

Kliniktaschenbücher

MIT FREUNDLICHER
EMPFEHLUNG

Tropon 

ARZNEIMITTEL KÖLN

O. Benkert H. Hippius

Psychiatrische Pharmakotherapie

Unter Mitarbeit von H. Wetzel und G. Gründer

Fünfte, vollständig überarbeitete Auflage



Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York
London Paris Tokyo
Hong Kong Barcelona
Budapest

Prof. Dr. OTTO BENKERT
Psychiatrische Klinik der Universität Mainz
Untere Zahlbacher Straße 8, D-6500 Mainz

Prof. Dr. HANNS HIPPIUS
Psychiatrische Klinik der Universität München
Nußbaumstraße 7, D-8000 München 2

unter Mitarbeit von
Dr. HERMANN WETZEL
Dr. GERHARD GRÜNDER

ISBN-13: 978-3-540-54443-2 e-ISBN-13: 978-3-642-97350-5

DOI: 10.1007/978-3-642-97350-5

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Benkert, Otto: Psychiatrische Pharmakotherapie/O. Benkert; H. Hippus. Unter Mitarb. von H. Wetzel und G. Gründer. – 5., vollst. überarb. Aufl. – Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo; Hong Kong; Barcelona; Budapest: Springer, 1992
(Kliniktaschenbücher)

ISBN-13: 978-3-540-54443-2

NE: Hippus, Hanns:

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1974, 1976, 1980, 1986, 1992

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

25/3140-54321 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort

Seit ihrem Erscheinen im Jahre 1974 bemüht sich die „Psychiatrische Pharmakotherapie“, ein zugleich fundierter und aktueller Ratgeber für die praktische Therapie mit Psychopharmaka zu sein.

Um diesem Anspruch zu genügen, mußte auch die 5. Auflage vollständig durchgesehen, erweitert und mit zahlreichen Änderungen versehen werden. Es galt, neue Ergebnisse der klinischen und präklinischen Forschung zu gewichten, in den von uns vorgegebenen strukturierenden Zusammenhang zu bringen und behutsam in den bewährten Katalog klinischer Empfehlungen einzuarbeiten. Als zentrales Problem erwies sich dabei, daß die klinische Forschung heute im hohen Maße von der präklinischen Grundlagenforschung dominiert wird. So hat man in der Molekularpharmakologie bedeutsame Fortschritte bei der Charakterisierung und Sequenzierung immer neuer Rezeptorsubtypen erzielt. Die klinische Relevanz derartiger Entwicklungen ist jedoch noch kaum zu erkennen, geschweige denn im Rahmen eines Handbuchs hinreichend darzustellen. In dieser Situation ist die klinische Forschung dringender denn je gefordert, die Kluft zwischen wachsenden Kenntnissen in der Grundlagenforschung und den nur langsam zunehmenden klinischen Erkenntnissen zu überbrücken. Nach einer Zeit der großen Fortschritte in den 50er und 60er Jahren scheint sich die Innovationskraft in der psychiatrischen Pharmakotherapie verringert zu haben. Ein wichtiger Grund hierfür könnte darin zu sehen sein, daß sich die psychiatrische Klassifikationsforschung bislang ausschließlich an der Psychopathologie orientiert hat und durch diesen Blickwinkel auf die früher beschriebenen nosologischen Einheiten fixiert blieb. Der Weg aus dieser Erstarrung dürfte über einen Ansatz führen, welcher die alten Nosologien in eine funktionale Vernetzung überführt. Diese Betrachtungsweise scheint umso angemessener, als uns die Grundlagenforschung mit jedem ihrer Ergebnisse vor Augen führt, wie zahlreich und vielfältig die Funktionszusammenhänge allein auf der Rezeptor- und second messenger-Ebene angelegt sind. Diese Ergebnisse haben das Fach in den letzten Jahren wiederholt gezwungen, seine vereinfachenden Erklärungsmodelle für den Wirkmechanismus von Psychopharmaka und deren Wirkung

bei psychischen Erkrankungen zu relativieren. Psychische Störungen sind heute als Veränderung eines komplexen dynamischen Systems der zentralnervösen Strukturen aufzufassen [27].

Der Fortschritt der klinischen Forschung hängt jedoch nicht nur von wissenschaftlichen Bedingungen ab. Die weitreichendsten Einsichten der neurobiologischen Forschung bleiben folgenlos, wenn diese Therapie mit Psychopharmaka im öffentlichen Meinungsbild auf Ablehnung stößt. Die Wissenschaft, die um die unbestreitbaren Erfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie weiß, hat diesem Stimmungsklima bislang zu wenig Aufmerksamkeit entgegengebracht.

Noch immer verordnen wir im wesentlichen die gleichen Psychopharmaka wie zur Zeit der ersten Auflage 1974: Die Standardantidepressiva Amitriptylin und Imipramin wurden durch die Neueinführung der Serotonin-Rücknahmehemmer nicht verdrängt. Möglicherweise können die reversiblen MAO-Hemmer neue Akzente im Bereich der antidepressiven Therapie setzen. Unter den Neuroleptika bleibt Clozapin der Meilenstein auf der Suche nach atypischen Neuroleptika ohne extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen. Viele Benzodiazepin-Tranquilizer und Benzodiazepin-Hypnotika, die nach Chlordiazepoxid und Diazepam eingeführt worden sind, unterscheiden sich zwar in der Pharmakokinetik, im Hinblick auf die Wirkungsprofile aber nur geringfügig. Ob den „Nicht-Benzodiazepinen“ Zopiclon und Zolpidem ein geringeres Abhängigkeitsrisiko als den Benzodiazepinen zukommt, muß noch offenbleiben. Nootropika sind zwar schon lange eingeführt, müssen aber immer noch wegen des überwiegend unbefriedigenden Wirksamkeitsnachweises für eine breite klinische Anwendung kritisch beurteilt werden.

Es ist uns bewußt, daß die inzwischen schon traditionelle Einteilung der Psychopharmaka in die großen Gruppen Neuroleptika, Antidepressiva und Tranquilizer dem heutigen Wissensstand der Psychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie nicht mehr voll gerecht wird. Wir haben sie dennoch beibehalten, weil sie für die Gliederung des Stoffes noch immer das beste Ordnungssystem bietet. Es gibt aber speziellere Indikationen für einige Krankheitsbilder (außer den klassischen Indikationen für Antidepressiva, Neuroleptika und Tranquilizer), die fester umrissen werden können. Sie werden in eigenen Kapiteln dargestellt: *Medikamente zur Prophylaxe der affektiven Psychosen*, *Psychiatrische Akutsituationen* und – neu hinzugekommen – *Medikamente zur Behandlung von Entzugssyndromen und Abhängigkeit* und *Medikamente zur Behandlung von sexuellen Störungen*. Die Behandlung der *Manie* wird in den Kapiteln über Lithium und Neuroleptika abgehandelt.

Pharmakopsychiatrische Forschung und empirische Forschung im Bereich der Psychopathologie und Klassifikation haben schon seit Beginn der Psychopharmaka-Ära vor 35 Jahren durch Erarbeitung gemeinsamer Fragestellun-

gen zu wichtigen Fortschritten in unserem Fach geführt. Ein neuer Impuls für beide Forschungsrichtungen war 1980 die Einführung des amerikanischen Klassifikationssystems DSM-III, besonders in seiner revidierten Form 1987, und die Arbeit an der ICD-10, die sich an die DSM-III-R-Klassifikation anlehnt und die ICD-9 ersetzen wird. Das amerikanische Klassifikationssystem hat zu einer grundlegenden Änderung unserer Diagnosegewohnheiten geführt. Die Einführung von DSM-III-R ist gewiß nicht unumstritten, insbesondere deshalb, weil Revisionen auf Grund neuen empirischen Datenmaterials relativ schnell Konzepte, die sich gerade erst eingebürgert haben, wieder durch neue ersetzen. Auch ist es oft nur schwer einzusehen, warum traditionelle Diagnosen manchmal allein durch arbiträr anmutende Beschlüsse von Diagnosekomitees verworfen werden sollen. Überdies bereitet die Art der Terminologie – besonders in ihrer Übersetzung – der deutschen Psychiatrie Schwierigkeiten. Insgesamt sind aber die Vorteile, welche die Einführung der DSM-III-R sowohl in der Klassifikationsforschung als auch in der psychiatrischen Pharmakotherapie mit sich gebracht hat, derart eindrucksvoll, daß man sich nicht nur im wissenschaftlichen Bereich, sondern auch im klinischen Bereich langsam auf das neue System einzustellen beginnt. So werden nun beispielsweise anfallsartige auftretende Angstsymptome als Panikstörung definiert und u. a. auch mit Antidepressiva behandelt. Andere Angsterkrankungen sind neu beschrieben und mit Antidepressiva ebenfalls therapierbar. Des weiteren führte die Neugliederung der affektiven Psychosen zu einer Revision unseres klassischen triadischen Diagnosesystems. Auf den Begriff der Neurose sollte heute entsprechend den DSM-III-R-Vorschlägen verzichtet werden. Diese Veränderungen wurden u. a. in die 5. Auflage eingebracht, weil sie für die psychiatrische Pharmakotherapie einen Fortschritt bedeuten und in die praktische Therapie mit Gewinn umgesetzt werden können.

Aus pragmatischen Gründen haben wir uns nicht nur wegen dieser grundsätzlichen Verbesserungen auf die DSM-III-R- und nicht primär auf die ICD-10-Klassifikation bezogen, weil die wichtigsten klinischen Prüfungen der letzten Jahre nach DSM-III-R-Diagnosen durchgeführt wurden, sich die gesamte – auch hier zitierte – Literatur auf das amerikanische System bezieht und im übrigen sich beide Klassifikationen nur durch relativ geringfügige Veränderungen voneinander unterscheiden. Dort, wo die DSM-III-R-Diagnosen zur Zeit noch keine Relevanz für die psychiatrische Pharmakotherapie gewonnen haben, z. B. bei den schizophrenen Psychosen, wurden die bewährten Begriffe belassen. Sobald die ICD-10 endgültig verabschiedet sein wird und offiziell in der BRD eingeführt ist, werden wir auch diesen Grundriß vollständig auf das Diagnosesystem der WHO umstellen.

Unsere Kenntnisse über die richtige Dosierung von Psychopharmaka sind inzwischen zwar gewachsen, aber noch immer lückenhaft. Wenngleich z. B. die

Bestimmung von Antidepressiva-Plasmaspiegeln gerade bei Risikopatienten oft eine wichtige Hilfe bei der Dosisfindung sein kann, so beruhen doch unsere Dosisrichtlinien häufig noch allein auf klinischer Erfahrung. Es gibt nach wie vor noch keine wissenschaftliche Grundlage für die häufig geübte Gepflogenheit, mehrere Psychopharmaka, oft auch noch aus der gleichen Gruppe, in geringer Dosierung nebeneinander zu verordnen. Wir hoffen, daß unsere klaren Dosisangaben dieser Polypragmasie ein Ende setzen. Zwar ist es durchaus denkbar, daß noch unbekanntes Wirkungszusammenhänge durch die Gabe zweier verschiedener Psychopharmaka in Gang gesetzt werden könnten; derartigen Spekulationen kann aber ein Buch, das über Therapie aufgrund unseres jetzigen wissenschaftlich erarbeiteten Erkenntnisstandes handelt, nicht nachgehen.

Mit der raschen Entwicklung der präklinischen Pharmakopsychiatrie werden auch immer zügiger neue Psychopharmaka auf den Markt gebracht. Einerseits kann auf diese Weise das Risiko für Nebenwirkungen oder gar Komplikationen zunehmen – immer wieder mußten gerade neu eingeführte Medikamente schnell wieder vom Markt genommen werden –, andererseits steigen die Chancen für eine bessere Therapie. Das Risiko, daß Komplikationen auftreten, ist bei einer Neueinführung niemals ausgeschlossen, weil manche unerwünschte Wirkung oft erst nach einer sehr langen klinischen Anwendungszeit erkennbar ist. Aus diesem Grunde sollten die Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis neuer Psychopharmaka vor ihrer Einführung angehoben werden, also z. B. nur noch Zulassung von überlegenen und nicht lediglich gleichwirksamen Präparaten, damit das Risiko einer möglichen, erst sehr spät erkennbaren Komplikation auch in einem angemessenen Verhältnis zum Nutzen, nämlich einer besseren therapeutischen Wirkung im Vergleich zu bekannten Präparaten steht.

Zum Schluß möchten wir auf einige formale Punkte hinweisen: Wie in den Voraufgaben haben wir auch diesmal einige Substanzen, die wir für entbehrlich halten, durch Kurzfassung und Kleindruck in dieser Auflage von den übrigen abgegrenzt. Im Bereich der Benzodiazepin-Tranquilizer und Benzodiazepin-Hypnotika sind wir jedoch bei dem Versuch einer Bewertung gescheitert; aufgrund der ähnlichen Pharmakodynamik und der kaum vorhandenen Wirkunterschiede schien uns eine gerechte Auswahl nicht möglich. Unsere bisherigen Qualifikationen wurden sämtlich neu überprüft. Dies hatte zur Folge, daß wir zwei Substanzen (Melperon und Pipamperon) aufgrund neuer Befunde wieder ausführlich beschrieben haben. Neu entwickelte Psychopharmaka werden solange ausführlich beschrieben, bis ausreichende Erfahrung über deren Nutzen im klinischen Alltag vorliegen. Auch sollten die Psychopharmaka, die nur in der Schweiz oder in Österreich auf dem Markt sind, gesondert besprochen werden; wir mußten darauf verzichten, um den

Umfang des Grundrisses nicht über Gebühr zu erweitern. Ein Verzeichnis der in diesen beiden Ländern eingeführten Präparate findet sich aber am Schluß des Buches. Im präklinischen Teil wurden vermehrt Abkürzungen verwendet; es wurden auch längere Abschnitte kleingedruckt. Wir hoffen, daß diese Unbequemlichkeiten durch die bessere Handhabbarkeit des Buches ausgeglichen werden können.

Für die Ratschläge und Hilfe, die wir wieder von vielen Seiten erhalten haben, bedanken wir uns an dieser Stelle sehr.

Mainz und München, im März 1992

O. BENKERT und H. HIPPIUS

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Grundlagen der psychiatrischen Pharmakotherapie	1
I. Antidepressiva	8
<i>Allgemeiner Teil</i>	<i>8</i>
Definition und Einteilung	8
Pharmakologie	11
Biochemie	14
Klinik	27
Pharmakokinetik und Metabolisierung	27
Indikationen	29
Unerwünschte Wirkungen	45
Kontraindikationen	50
Routineuntersuchungen und -hinweise	51
Antidepressiva-Plasmakonzentrationen	52
Medikamentenwechselwirkungen	54
Dosierung	56
Behandlungsdauer	58
Therapieresistenz	58
<i>Spezieller Teil</i>	<i>61</i>
<i>Trizyklische Antidepressiva</i>	<i>61</i>
1. Amitriptylin	61
2. Amitriptylinoxid	65
3. Clomipramin	66
4. Desipramin	69
5. Dibenzepin	70
6. Dosulepin	72

7. Doxepin 73

8. Imipramin 75

9. Lofepramin 77

10. Maprotilin 78

11. Nortriptylin 81

12. Trimipramin 82

Serotonin-Rückaufnahmehemmer 84

13. Fluoxetin 84

14. Fluvoxamin 87

15. Paroxetin 89

Monoaminoxidasehemmer 91

16. Moclobemid 91

17. Tranylcypromin 94

Andere Antidepressiva 98

18. Mianserin 98

19. Trazodon 100

20. Viloxazin 102

II. Medikamente zur Phasenprophylaxe affektiver Psychosen 104

Allgemeiner Teil 104

Definition und Einteilung 104

Pharmakologie und Biochemie 106

Klinik 110

 Indikationen 110

 Unerwünschte Wirkungen 112

 Lithiumintoxikation 113

 Kontraindikationen 115

 Routineuntersuchungen und -hinweise 115

 Medikamentenwechselwirkungen 119

 Dosierung 120

 Behandlungsdauer 122

Spezieller Teil 123

Lithiumsalze 123

 1. Lithiumazetat 123

Inhaltsverzeichnis	XIII
2. Lithiumaspartat	123
3. Lithiumkarbonat	124
4. Lithiumorotat	125
5. Lithiumsulfat	126
<i>Carbamazepin</i>	126
<i>Antidepressiva</i>	129
<i>Neuroleptika</i>	130
III. Neuroleptika	131
<i>Allgemeiner Teil</i>	131
Definition und Einteilung	131
Pharmakologie	135
Biochemie	139
Klinik	150
Indikationen	150
Unerwünschte Wirkungen	157
Kontraindikationen	170
Medikamentenwechselwirkungen	171
Routineuntersuchungen und -hinweise	173
Dosierung	176
Behandlungsdauer und Langzeitmedikation	180
Therapieresistenz	184
<i>Spezieller Teil</i>	188
<i>Phenothiazine</i>	188
<i>Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette</i>	188
1. Alimemazin	188
2. Levomepromazin	188
3. Promazin	191
4. Promethazin	191
5. Triflupromazin	193
<i>Phenothiazine mit Piperidylseitenkette</i>	194
6. Thioridazin	194

Phenothiazine mit Piperazinylseitenkette 196

7. Dixyrazin 196

8. Fluphenazin 196

9. Perazin 200

10. Perphenazin 201

11. Trifluoperazin 203

Thioxanthene 204

12. Chlorprothixen 204

13a. Clopenthixol 206

13a. Zuclopenthixol 207

14. Flupentixol 208

15. Tiotixen 211

Andererer trizyklische Neuroleptika 211

16. Clozapin 211

17. Prothipendyl 215

18. Zotepin 216

Butyrophenone 218

19. Benperidol 218

20. Bromperidol 220

21. Fluanison 221

22. Haloperidol 221

23. Melperon 226

24. Pipamperon 227

25. Trifluperidol 229

Diphenylbutylpiperidine 229

26. Fluspirilen 229

27. Pimozid 231

Benzamide 232

28. Remoxiprid 232

29. Sulpirid 234

Rauwolfia-Alkaloide 236

IV. Tranquilizer 237

Allgemeiner Teil 237

Definition und Einteilung	237
Pharmakologie	240
Biochemie	242
Klinik	248
Pharmakokinetik und Metabolisierung	248
Indikationen	253
Unerwünschte Wirkungen	257
Abhängigkeitsrisiko und Entzugsproblematik	259
Kontraindikationen	263
Routinehinweise	263
Dosierung und Behandlungsdauer	264
 <i>Spezieller Teil</i>	 266
 <i>Benzodiazepine</i>	 266
1. Alprazolam	266
2. Bromazepam	267
3. Chlordiazepoxid	269
4. Clobazam	271
5. Clotiazepam	273
6. Diazepam	274
7. Dikaliumclorazepat	278
8. Ketazolam	280
9. Lorazepam	281
10. Metaclozepam	284
11. Oxazepam	285
12. Oxazolam	287
13. Prazepam	289
 <i>Azapirone</i>	 290
14. Buspiron	290
 <i>Diphenylmethanderivate</i>	 292
15. Hydroxyzin	292
 <i>β-Rezeptorenblocker</i>	 293
 <i>Antidepressiva</i>	 294
 <i>Neuroleptika</i>	 295

Karbaminsäurederivate 296

Pflanzliche Präparate 296

V. Hypnotika 297

Allgemeiner Teil 297

Benzodiazepinhypnotika 301

Zyklopyrrolone und Imidazopyridine 305

Spezieller Teil 306

Benzodiazepinhypnotika 306

1. Brotizolam 306

2. Flunitrazepam 308

3. Flurazepam 310

4. Loprazolam 312

5. Lormetazepam 313

6. Nitrazepam 315

7. Temazepam 317

8. Triazolam 318

Zyklopyrrolone 319

9. Zopiclon 319

Imidazopyridine 321

10. Zolpidem 321

Derivate von Alkoholen und Aldehyden 323

Antihistaminika 324

Antidepressiva 324

Neuroleptika 325

Barbiturate 325

Bromharnstoffderivate 327

Chinazolinonderivate 328

Pflanzliche Präparate 328

VI. Nootropika	330
<i>Allgemeiner Teil</i>	330
<i>Spezieller Teil</i>	335
1. Co-dergocrin	335
2. Ginkgo biloba	337
3. Nicergolin	339
4. Nimodipin	340
5. Piracetam	343
6. Pyritinol	345
VII. Medikamente zur Behandlung von Entzugssyndromen und Abhängigkeit	346
<i>Allgemeiner Teil</i>	346
Alkohol	348
Benzodiazepine/Barbiturate	351
Opiate	352
Therapie mit Naltrexon	355
Kokain/Amphetamine	357
Psychotomimetika	358
Nikotin	360
Therapie mit Nikotin-Pflaster	361
<i>Spezieller Teil</i>	362
1. Clomethiazol	362
2. Clonidin	366
<i>Antidepressiva</i>	369
<i>Neuroleptika</i>	369
VIII. Medikamente zur Behandlung von sexuellen Störungen	371
IX. Antiparkinsonmittel	373

X. Psychostimulanzen	375
XI. Pharmakotherapie psychiatrischer Akutsituationen	377
Allgemeine Gesichtspunkte	377
Psychomotorische Erregungszustände	378
Suizidalität	381
Delirante Syndrome	383
Störungen des Bewußtseins	385
Psychopharmaka als Ursache psychiatrischer Akutsituationen	387
Literaturverzeichnis	389
Abkürzungsverzeichnis	411
Sachverzeichnis	413
Pharmakaverzeichnis	423
Handelsnamenverzeichnis Österreich/Schweiz	429