersten oder zweiten Wahl bei der Prophylaxe von Migräne. Zahlreiche Studien belegen darüber hinaus den Nutzen gegen Spannungskopfschmerzen. *Amitriptylin* wird wegen seiner potenten anticholinergen Aktivität auch zur Unterdrückung der Speichelproduktion bei amyotropher Lateralsklerose (ALS) eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen

Amitriptylin weist eine ganze Reihe von nicht unerheblichen unerwünschten Wirkungen auf. Es kommt zur Sedierung, die oftmals erwünscht sein kann. Ausgeprägte anticholinerge Wirkungen mit Mundtrockenheit, gastrointestinalen Störungen, Harnverhalten, Akkommodationsstörungen, Auslösung eines Glaukomanfalls oder Tachykardien sind typisch bei Beginn der Behandlung. Eine orthostatische Hypotonie ist bedingt durch α -Rezeptorblockade. Ebenfalls können Schwindel, Unruhe, Muskeltremor und selten epileptogene Effekte auftreten. Bei Wegfall der Antriebshemmung besteht Suizidgefahr. Selten kommt es zu Herzrhythmusstörungen, allergischen Reaktionen, Leukopenien und Agranulozytose.

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten über 50 Jahren durchgeführt wurden, wurde in den Verum-Gruppen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus ist unbekannt.

Bei plötzlichem Absetzen von *Amitriptylin* drohen Stimmungsschwankungen, Unruhe, grippeähnliche Symptome und vereinzelt ein erhöhtes Suizidrisiko.

Wechselwirkungen

Die Wirkung von zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln und Alkohol sowie von anticholinerg wirkenden Pharmaka wird verstärkt. Die Kombination mit Tranquillanzien führt zu gegenseitiger Potenzierung. Abgeschwächt wird die Wirkung von *Guane-
thidin*, *Clonidin* und *Reserpin*. Die Induktion der Metabolisierung, beispielsweise durch verschiedene Antiepileptika oder *Johanniskraut*-Präparate, kann die Wirkung abschwächen. Wegen möglicher gefährlicher Wechselwirkungen sollten zwischen der Anwendung von MAO-Hemmern und *Amitriptylin* ein Zeitabstand von ein bis zwei Wochen liegen.

Amitriptylin kann die kardiovaskulären Effekte von *Adrenalin*, *Ephedrin*, *Isoprenalin*, *Noradrenalin*, *Phenylephrin* und *Phenylpropanolamin* verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung von *Amitriptylin* und *Methadon* ist Vorsicht geboten, da das Potenzial additiver Effekte auf das QT-Intervall und ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Wirkungen bestehen.

Die gleichzeitige Anwendung von *Amitriptylin* und *Thioridazin* (CYP2D6-Substrat) ist zu vermeiden, da die Metabolisierung von *Thioridazin* gehemmt wird und dadurch das Risiko für kardiale Nebenwirkungen steigt.

Amitriptylin kann die Wirkung von Gerinnungshemmern wie *Phenprocoumon* beeinflussen. Daher ist eine fortlaufende Kontrolle der Blutgerinnungswerte erforderlich.

Kontraindikationen

Amitriptylin darf nicht bei Vorliegen akuter Intoxikationen mit zentral dämpfenden Pharmaka, sowie bei Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung und akutem Delir angewendet werden. Vorsicht ist bei eingeschränkter Herzfunktion, Erregungsleitungsstörungen, reduzierter Leberfunktion und bei Epilepsie geboten.

Zur Anwendung von *Amitriptylin* in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Tierversuche lassen vermuten, dass es möglicherweise zu Schädigungen des Fetus kommen kann. Es sollte daher in der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. *Amitriptylin* und seine Metabolite treten in die Muttermilch über. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. *Amitriptylin* sollte zudem bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind.

Dosierung

Die Dosis ist zu Behandlungsbeginn niedrig anzusetzen und dann schrittweise zu steigern. Die Anfangsdosis bei Erwachsenen beträgt 25 mg zweimal täglich. Bei Bedarf kann die eingenommene Menge alle zwei Tage um 25 mg gesteigert werden. Die Höchstdosis beträgt 150 mg pro Tag. Die Anfangsdosis bei Patienten über 65 Jahre liegt bei 10 mg bis 25 mg täglich. Je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesgesamtdosis auf 100 bis 150 mg erhöht werden.

Kommentar

Amitriptylin ist ein klassisches tricyclisches Antidepressivum. Kritisch kann die Gabe von *Amitriptylin* für Patienten mit akuten Suizidgedanken sein. Die zuerst eintretende Antriebssteigerung bei gleichzeitig ausbleibender Stimmungsbesserung führt bei einigen Betroffenen dazu, ihre suizidalen Pläne in die Tat umzusetzen. Hierauf muss bei Therapiebeginn unbedingt geachtet werden.

Nach einem Cochrane Review hat *Amitriptylin* bei einigen erwachsenen Patienten mit Fibromyalgie eine sehr gute schmerzstillende Wirkung. Dies betrifft jedoch nur einen Bruchteil, bei den meisten Menschen ist *Amitriptylin* bei dieser Indikation nicht wirksam.

Handelspräparate (Auswahl)

Amineurin® 10 mg, 25 mg, 50 mg (HEXAL AG), Filmtbl.

Amineurin® 100 mg (HEXAL AG), Retardtbl.

Amitriptylin Amarox® 8,84 mg, 22,1 mg, 44,19 mg, 66,29 mg, 88,38 mg (Amarox Pharma GmbH), Filmtbl. + weitere Generika

Amitriptylin-CT® 25 mg, 75 mg (Abz-Pharma GmbH), Tbl.

Amitriptylin-neuraxpharm® 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg (neuraxpharm Arzneimittel GmbH), überzog. Tbl., Filmtbl.

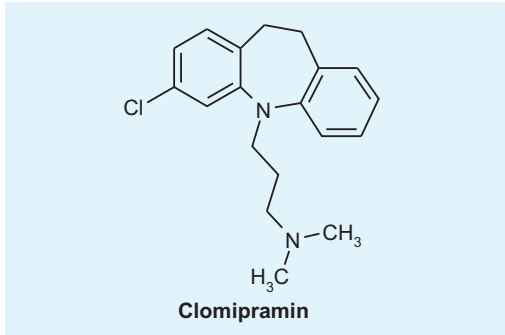
Amitriptylin-neuraxpharm® 1 ml (neuraxpharm Arzneimittel GmbH), . Lsg.

Syneudon® 50 mg (Krewel Meuselbach GmbH), Tbl.

Clomipramin

Clomipramin, 3-(3-Chlor-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-N,N-dimethyl-1-propanamin, ein Chlorderivat von *Imipramin*, wird als in Wasser, Ethanol oder Chloroform lösliches Hydrochlorid, *Clomipraminhydrochlorid* Ph.Eur.,

eine kristalline Substanz, Smp. 191–195 °C, peroral und parenteral angewendet.



Wirkungen

Clomipramin wirkt antidepressiv, dämpfend und stimmungsaufhellend. Der Wirkstoff ist ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer mit einer stärkeren Affinität zum Serotonin-Transporter (SERT). Die resultierende Wirkung führt zu einer erhöhten serotoninergen und noradrenergen Übertragung. In therapeutischer Dosierung blockiert *Clomipramin* auch muscarinische Acetylcholin-, Histamin- sowie α_1 -Adrenozeptoren und führen deshalb zu entsprechenden Nebenwirkungen. Die stimmungsaufhellende Wirkung setzt innerhalb von ca. ein bis zwei Wochen, die Wirkung gegen Zwangssymptome etwas später ein. Die sedierende Komponente ist geringer als die von *Amitriptylin*. Im lysosomalen Lipidstoffwechsel hemmt *Clomipramin* außerdem die saure Sphingomyelinase.

Pharmakokinetik

Nach peroraler Gabe findet eine schnelle und vollständige Resorption statt. Ein deutlicher First-Pass-Effekt über CYP2D6 senkt die Bioverfügbarkeit auf etwa 50 %. Die Plasmaproteinbindung ist mit 97 % nahezu quantitativ, die Metabolisierung führt zu dem ebenfalls aktiven Desmethylclomipramin. Die Ausscheidung erfolgt zu über 50 % renal und zu ca. 25 % über die Fäzes. Die Eliminationshalbwertszeiten betragen 17 bis 18 Stunden für *Clomipramin* und mehr als 24 Stunden für den aktiven Metaboliten. Die Plasmakonzentrationen schwanken interindividuell sehr stark und sind nicht direkt mit der therapeutischen Wirkung korreliert. Deshalb muss individuell nach klinischer Wirkung dosiert werden.

Indikationen

Clomipramin hat sich besonders bei der Behandlung von Zwangsstörungen bewährt. Da es ein breiteres

therapeutisches Spektrum besitzt, kann es in der Therapie von schweren behandlungsresistenten und/oder chronischen Depressionen und Angstzuständen sowie bei Halluzinationen, zwanghaften Schlafanfällen während des Tages und Enuresis nocturna bei Kindern nach dem fünften Lebensjahr eingesetzt werden, wenn andere Methoden versagen.

Unerwünschte Wirkungen

Siehe Kapiteleinleitung.

Muskelkrämpfe und Myoklonien treten häufig auf. Angstzustände, Halluzinationen, Aggressivität, Alpträume, verstärkte Depressionen, Hypomanie, Manie, Persönlichkeits- und Sprachstörungen, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Parästhesien, Desorientiertheit und auch Hitzewallungen können mit einer Inzidenz von bis zu 10 % vorkommen. Arrhythmien, Pruritus, Photosensibilisierungen, Ödeme, Ohrenklingen, Palpationen, EKG-Veränderungen und Kollapszustände werden gelegentlich beobachtet. Selten sind Ataxie, ein aktiviertes psychotisches Syndrom, EEG-Veränderungen und ein paralytischer Ileus beobachtet worden. Nur auf Einzelfälle beschränkt sich das Vorkommen von SIAHD (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion), Haarausfall, Hepatitis, allergischer Alveolitis mit oder ohne Eosinophilie.

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten über 50 Jahren durchgeführt wurden, wurde in den Verumgruppen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus ist unbekannt.

Wechselwirkungen

Die Wirkung von Sedativa und Alkohol sowie von anticholinerg wirkenden Arzneimitteln wird verstärkt. *Clomipramin* kann die antihypertensiven Wirkungen von *Guanethidin*, *Betanidin*, *Reserpin*, *Clonidin* und *Alpha-Methyldopa* vermindern oder aufheben. Bei mit *Clonidin* behandelten Patienten sind Rebound-Hypertensionen möglich. Bei gleichzeitiger Verabreichung kann *Clomipramin* die kardiovaskuläre Wirkung von Sympathomimetika wie *Epinephrin*, *Nor-epinephrin*, *Isoprenalin*, *Ephedrin* und *Phenylephrin* sowie von Nasentropfen, die Sympathomimetika enthalten, verstärken.

Die gleichzeitige Verabreichung von CYP2D6-Inhibitoren hat mitunter eine Erhöhung der Plasmakonzentration beider aktiver Substanzen zur Folge. Die Induktion der Metabolisierung, beispielsweise durch verschiedene Antiepileptika oder *Johanniskraut*-Präparate kann die Wirkung von *Clomipramin* abschwächen. Wegen möglicher gefährlicher Wechselwirkungen sollte zwischen der Anwendung von MAO-Hem-

mern und *Clomipramin* ein Zeitabstand von ein bis zwei Wochen eingehalten werden.

Kontraindikationen

Clomipramin darf bei Patienten mit akuten Intoxikationen mit zentral dämpfenden Pharmaka sowie bei Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharnbildung und akutem Delir nicht angewendet werden. Vorsicht ist bei eingeschränkter Herzfunktion, Erregungsleitungsstörungen, reduzierter Leberfunktion und bei Epilepsie geboten.

Nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung darf *Clomipramin* verordnet werden, wenn eine Prostatavergrößerung ohne Restharnbildung vorliegt. Bei Störungen der Blutbildung, Nebennierenmarktumoren und vorgeschädigtem Herzen müssen besondere Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden und regelmäßige Kontrollen stattfinden. Dies gilt insbesondere auch für ältere Patienten und Patienten mit psychischen Störungen, aufgrund einer hirnorganischen Ursache. Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen über die Anwendung von *Clomipramin* in der Schwangerschaft vor. Daher darf der Wirkstoff besonders in den ersten drei Monaten nur aus zwingenden Gründen und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht, sollte nicht gestillt werden.

Dosierung

Bei Depressionen, Zwangsstörungen, Phobien, Panikstörungen, narkoleptischem Syndrom und chronischen Schmerzzuständen werden zu Beginn der Behandlung einmal täglich, vorzugsweise abends, 75 mg eingesetzt. Falls eine niedrigere Dosierung sinnvoll ist, kann die Behandlung mit 37,5 mg *Clomipramin* täglich durchgeführt werden. In schweren Fällen kann die *Clomipramin*-Dosis innerhalb einer Woche in Abhängigkeit der Verträglichkeit auf 150 mg täglich gesteigert werden.

Kommentar

Zahlreiche, methodisch gute Studien an zum Teil großen Patientenkollektiven zeigten, dass mit *Clomipramin* bei 50 bis 70 % der Patienten eine klinisch relevante Besserung der Zwangssymptomatik erzielt werden kann. *Clomipramin* dient als Vergleichsstandard für Neuentwicklungen von Psychopharmaka für die Indikation Zwangsstörungen. Wegen seiner Wirksamkeit wurde *Clomipramin* in die WHO-Liste der unentbehrlichen Arzneimittel als einziges Medikament in der Kategorie obsessive compulsive disorders („Zwangsstörungen“) aufgenommen. Aufgrund

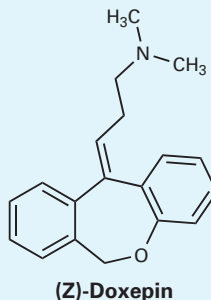
von Effizienzstudien sollte bei Panikstörungen *Imipramin* der Vorzug gegenüber *Clomipramin* gegeben werden. Wegen des Risikos einer QT-Verlängerung und dem potenziellen Auftreten von Arrhythmien wird zu Beginn der Behandlung und nach Erreichen der therapeutischen Wirkung zur Durchführung eines EKGs geraten.

Handelspräparat

Anafranil® 75 mg (Esteve Pharmaceuticals GmbH), Retardtbl. + Generika

Doxepin

Doxepin, 3-(6,11-Dihydrodibenz[*b,e*]oxepin-11-yliden)-*N,N*-dimethylpropylamin, wird als Hydrochlorid, *Doxepinhydrochlorid* Ph.Eur., ein farbloses kristallines Pulver, Smp. 184–186 und 188–189 °C, von schwach aminartigem Geruch, leicht löslich in Wasser, peroral und parenteral eingesetzt. Das Hydrochlorid ist eine Mischung aus *E*- und *Z*-Form im Verhältnis 5:1. Das *Z*-Isomer ist die pharmakologisch aktivere Form. Besonders in Lösung ist *Doxepin*-HCl lichtempfindlich.



Wirkungen

Doxepin gehört zur Gruppe der anxiolytisch und dämpfend wirkenden Antidepressiva. Für seine zentrale angstlösende und stimmungsaufhellende Wirkung wird die Hemmung des aktiven Rücktransports von Serotonin und Noradrenalin in die präsynaptischen Speicher der Nervenzellen im ZNS vermutet. Dadurch steigt die Konzentration dieser biogenen Amine am Rezeptor. Die antihistaminerge Wirkung am H₁-Rezeptor (Sedierung) und H₂-Rezeptor (Hemmung der Magensäuresekretion) sowie die peripher anticholinerge Wirkung (Verringerung der Magenmotilität) können zusätzlich erwünscht sein. Die se-

dierende Wirkung geht oft während einer längeren Einnahme zurück. Die erwünschte Stimmungsaufhellung tritt erst nach einer Einnahmedauer von zwei bis drei Wochen ein. *Doxepin* hat möglicherweise geringere kardiale Nebenwirkungen als andere tricyclische Antidepressiva.

Pharmakokinetik

Doxepin wird schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Durch den First-Pass-Effekt beträgt die Bioverfügbarkeit nur 30 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach zwei bis vier Stunden erreicht. *Doxepin* und sein aktiver Metabolit *N*-Desmethyldoxepin werden zu ca. 80 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen von *Doxepin* beträgt ca. 22 l/kg. Die Plasmaproteinbindung wird mit etwa 80 % angegeben. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 17 Stunden. Die relativ lange Halbwertszeit ermöglicht eine einmal tägliche perorale Gabe. Die Metabolisierung umfasst Demethylierung, *N*-Oxidation, Hydroxylierung und eine Glucuronsäure-Konjugation. Die Eliminationshalbwertszeit des aktiven *N*-Desmethyldoxepin-Metaboliten beträgt 51 Stunden. Die unwirksamen Metabolite werden vorwiegend renal ausgeschieden.

Indikationen

Doxepin wird zur Behandlung von endogenen, psychogenen und somatogenen Depressionen mit ängstlich-agitiertem Erscheinungsbild genutzt. In geringerer Dosierung eignet sich die Substanz auch zur ambulanten Behandlung von Angstsyndromen, Unruhe, Schlafstörungen sowie von akuten Entzugssyndromen bei Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit.

Unerwünschte Wirkungen

Doxepin führt häufig bis sehr häufig zu Akkomodationsstörungen, Benommenheit, Gewichtszunahmen, Hypotonie, Müdigkeit, Obstipation, orthostatischer Dysregulation, Schwindel, Schwitzen, Tachykardie, Tremor, verstopfter oder trockener Nase sowie zu einem passageren Anstieg der Leberenzymaktivität. Gelegentlich, besonders bei älteren Patienten, können Verwirrheitszustände, Hautausschläge, Durstgefühl, Ejakulationsstörungen und erektile Impotenz sowie Miktionsstörungen auftreten.

Wegen der starken anticholinergen Komponente kommt es unter *Doxepin* häufiger als bei anderen tricyclischen Antidepressiva zu einem pharmakogenen Delir.

Durch Interaktion mit UV-Strahlen von natürlichem Sonnenlicht, Solarien oder UV-Therapiegeräten kann unter *Doxepin* eine phototoxische Reaktion auftreten. In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten über 50 Jahren durchgeführt wurden, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) oder tricyclischen Antidepressiva (*Doxepin*) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus ist unbekannt.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Digitalisglykoside, Antibiotika, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Neuroleptika) oder zu einer Hypokaliämie führen, ist zu vermeiden. MAO-Hemmer sollen mindestens 14 Tage vor Beginn der Therapie mit *Doxepin* abgesetzt werden. Andernfalls muss mit schweren Nebenwirkungen wie Erregung, Delir, Koma, Hyperpyrexie, zerebralen Krampfanfällen und starken Blutdruckschwankungen gerechnet werden.

Kontraindikationen

Doxepin darf nicht bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Dibenzoxepine, akuten Vergiftungen mit Alkohol, Hypnotika, Analgetika und Psychopharmaka, akuten Delirien, unbehandeltem Engwinkelglaukom, akutem Harnverhalt, Prostatahyperplasie mit Restharnbildung, paralytischem Ileus und während der Stillzeit angewandt werden. Patienten, bei denen eine Blutdrucksenkung auf jeden Fall zu vermeiden ist, dürfen mit *Doxepin* nur unter sorgfältiger Kontrolle der hämodynamischen Parameter behandelt werden. Irreversible MAO-Hemmer müssen mindestens 14 Tage vor Therapiebeginn mit *Doxepin* abgesetzt werden.

Dosierung

Darreichungsform, Dosierung und Dauer der Anwendung sind abhängig von der individuellen Reaktionslage, dem Anwendungsgebiet und der Schwere der Erkrankung, weshalb genaue Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen sind.

Bei depressiven Erkrankungen und Angstsyndromen wird empfohlen, die Therapie mit 50 mg *Doxepin* am Abend zu beginnen. Wenn erforderlich, kann die Dosis nach drei bis vier Tagen auf 75 mg *Doxepin* und nach sieben bis acht Tagen auf 100 bis 150 mg pro Tag gesteigert werden. Bei ambulanter Behandlung

36.1 Antidepressiva

sollte eine Tagesdosis von 150 mg *Doxepin* nicht überschritten werden.

Bei der Behandlung von Entzugerscheinungen ist in den ersten drei Tagen häufig die Gabe von dreimal 50 mg *Doxepin* pro Tag notwendig. Danach kann eine langsame Dosisverringerung zur Beendigung der Behandlung vorgenommen werden.

Ältere Patienten benötigen deutlich niedrigere Dosen.

Kommentar

Obwohl *Doxepin* chemisch dem *Amitriptylin* ähnlich ist, ist bereits bei 25 bis 50 mg Tagesdosis eine angstlösende Wirkung zu erwarten. Nach Vergleichsstudien besteht hinsichtlich der Behandlung von Schlafstörungen eine Gleichwertigkeit mit Benzodiazepinen. Für Panikstörungen gibt es keine ausreichenden Wirksamkeitsbelege. *Doxepin* sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. In Studien zur Behandlung von Depressionen in dieser Altersgruppe zeigten tricyclische Antidepressiva keinen therapeutischen Nutzen.

Vor Beginn und während der Behandlung sind in regelmäßigen Abständen Kontrollen von Blutdruck, EKG, Blutbild, Leberfunktion und gegebenenfalls des EEG vorzunehmen.

Handelspräparate (Auswahl)

Aponal® Ampullen 25 mg (Cheplapharm Arzneimittel GmbH), Inj.-Lsg.

Aponal® Tropfen 10 mg (Cheplapharm Arzneimittel GmbH), Lsg. + Generika

Doxepin-neuraxpharm® 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg (neuraxpharm Arzneimittel GmbH), Filmtbl. + weitere Generika

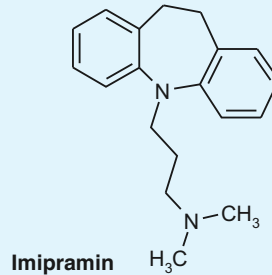
Mareen® 50 mg, 100 mg (Krewel Meuselbach), Tbl., Filmtbl.

Imipramin

Imipramin, 3-(10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-*N,N*-dimethyl-1-propanamin, wird als Hydrochlorid, *Imipraminhydrochlorid* Ph.Eur., ein kristallines, in Wasser, Ethanol und Chloroform leicht lösliches, lichtempfindliches Pulver, Smp. 174–175 °C, peroral eingesetzt.

Wirkungen

Imipramin ist das Standard-Antidepressivum aus der Gruppe der tricyclischen Antidepressiva mit geringer



sedierender Wirkung. Darüber hinaus zeigt es antinozizeptive Effekte. Akut gegeben, bewirkt *Imipramin* eine starke Hemmung der neuronalen Aufnahme von Noradrenalin, vorwiegend durch seinen Hauptmetaboliten *Desipramin*. Die Hemmung der neuronalen Aufnahme von Serotonin und die antagonistischen Eigenschaften an den muscarinergen M_1 - und M_2 -, Histamin-, α_1 - und Serotoninrezeptoren sind weniger stark ausgeprägt. *Imipramin* hemmt auch das Enzym saure Sphingomyelinase (ASM).

Im Vordergrund der Wirkung steht der stimmungsaufhellende Effekt, während die anxiolytischen und die antriebssteigernden Wirkungen deutlich schwächer sind. Wie bei anderen Antidepressiva setzt die stimmungsaufhellende Wirkung von *Imipramin* erst nach zwei bis drei Wochen ein. Sedation, Anxiolyse und die anticholinergen Effekte treten sofort zu Beginn der Therapie auf und schwächen sich im Laufe der Zeit ab. *Imipramin* potenziert die Wirkung von Analgetika bei schweren chronischen Schmerzen. Anticholinerge Effekte sind relativ stark ausgeprägt, wenn auch nicht so deutlich wie bei *Amitriptylin*.

Pharmakokinetik

Imipramin wird nach peroraler Gabe gut resorbiert, unterliegt jedoch einem starken First-Pass-Effekt, so dass die Bioverfügbarkeit zwischen 30 % und 70 % liegt. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach drei Stunden erreicht. Sie schwanken interindividuell und sind nicht direkt mit der therapeutischen Wirkung korreliert. *Imipramin* wird im therapeutischen Bereich zu ca. 90 % an Plasmaproteine gebunden und weist eine hohe Gewebeaffinität auf. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt zehn bis 19 Stunden. *Imipramin* wird nahezu vollständig metabolisiert, der zunächst entstehende Metabolit ist *Desipramin* (Halbwertszeit zwölf bis 24 Stunden). Die weitere Biotransformation über eine Hydroxylierung oder *N*-Oxidation führt zu nicht aktiven Metaboliten. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, 20 bis 25 % werden in den Fäzes wiedergefunden. Bei älteren

Patienten (reduzierte Clearance) und eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Indikationen

Imipramin wird bei depressiven Syndromen unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung eingesetzt. Auch zur langfristigen Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts und zur Behandlung von Enuresis ab einem Alter von fünf Jahren und Ausschluss organischer Ursachen sowie von Pavor nocturnus im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts wird das tricyclische Antidepressivum genutzt. Ebenso kann *Imipramin* zur Einsparung von starken Analgetika bei chronischen Schmerzzuständen, wie Tumorschmerzen, bei chronischem Alkoholismus und bei Narkolepsie zur Therapie von Kataplexien zur Anwendung kommen.

Unerwünschte Wirkungen

Imipramin zeigt vorwiegend vegetative Nebenwirkungen. Zu Therapiebeginn können häufig anticholinerge Effekte wie Akkomodationsstörungen, Benommenheit, Gewichtszunahmen, Hypotonie, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, Schwindel, Schwitzen, Tachykardie, Tremor und verstopfte Nase auftreten, die jedoch bei Fortsetzung der Therapie meist rückläufig sind. Vereinzelt, meist nach höherer Dosierung, werden Herzrhythmusstörungen, Leitungsstörungen, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit und Angst beobachtet. In seltenen Fällen sind Leberfunktionsstörungen, Hyperpyrexie, Tinnitus, Vergrößerung der Brustdrüsen, Galactorrhö sowie Krampfanfälle möglich. Die gastrointestinale Verträglichkeit ist im Allgemeinen gut. Psychische Störungen sind Müdigkeit, aber auch aggressives Verhalten und Verwirrtheit. *Imipramin* kann bei bipolaren Erkrankungen ein Umschlagen einer depressiven in eine manische Phase bewirken. In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten über 50 Jahren durchgeführt wurden, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) oder tricyclischen Antidepressiva wie *Imipramin* behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus ist unbekannt.

Wechselwirkungen

Die sedierenden Wirkungen von Alkohol und anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln kön-

nen bei gleichzeitiger Einnahme von *Imipramin* verstärkt werden. Bei kombinierter Verabreichung anderer Arzneimittel mit anticholinergen Effekten wie Phenothiazine, Antiparkinson-Mittel, Antihistaminika, *Atropin* oder *Biperiden* ist mit einer Verstärkung peripherer und zentraler Effekte zu rechnen. Die gleichzeitige Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen und *Imipramin* kann zu additiven Effekten auf das serotoninerge System führen. Unter *Fluoxetin* und *Fluvoxamin* muss mit einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen tricyclischer Antidepressiva und in Verbindung damit mit einer Verstärkung der Nebenwirkungen gerechnet werden. Abgeschwächt wird die *Imipramin*-Wirkung durch *Guanethidin*, *Clonidin* und *Reserpin*. Die Induktion der Metabolisierung durch verschiedene Antiepileptika oder *Johanniskraut*-Präparate kann die Wirkung des tricyclischen Antidepressivums ebenfalls reduzieren. Wegen möglicher gefährlicher Wechselwirkungen sollte zwischen der Anwendung von MAO-Hemmern und *Imipramin* ein Zeitabstand von mindestens zwei Wochen liegen.

Kontraindikationen

Imipramin darf nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere tricyclische Antidepressiva, bei akuter Intoxikation mit zentraldämpfenden Pharmaka wie Hypnotika, Analgetika oder Psychopharmaka oder mit Alkohol, akutem Harnverhalten, akutem Delirium, unbehandeltem Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung oder Pylorusstenose sowie paralytischem Ileus angewendet werden. Auch die gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert. Eine Applikation von *Imipramin* in der Remissionsphase nach einem Myokardinfarkt, sollte nicht erfolgen. Der Wirkstoff darf bei Prostatahypertrophie ohne Restharnbildung, schwerer Leber- oder Nierenfunktionsbeeinträchtigung, erhöhter Krampfbereitschaft, Störungen der Hämatopoese, Nebennierenmarktumoren sowie bei Vorschädigungen des Herzens, insbesondere bei Erregungsleitungsstörungen, nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden.

Im ersten Trimenon der Schwangerschaft ist eine besonders strenge Indikationsstellung erforderlich. Bei zwingender Indikation während der Stillzeit sollte abgestellt werden. Von einer *Imipramin*-Behandlung von Kindern und Jugendliche unter 18 Jahren mit depressiven Erkrankungen wird abgeraten. *Imipramin* ist nur bedingt bei Patienten über 65 Jahren anwendbar.

Dosierung

Dosierung und Dauer der Anwendung von *Imipramin* müssen der individuellen Reaktionslage, dem Anwendungsgebiet und der Schwere der Erkrankung angepasst werden. Die mittlere Tagesdosis für erwachsene Patienten liegt im ambulanten Bereich für alle Anwendungsgebiete bei 50 mg bis 150 mg. Unter stationären Bedingungen kann die Tagesdosis auf bis zu 300 mg, verteilt auf mehrere Einzelgaben, gesteigert werden, wobei der Einsatz der Höchstdosis in der Regel nur bei Patienten mit depressiven Syndromen erforderlich ist. Ältere Patienten benötigen oft eine deutlich geringere Dosis und zeigen häufig schon bei der Hälfte der üblichen Tagesdosis einen zufriedenstellenden Behandlungseffekt. Bei Enuresis und Pavor nocturnus bei Fünf- bis Achtjährigen wird *Imipramin* in einer Tagesdosis von 20 mg eingesetzt, bei älteren Kindern werden bis zu 50 mg gegeben. Ab einem Alter von 15 Jahren beträgt die Tagesdosis 50 bis 80 mg.

Die minimale Behandlungsdauer von *Imipramin* liegt bei leichteren Fällen in der Regel bei zwei bis drei Monaten, in schweren Fällen bei drei bis sechs Monaten. Regelmäßige Blutbildkontrollen werden empfohlen. Bei Suizidgefahr ist eine stationäre Behandlung angeraten.

Kommentar

Imipramin ist ein zwar wirksamer, aber älterer Arzneistoff mit spezifischem Nebenwirkungsprofil. Erfahrungsberichte zeigen eine Mischung aus positiven Effekten auf Depression, Angst und Schlaf. Trotz häufig auftretender Nebenwirkungen bleibt *Imipramin* eine wichtige Option, insbesondere bei schweren Depressionen, wenn neuere Mittel nicht wirken. Aufgrund von Effizienzstudien sollte bei Panikstörungen *Imipramin* der Vorzug gegenüber *Clomipramin* gegeben werden. In Vergleichsstudien erreichte *Imipramin* nach einigen Wochen die gleiche Wirkung wie der Tranquilizer *Alprazolam*, die Nebenwirkungsrate war jedoch höher.

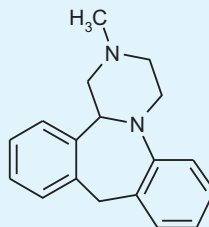
Handelspräparat

Imipramin-neuraxpharm® 10 mg, 25 mg, 100 mg
(neuraxpharm Arzneimittel GmbH), Filmtbl.

Mianserin

Mianserin, 2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrodi-benzo[c,f]pyrazino[1,2-a]azepin, hat in dieser

Gruppe der Antidepressiva durch den ankondensierten Piperazinring eine etwas aus dem Rahmen fallende Struktur. Es wird in Form des Hydrochlorids, *Mianserinhydrochlorid* Ph.Eur., eine kristalline Substanz, Smp. 282–284 °C, peroral appliziert.



Mianserin

Wirkungen

Mianserin gehört zur Gruppe der tetracyclischen Antidepressiva. In seinen pharmakologischen Wirkungen weicht es von den tricyclischen Substanzen ab. *Mianserin* hemmt die neuronale Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin nur sehr gering. Vermutlich wirkt es über die Blockade präsynaptischer α_2 -Adrenozeptoren. Für seine antidepressive Wirkung ist vor allem das S-Enantiomer verantwortlich. Dieses hat eine höhere Affinität zu 5-HT₂-Rezeptoren.

Mianserin wirkt angstdämpfend, stimmungsaufhellend und hemmungslösend und soll einen günstigen Einfluss auf die gestörten somatischen Vitalgefühle haben. Die Substanz wirkt kardiotoxisch und epileptogen. Die angstdämpfende Wirkung von *Mianserin* setzt schnell ein, die stimmungsaufhellende Wirkung tritt innerhalb von zehn bis 14 Tagen auf.

Pharmakokinetik

Nach peroraler Gabe erfolgt eine schnelle und vollständige Resorption, die Bioverfügbarkeit beträgt wegen eines extensiven First-Pass-Metabolismus in der Leber nur etwa 30 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach drei Stunden, der Steady-State nach zwei Wochen erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 90 %. Die Metabolisierung umfasst Hydroxylierung, N-Oxidation und N-Demethylierung und erfolgt nahezu vollständig. Die Metabolite 8-Hydroxymianserin und N-Demethylmianserin sind pharmakologisch aktiv. 58 % einer Dosis werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, davon etwa 70 % im Harn. Die Exkretion erfolgt biphasisch. Die Eliminationshalbwertszeit schwankt zwischen sechs und 40 Stunden, sie liegt im Mittel bei 17 Stunden.

Nur 4 bis 7 % einer Dosis werden unverändert renal eliminiert.

Indikationen

Mianserin wird bei depressiven Erkrankungen angewendet. Im Gegensatz zu anderen Antidepressiva eignet es sich nicht zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes.

Unerwünschte Wirkungen

Die vegetativen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, gastrointestinale Störungen, Akkommodationsstörungen und orthostatische Hypotonie sind etwas geringer ausgeprägt als bei den meisten tricyclischen Antidepressiva, allerdings trägt *Mianserin* ein Risiko lebensbedrohlicher Blutbildungsstörungen, darunter Agranulozytose und andere Knochenmarkschäden. Krampfanfälle, Gynäkomastie, Hypomanie, Hautausschläge, Ödeme, Gelenkschmerzen und Schwellungen sowie Störungen der Leberfunktion und des Blutdrucks sind selten. Bei Wegfall der Antriebshemmung besteht Suizidgefahr.

Wechselwirkungen

Auf Alkohol ist während der Behandlung mit *Mianserin* wegen der wechselseitigen Wirkungsverstärkung zu verzichten. Die blutdrucksenkenden Effekte von Antihypertonika können durch *Mianserin* vermindert werden. Wie auch andere Antidepressiva kann *Mianserin* den Stoffwechsel von Cumarinderivaten wie z. B. *Warfarin* beeinflussen, sodass eine verstärkte Überwachung notwendig wird. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Antiepileptika, die CYP3A4-Induktoren sind, wurde über eine Abnahme der Plasmakonzentration von *Mianserin* berichtet. Das Risiko einer QT-Verlängerung und/oder ventrikulärer Arrhythmien ist erhöht, wenn andere das QT-Intervall verlängernde Arzneistoffe wie bestimmte Antipsychotika oder Antibiotika gleichzeitig angewendet werden.

Kontraindikationen

Im Hinblick auf das Risiko von Blutbildveränderungen ist vor Therapiebeginn mit *Mianserin* eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung geboten. Gleiches gilt für das Auftreten grippeähnlicher Erscheinungen. *Mianserin* darf bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, schweren Lebererkrankungen, akutem Delir, akuter Al-

kohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmaka-Intoxikationen nicht angewendet werden. Das tetracyclische Antidepressivum darf zudem nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern zum Einsatz kommen. *Mianserin* sollte nur unter besonderer Vorsicht an Patienten mit schweren Nierenschäden, Anfallsleiden, Engwinkelglaukom und Prostatahypertrophie verabreicht werden. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sind von der Behandlung ausgeschlossen. *Mianserin* darf weder in der Schwangerschaft noch in der Stillzeit angewendet werden. In Tierversuchen wurden schädigende Wirkungen auf die Nachkommenschaft und ein Übergehen in die Muttermilch nachgewiesen.

Dosierung

Sowohl bei stationärer als auch bei ambulanter Behandlung wird für alle Patienten empfohlen, mit einer Tagesdosis von abends 30 mg *Mianserinhydrochlorid* zu beginnen und diese entsprechend der antidepressiven Wirkung anzupassen. Die Erhaltungsdosis für Erwachsene liegt zwischen 30 und 90 mg. Die gesamte Tagesdosis kann in drei Einzeldosen aufgeteilt werden oder als Einmaldosis am Abend vor dem Schlafengehen gegeben werden. In den meisten Fällen hat sich eine abendliche Dosis von 60 mg als ausreichend erwiesen. Besonders für ältere Patienten empfiehlt sich eine langsam einschleichende Dosierung. Ein abruptes Absetzen von *Mianserin* kann zu Entzugssymptomen führen.

Kommentar

Im Gegensatz zu anderen Antidepressiva eignet sich *Mianserin* nicht zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes. Die vegetativen Nebenwirkungen sind etwas geringer ausgeprägt als bei den meisten tricyclischen Antidepressiva, allerdings ist *Mianserin* mitunter mit lebensbedrohlichen Blutbildungsstörungen, darunter Agranulozytosen, assoziiert, wodurch es in der Regel nicht als Mittel der ersten Wahl bei Depression zählt. Durch die Verfügbarkeit besserer therapeutischer Möglichkeiten ist *Mianserin* somit ein entbehrliches Antidepressivum.

Handelspräparate

Mianserin Holsten® 10 mg, 30 mg (Holstein Pharma GmbH), Filmtbl.

Mianserin-neuraxpharm® 10 mg, 30 mg 60 mg (neuraxpharm Arzneimittel GmbH), Filmtbl.