HEMERA Klinik

Privatklinik für Seelische Gesundheit - Jugendliche und junge Erwachsene - Bad Kissingen

Psychopharmaka im Jugendalter: Überblick und Handhabung

Prof. Dr. Claudia Mehler-Wex

Klinik Roseneck, Prien am Chiemsee, 04. April 2025

©Copyright

„Warum sollte ich meinem Kind Psychopharmaka geben lassen?“

- Es bestehen neurobiochemische Korrelate.
- Die Medikation gleicht Dysfunktionen aus.
- Psychopharmaka sind *ein* Bestandteil der Therapie.
- Medikamente bahnen Psychotherapiefähigkeit.
- Kombination von Maßnahmen erhöht Effizienz und spart Zeit!
- Stetige Kosten-Nutzen-Abwertung ist selbstverständlich.

Wichtig für die Langzeit-Compliance:
Erfolg ist sukzessive Entwicklung und oft Folge kombinierter Maßnahmen, daher bei gutem Verlauf nicht sofort absetzen!

©copyright

Das Dilemma des off-label Gebrauchs

- Viele Zulassungsstudien nur im Erwachsenenbereich „lukrativ“.
- Klinisches Anwendungswissen und Studien dennoch vorhanden, zusammengefasst in Leitlinien!
- Dokumentierte Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten wichtig!
- Sorgsames und kleinschrittiges Procedere.
- Therapeutisches Drug Monitoring!

© Copyright

Off-label-Use

Im Rahmen seiner Therapiefreiheit kann der Arzt in einem „individuellen Heilversuch“ (§ 41 Arzneimittelgesetz) nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung ein Medikament verordnen, dass für Minderjährige in Deutschland noch nicht abschließend erprobt ist und für diese Altersgruppe durch das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) nicht zugelassen ist. Beim „Individuellen Heilversuch“ liegt das Haftungsrisiko nicht bei dem Medikamentenhersteller oder dem Arzt, sondern bei den einwilligenden Personen. Die Einwilligung zu der Behandlung im Rahmen eines „Individuellen Heilversuchs“ kann jederzeit zurückgenommen werden.

© copyright

Einwilligungserklärung

Hiermit erkläre ich mich/ wir uns mit der Behandlung meines/unseres Kindes

_____, geb.: _____

mit dem Arzneimittel _____

im Rahmen eines individuellen Heilversuchs bis auf Widerruf einverstanden.

_____

Beim „Individuellen Heilversuch" liegt das Haftungsrisiko nicht bei dem Medikamentenhersteller oder dem Arzt, sondern bei den einwilligenden Personen. Die Einwilligung zu der Behandlung im Rahmen eines „Individuellen Heilversuchs" kann jederzeit zurückgenommen werden.

Ein Aufklärungsgespräch mit der Möglichkeit, Fragen zu stellen, wurde mit

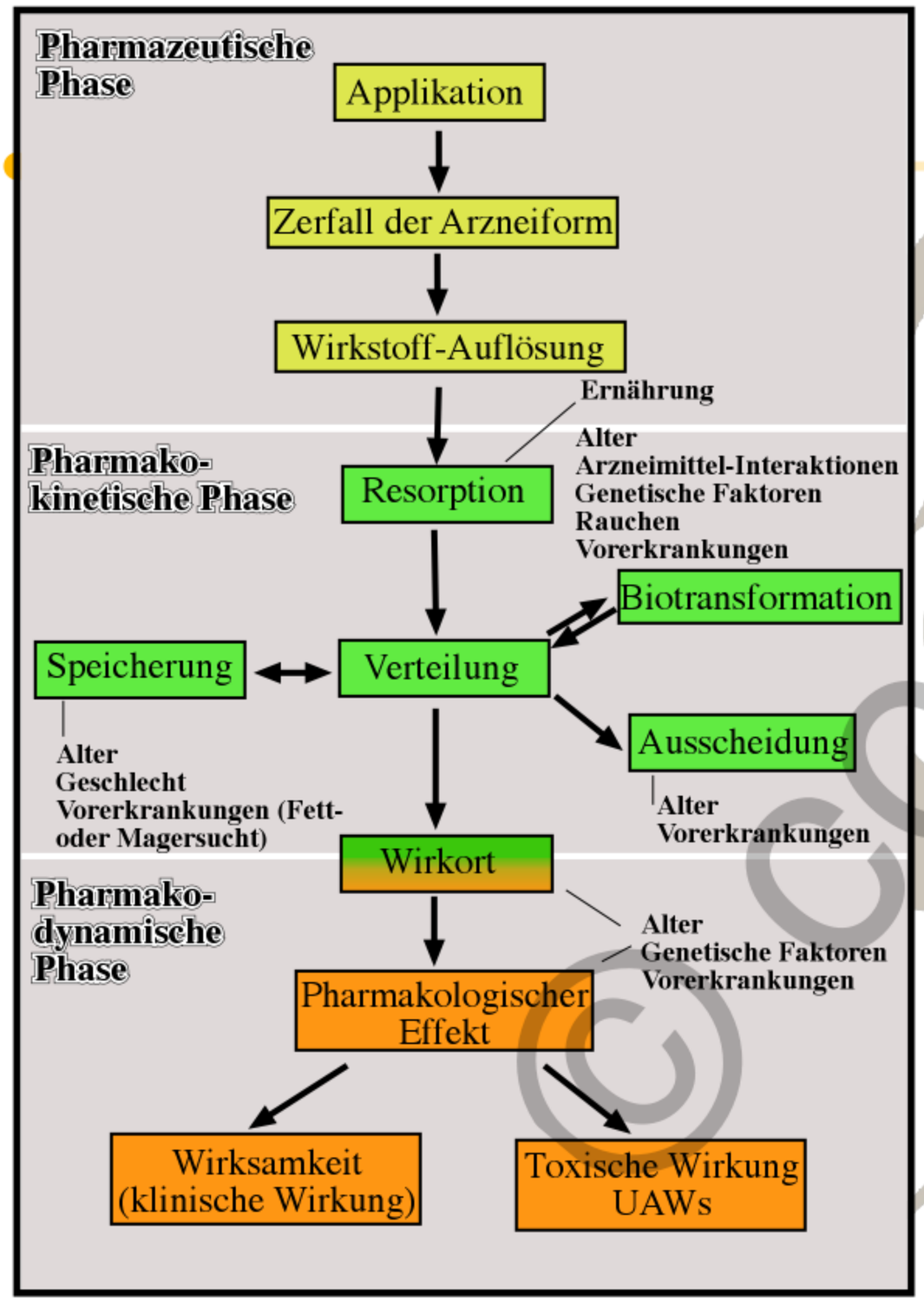
_____ am _____

Name der Ärztin / des Arztes | Datum

geführt. Meine/ unsere Fragen wurden in verständlicher Weise und ausführlich beantwortet. Über Risiken und Nebenwirkungen sowie alternative Behandlungsmöglichkeiten wurde ich / wurden wir aufgeklärt.

© Copyright

Grundlagen pharmakologischer Wirkung



- **Pharmakokinetik:**
  = Wirkung des Organismus auf das Medikament
  - Resorption
  - Verteilung
  - Metabolismus
  - Ausscheidung

- **Pharmakodynamik:**
  = Wirkung des Medikaments auf den Organismus
  - Rezeptorbindung
  - Neurotransmittereffekte
  - Abhängig von Gerhirnreifung!

© copyright

Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie
Universitätsklinikum Ulm

Klinische Bedeutung der pharmakokinetischen Unterschiede bei Kindern und Jugendlichen

HWZ

↑ Niedrigeres Proteinbindungsvermögen → erhöhte Bioverfügbarkeit
Höhere gastrointestinale Absorption

↓ Relativ größere Leber → Metabolismus ↑
Geringeres Körperfett → weniger Einlagerung
höhere GFR → renale Ausscheidung ↑

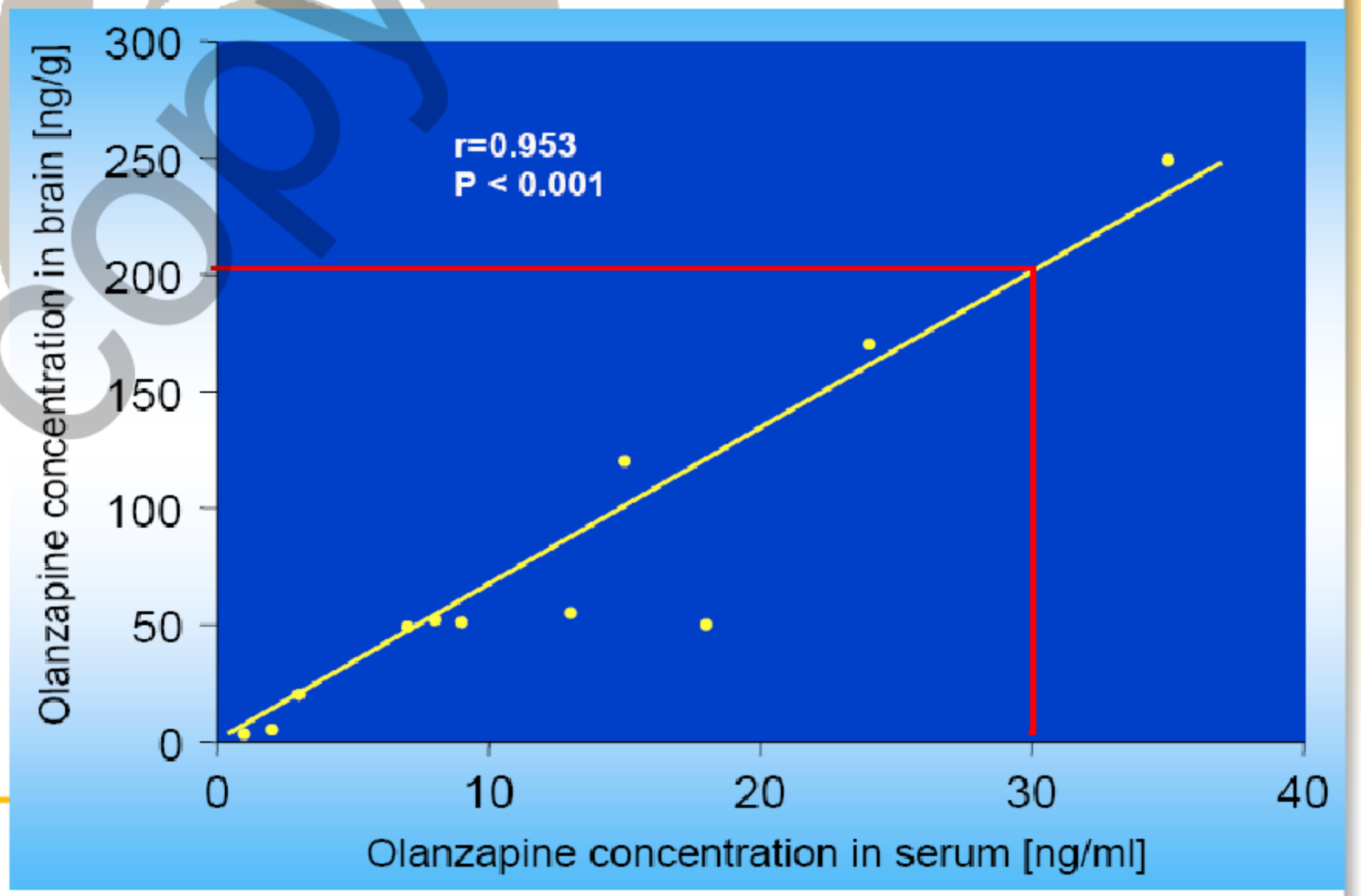
© Copyright

Therapeutisches Drug Monitoring* als Sicherheitsanker

*Dosierung unter Kontrolle der Konzentration im Serum oder Plasma

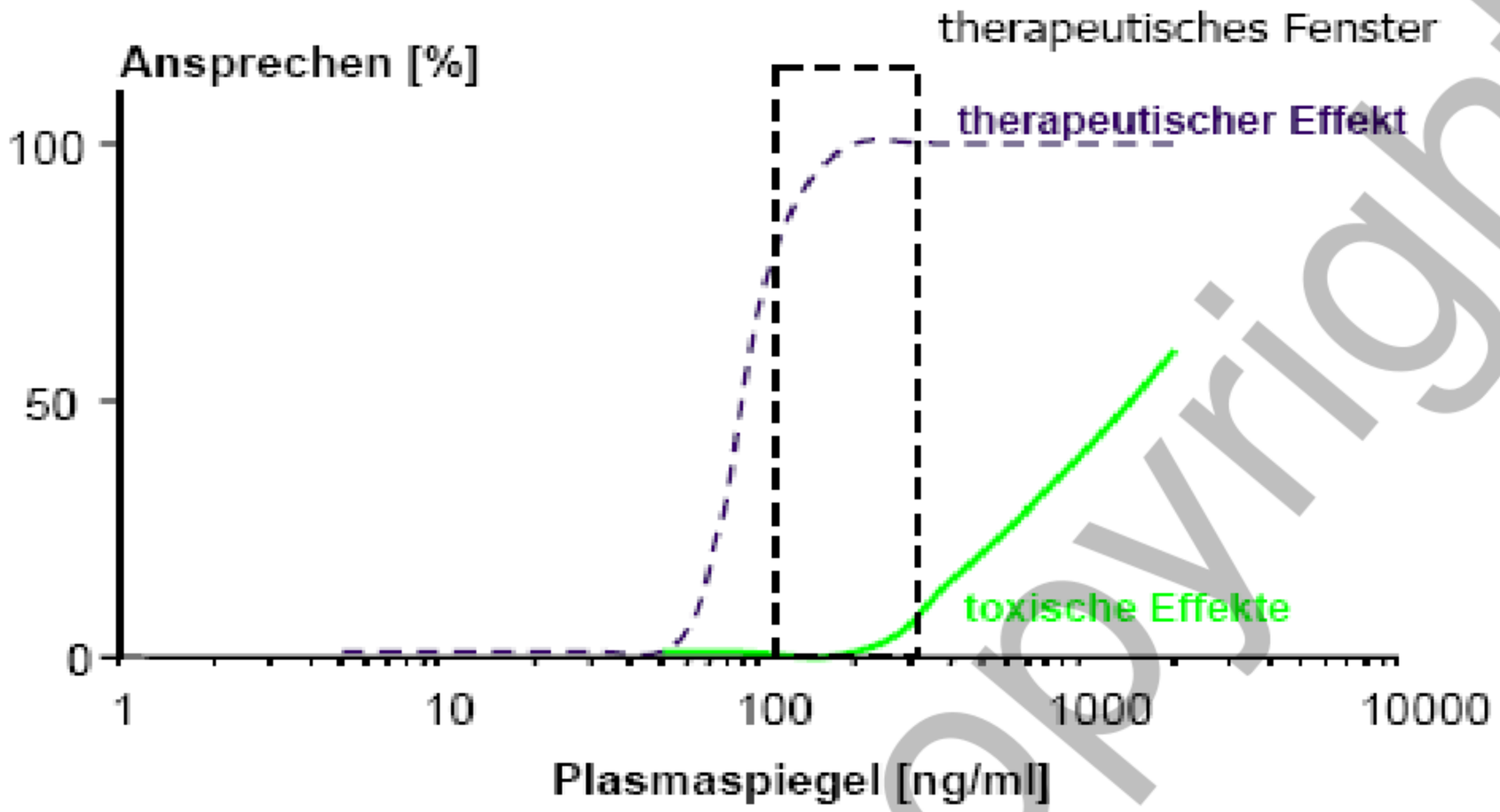
- Arzneimittelwirkung abhängig von der Konzentration am Wirkort
- Dosis korreliert nur schwach mit Blutspiegeln
- Blutspiegel korrelieren sehr gut mit Liquorspiegeln und Rezeptorbesetzung

Blutspiegel korrelieren besser mit der Wirkung als die Dosis



© Copyright

Gründe für TDM bei Minderjährigen



- optimierte Einstellung
- Risikominimierung von Über- und Unterdosierung
- Kontrolle von Wechselwirkungen
- Ausschluss von Non-Compliance
- Detektion von verändertem Substanz-Metabolismus
- Detektion alters- und entwicklungsentsprechender therapeutischer Bereiche
- Indikation pharmakogenetischer Analysen

© Copyright

Aspekte für die Wahl der Pharmakotherapie

Diagnostik
Festlegung der Zielsymptome

Somatisches:
Alter und Entwicklungsstand
Allgemeinzustand (Gewicht!)
Begleiterkrankungen, Allergien
Medikamenteneinnahme

Kenntnis über vorbehandelnde Maßnahmen
Dauer?
Erfolg?
Compliance?
Komplikationen?

Erfragen von Substanzmissbrauch
Erfragen von Suizidalität

Kenntnis über Zielsetzung des Patienten/der Eltern

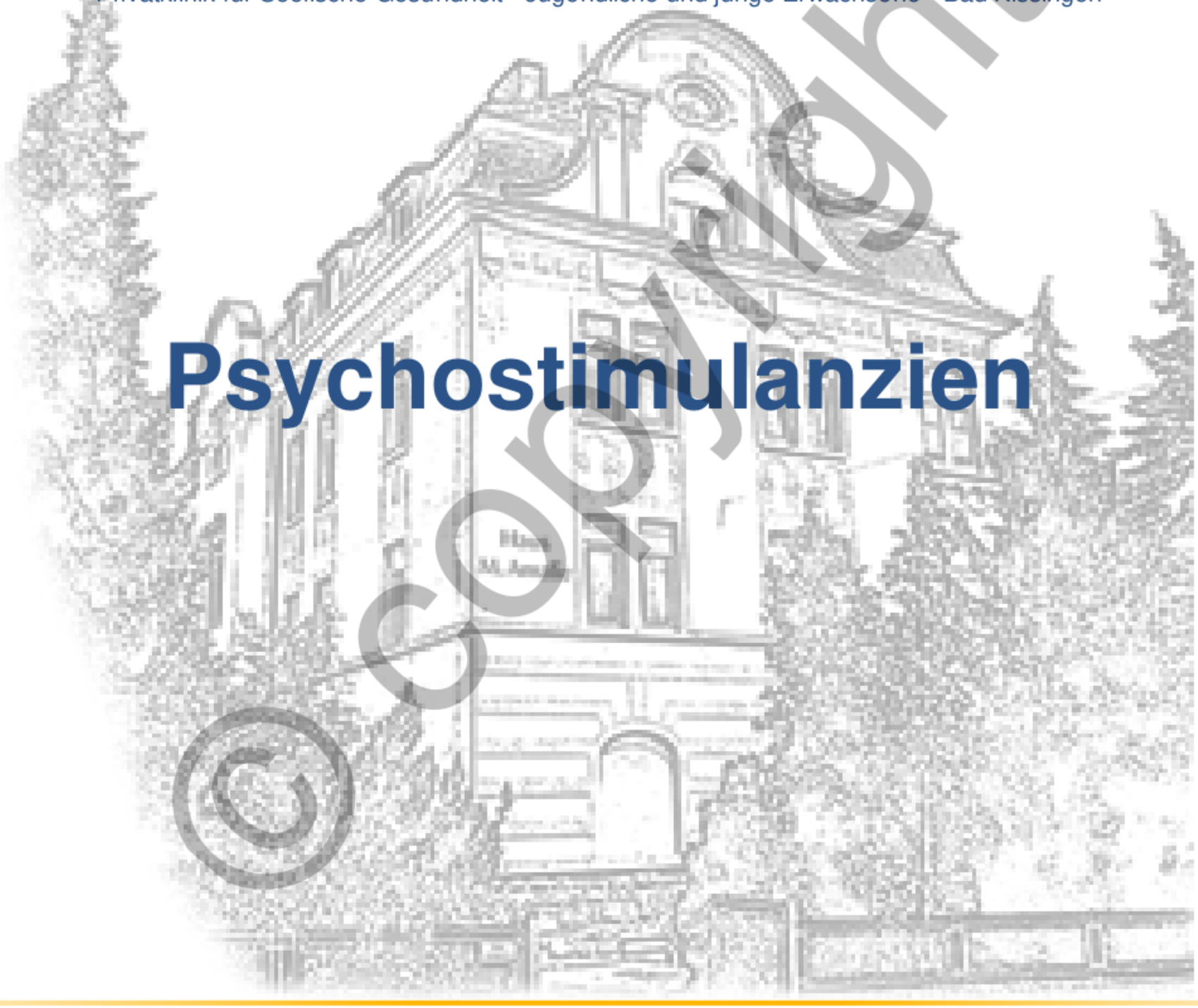
Einschätzung der Motivation und Kooperation des Patienten/der Eltern

Kenntnis über den Tagesablauf des Patienten (praktikable Dosisverteilung über den Tag)

© Copyright

HEMERA Klinik

Privatklinik für Seelische Gesundheit - Jugendliche und junge Erwachsene - Bad Kissingen

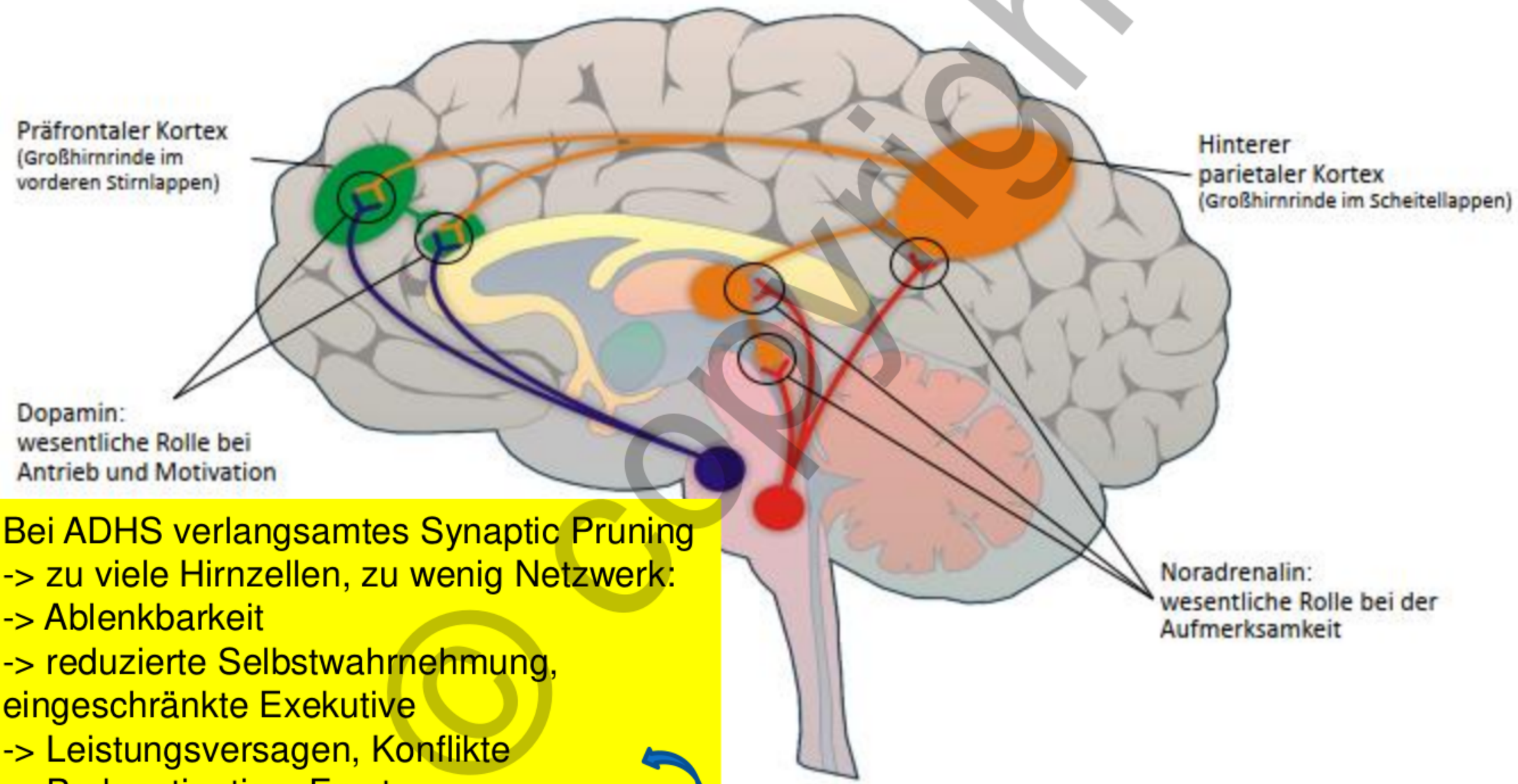


Psychostimulanzien

Copyright

Pathogenese

Hirnreifung von dorsal nach frontal (limbisches System ist schneller als Frontalkortex -> Emotionen > „Verstand“ = „Bottom-up-Regulation“)



Bei ADHS verlangsamtes Synaptic Pruning
-> zu viele Hirnzellen, zu wenig Netzwerk:
-> Ablenkbarkeit
-> reduzierte Selbstwahrnehmung, eingeschränkte Exekutive
-> Leistungsversagen, Konflikte
-> Prokrastination, Frust
-> Reifungsverzögerung, Selbstmedikation

Modifiziert nach Pliszka et al. (1996): Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 35 (3): 264--272, sowie Himelstein et. al (2001):The neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. Front Biosci 5:D461-78 Kömen 2024

© Copyright

Diagnostik

- Strukturierte Exploration
- Verhaltensbeobachtung
- Fragebogen
- Körperlich-neurol. Untersuchung / Differentialdiagnostik
- Ausführliche Intelligenztests, Aufmerksamkeitstests
- Keine Diagnose nur auf Testbasis! In der Momentaufnahme der Diagnostik sind Betroffene oft unauffällig!! Am besten mehrere Beurteiler einbeziehen!

© Copyright

Nichtmedikamentöse Strategien

- Omega 3: *"small improvements in the emotional lability and oppositional behavior associated with ADHD"* (Cooper et al., 2016)

- Ergotherapie: keine sign. Effekte auf Kernsymptome, ggf Begleitsymptome besser
- Achtsamkeit, Yoga: "substantial variability in the methodology of the interventions and target symptoms" -> *no definitive conclusions*" (Evans et al., 2018)

- Brain Stimulations (tDCS, TMS) -> *improving cognition, inattention and impulsivity* (Westwood et al., 2019)

- Erfolgreichste Methoden: **Sport** > Neuro-/Biofeedback > kogn VT (Lambez et al. 2020)
  - Aerobes Training Durchblutung präfrontal, bessere Exekutive? (Kauczor-Rieck et al. 2024)
  - am besten wirksam auf: höhere Funktionen wie Inhibitionskontrolle und Flexibilität, weniger auf basale Funktionen wie Arbeitsgedächtnis/ Aufmerksamkeit (präfrontaler Kortex als letzte Reifungsstation am ehesten adressierbar für Veränderung!?) (ibd)

- Therapeutische Cannabinoide: 39 Studien -> kein Effekt (Francisco 2023) ; Spray evtl leicht verbessernd bzgl Hyperaktivität/ Impulsivität; subjektive Einzelerfolge stehen nicht im Verhältnis möglicher negativer Effekte auf Gehirnentwicklung!

© Copyright

Indikation für Psychopharmaka

(AWMF 2018; CADDRA 2020; Coghill et al. 2021, Faraone et al. 2021; NICE 2018)

- Gesicherte Diagnose
- Schulisch-soziale Integration gefährdet
- AWMF-Empfehlungen Reg.Nr. 028-045:
  - *Keine Pharmakotherapie vor Alter von 3J*
  - *Vor 6. LJ psychosoziale Behandlung (inkl. PT)*
  - *Leichter Schweregrad: primär psychosoziale Behandlung inkl PT, ggf Pharmakotherapie*
  - Mittlerer Schweregrad: psychosoziale Behandlung und/oder Pharmakotherapie
  - Hoher Schweregrad: primäre Pharmakotherapie, es „kann“ (bei Residualsymptomen sollte) parallel psychosoziale Behandlung erfolgen

© Copyright

Psychopharmaka - Gruppen

Hohe Effektstärke

- Psychostimulanzien
  - Methylphenidat
  - Amphetamin

moderate Effektstärke

- Atomoxetin
- Alpha-Sympathomimetika
  - Guanfacin

Alle gegenüber Placebo überlegen (siehe „systematic review and network meta-analysis Lancet Psychiatrie N = 11018; Cortese et al. 2018)

Stimulanzien: Effektstärken: 0,8-1,0 (Banaschewski et al., 2017)

Atomoxetin: Effektstärken: 0,64 (Schwarz & Corell, 2014)

Guanfacin: Effektstärken: 0,59 (Hirota et al., 2014)

© copyright

S3-Leitlinie zum Medikationseinsatz (Stiff 2018)

ADHS
ohne relevante Komorbiditäten

→ **Stimulantien**
Methylphenidat
Lisdexamfetamin
Amfetamin

Erstes Stimulanz (MPH) trotz max. tolerierbarer Aufdosierung **ineffektiv**

→ **Anderes Stimulanz**
Lisdexamfetamin, Amfetamin

Kein Ansprechen auf Stimulantien, Atomoxetin oder Guanfacin bzw. **nicht tolerierbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

→ **Kombination** verschiedener Wirkstoffe kann erwogen werden

oder

Atomoxetin

oder

Guanfacin

Retard-Präperate erste Wahl
(CADDRA 2020)

© copyright

Effekte von Stimulanzien

- Verbesserung der Aufmerksamkeit
- Besserung visuomotorische Koordination und Merkfähigkeit

  → *sekundär:*

  bessere Nutzung kognitiver Fähigkeiten

- Reduktion der Hypermotorik

  → *sekundär:*

  Rückgang der Impulskontrollstörung,

  verbessern Funktionsniveau und die Lebensqualität signifikant

  (Faraone et al. 2021)

Schutz vor Komorbiditäten, Suchterkrankungen
Besseres soziales Outcome
Inadäquate Therapie verringert Lebenserwartung um 12 Jahre!

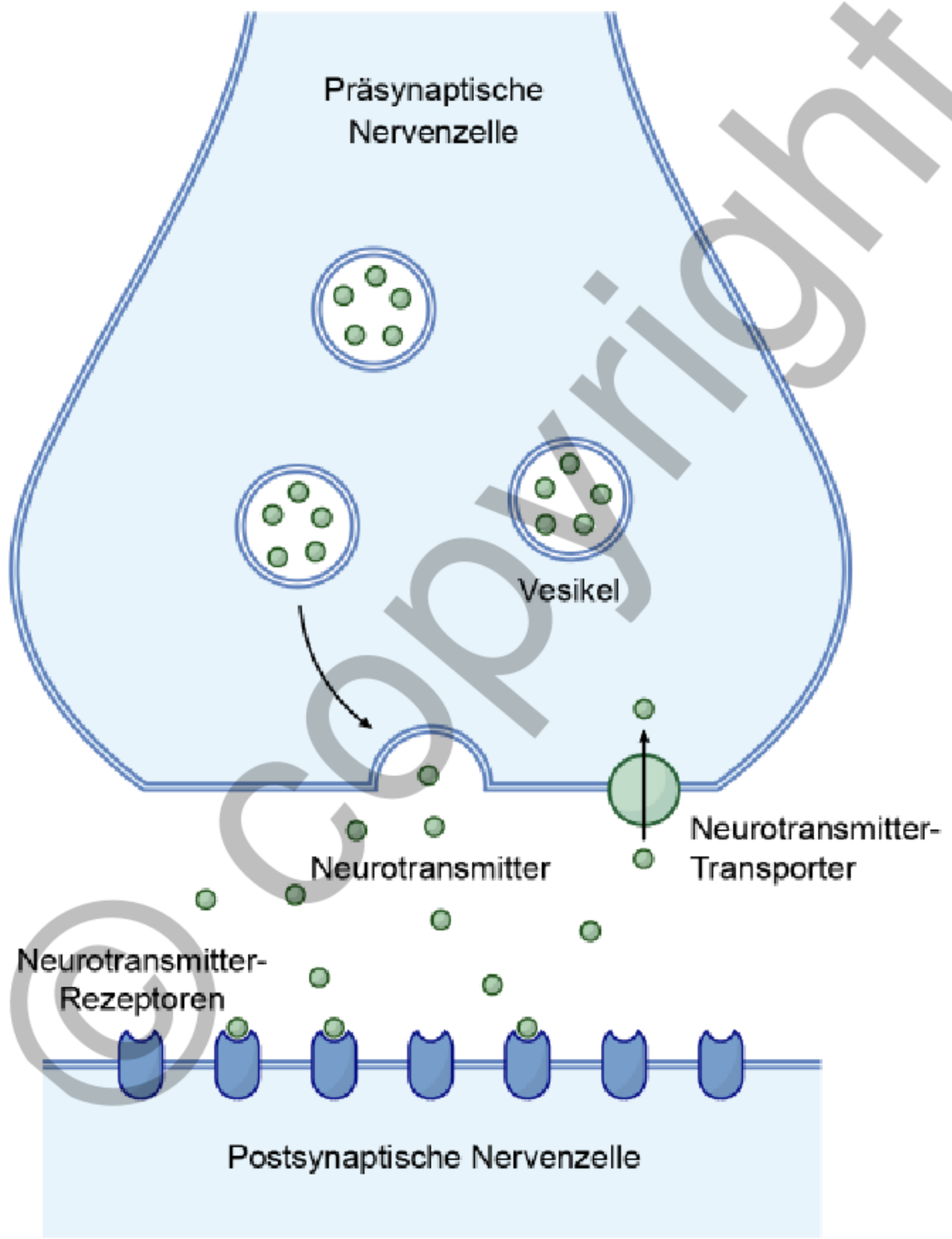
© copyright

Historie der Stimulanzien

- MPH Erstsynthese 1945
- 1970er Appetitzügler und „Stimmungsaufheller“ v.a. bei Krebs- und chronisch müden Parkinson-Patienten; Weck-Amine nach Narkose
- Heutige Indikationen: ADHS und Narkolepsie
- Natürliche Stimulanzien: Cathinon („Kath“, v.a. in Arabien gekaut wg. Psychostimulierendem Effekt), Ephedrin (bei Hypotonie, Narkolepsie, Asthma, Augenheilkunde), Koffein, Phenylethylamin (Käse, Rotwein)
- Missbräuchliche Substanzen: Kokain, Methamphetamin/ Ecstasy=Methylen-dioxy-methamphetamin (MDMA)
- BTM-Gesetz! (MPH und AMPH)
  - Nicht-Stimulanzien
    - Atomoxetin (urspr als Antidepressivum geprüft, 2005 Zulassung in D bei ADHS)
    - Clonidin (alpha2-adrenerger Agonist, Antihypertensivum, Reduktion Sympathikotonus)
    - Guanfacin (dto, 2015 Zulassung in D bei ADHS)

© copyright

Wirkweise



© Copyright

© www.pharmawiki.ch

Tab. 8.2 Pharmakodynamik von Arzneistoffen zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Die Angaben zu den in Entwicklung befindlichen Wirkstoffen basieren auf den Übersichtsartikeln von Mechler et al. (2022) sowie Nageye und Cortese (2019)

Wirkstoff	Pharmakologische Wirkung	Entwicklungsstand
Monoamintransporter-Wiederaufnahmehemmer		
Amphetamin	Hemmung der Dopamin- und Noradrenalin-Transporter	Zugelassen
	Nichtexozytotische, Transporter-vermittelte Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin	
	In hohen Dosierungen zusätzlich unspezifische Hemmung der Monoamin-Oxidase	
Atomoxetin	Vorwiegend Hemmung des Noradrenalin-Transporter	Zugelassen
	Antagonist des glutamatergen *N*-Methyl-D-aspartat-Rezeptors	
Centanafadin	Hemmung der Dopamin-, Noradrenalin- und Serotonin-Transporter im Verhältnis 6:1:14	In Entwicklung
Dasotralin	Hemmung der Dopamin-, Noradrenalin- und Serotonin-Transporter	In Entwicklung
Mazindol	Hemmung der Dopamin- und Noradrenalin-Transporter	In Entwicklung
	In hohen Dosierungen: nichtexozytotische, Transporter-vermittelte Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin	
Methylphenidat	Hemmung der Dopamin- und Noradrenalin-Transporter	Zugelassen
Arzneistoffe mit anderen pharmakologischen Wirkungen		
Clonidin	α_2-Adrenozeoptor-Agonist mit einer hohen Affinität zu den Subtypen α_{2A}, α_{2B} und α_{2C}	Nur in den USA zugelassen
Guanfacin	α_2-Adrenozeptor-Agonist mit hoher Affinität zum α_{2A}-Subtyp	Zugelassen
Tipepidin	Hemmung G-Protein-gekoppelter einwärtsgleichrichtender K^+-Kanäle (GIRK, *G-protein gated inwardly rectifying* K^+), wodurch dopaminerge Aktivität moduliert wird	In Entwicklung
Viloxazin	Moduliert Aktivität noradrenerger und serotonerger Neuronen	In Entwicklung
	Schwache Hemmung des Noradrenalin-Transporters	

+ Sympathomimese

+ alpha2-Effekte
+ Beschleunigung neuronaler Differenzierung

Arousal-Effekte via noradrenergen Neuronen im Locus Coeruleus

© Copyright

Tab. 8.4 Wichtige pharmakokinetische Eigenschaften (Mittelwerte) und Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche von in der Therapie der ADHS verwendeten Wirkstoffen

Internationaler Freiname	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Zieldosis	Einzelgaben
Amphetamin-Präparate				
Dexamphetamin	1,5*	10	5 20 mg/Tag (bei Jugendlichen max. 40)	1 2
Lisdexamphetamin	3,8**	< 1***	30–max. 70 mg/Tag	1
Atomoxetin				
Normale Metabolisierer	1–2	5	1,2 mg/kg KG (Kinder und Jugendliche < 70 kg)	1–2
			80–100 mg/Tag (Kinder und Jugendliche > 70 kg)	
Langsame Metabolisierer	3–4	21,6		1–2
Guanfacin (retardiert)	5	18	1–4 mg/Tag (Kinder 6–12 Jahre)	1
			1 7 mg/Tag (Jugendliche 13 17 Jahre)	
			Höchstdosen entsprechend KG:	
			4 mg/Tag (25–41,4 kg:)	
			5 mg/Tag (41,5–49,4 kg)	
			6 mg/Tag (49,5 58,4 kg)	
			7 mg/Tag (≥ 58,5 kg)	
Methylphenidat				
Schnell freisetzend	1 2	2 2,5	5 max. 60 mg/Tag	1 3
Hartkapseln mit veränderter Wirkstoff-freisetzung	6,8	3,5	18 54 mg/Tag	1
Retardtabletten mit bimodaler Freisetzung	1–2**** 4–6*****	2–3,2	10–max. 60 mg/Tag	1

CYP2D6

CYP2D6, 3x stärker als L-Isomer, früher in Apotheke hergestellt

Prodrug, wird im GIT sukzessive zu Dexamphetamin -> längere Wirkdauer, geringeres Missbrauchspotenziel

CYP3A4/3A5

Hydrolyse durch Carboxyl-Esterase renale Ausscheidung Bioverfügbarkeit 22% Wirkdauer 4h

© Copyright

Stimulanzien-Präparate (Auswahl)

Substanz	Wirk-dauer h	Techno-logie	Zulass g f Erw	Besonderheit	Dosis mg
MPH (kurzwirksam)	3-4		-		
MPH (langwirksam)					10-> 60
Equasym ret	8 (30:70)	Harz	-	mit Nahrung, Kapseln öffenbar	10->60
Medikinet ret	8 (50:50)	Pellets	-	mit Nahrung, Kapseln öffenbar	10->60
Ritalin LA	10 (50:50)	SODAS	WV	mit Nahrung, Kapseln öffenbar	20->60
Concerta,	**12 (22:78)**	OROS		mit oder ohne Nahrung	18->54
Kinecteen	**12 (25:75)**	Erosion	Ja	mit oder ohne Nahrung	18->54
Medikinet Adult	8 (50:50)	Pellets	Ja	mit Nahrung	10->80
Ritalin Adult	8 (50:50)	Coating	ja	mit Nahrung	20->80
Dex-amphetamin Attentin	6,5	1/4bare Tbl	-	mit oder ohne Nahrung, ggf 2x/d	5 -> 20
Lisdex-amphetamin Elvanse/Adult	14	Prodrug	WV ja	mit/ohne Nahrung, Kapsel öffenbar, Inhalt vermischbar, Milch/ O-saft kein Ausschluss	20->70
Atomoxetin Strattera, Agakalin	24	Filmtbl.	ja	mit oder ohne Nahrung, mit Wasser	0,5mg/kg->100
Guanfacin Intuniv	24		-	mit oder ohne Nahrung; wenig Fett, kein Grapefruitsaft dazu!	1->4

© Copyright

Grundlegendes zu MPH

- Beginn (i.d.R.): Start mit Methylphenidat (inzwischen auch retardiert)
- Dosis: ADHS 0,3-1,0mg/kg; Aggressivität 0,5-1mg/kg, komorbider Autismus 0,3-1,5mg/kg
- einschleichend Eindosieren
- Dosen von mehr als 60mg/Tag (bzw.>1mg/kg KG sind in der Regel nicht zu empfehlen (Walitza et al. 2023 in press)
- Sicherheits- und Verlaufsuntersuchungen beachten
  - Größe, Gewicht
  - Anamnese zu kardialen Vorerkrankungen – auch in der Familie
  - EKG EEG BE
- Wirkungseintritt: bereits nach wenigen Stunden / Minuten!

Metabolisierung durch Carboxyl-Esterase 1 (nur relevant bzgl. ACE-Hemmern, Virostatika, Antikoagulanzien, Antikrebsmitteln)
-> in KJP quasi WW-frei! Ausnahme: Carbamazepin >1000mg halbiert MPH-Spiegel!

In Kombination mit Antipsychotika dopaminerge Verstärkung möglich -> akute Dystonien / EPS in Einzelfällen denkbar, meist innerhalb der ersten 24h; MPH >> AMPH > ATX

© copyright

Unerwünschte Wirkungen

- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, gastrointestinale Störungen
- Einschlafschwierigkeiten
- Traurigkeit, Reizbarkeit, anklammerndes Verhalten
- Bei Abfall der Wirkspiegel kann es zu (verstärktem) Wiederauftreten der Zielsymptomatik kommen
- Selten reversible Exazerbation von Tics
- Auslösung von Psychosen bei prädisponierten Personen

Kann sich auch im Verlauf entwickeln, wenn in Jugend Dosis nicht angepasst wird!

Individuell unterschiedliche UAWs zwischen MPH und AMPH möglich sowie zwischen unterschiedlichen Retardpräparaten!

Präparate-Wechsel lohnt!!

© copyright

Kardiale Effekte

- Metaanalyse von 22 Studien ergab für MPH und ATX bei ca 12% signifikante Erhöhung von Herzfrequenz und systolischen RR
  (Hennissen 2017, Liang et al. 2018)

- Nach 12 Monaten MPH o ATX RR-Anstieg < 7mmHg und Herzfrequenz < 10 Schläge/min, EKG o.p.B. (Hammerness et al. 2015)

- Retrospektive Langzeitstudien zeigten keine erhöhten kardialen Zwischenfälle

- Aber: kardiale Vordiagnostik bei Verdacht empfohlen!

© Copyright

Stimulanzien und Wachstum

- v.a. in Monat 12-24 signifikante Reduktion von Körpergröße und Gewicht (Carucci et al. 2021)

- Geringe Größenordnung: -1,29cm als Vergleichsgruppe (Langzeitstudie, n=579; Swanson et al. 2017)

- Wichtig: regelmäßige Kontrolle von Gewicht, Körpergröße, Wachstumskurve

- Maßnahmen:
  tgl. kcal-Zufuhr um 150kcal steigern
  abendliches Nachessen
  Drug Holidays

- Guanfacin hat keine Gewichtseffekte!

© copyright

Alternativen zu MPH

- Amphetamin
  - Seit 1948 auf dem Markt, Adderall USA (1994)
  - Bis 2011 in Deutschland nur auf Rezept hergestellt
  - D-Amfetaminhemisulfat **Attentin** (Zulassung 2011)
  - Lisdexamfetamin **Elvanse** (Zulassung 2015, adult 2019)
- Atomoxetin
  - **Strattera** (Zulassung 2005)
  - 2. Wahl
- Guanfacin
  - **Intuniv** (Zulassung 2015)
  - 2. Wahl

© copyright

Dex- und Lisdexamphetamin

- Alternativen bei Nonresponse auf MPH: Amfetaminpräparate
- Zugelassen für Kinder ab 6 Jahren
- Bedingungen: unzureichendes Ansprechen auf MPH und Behandlung muss unter Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern durchgeführt werden.

Dexamfetamin (tmax 1,5h, t1/2 10h)

- Dexamphetamin: initial 5-10 mg tgl., wöchentliche Steigerung um 5 mg: maximale Dosis 20 mg
- In seltenen Fällen bei älteren Kindern: 40 mg/d

Mehr als 40mg/d bzw. 0,5mg/kg nicht zu empfehlen! *(Walitza 2023)*

Lisdexamfetamindimelisat (Prodrug, tmax 3-4h, t1/2 11h)

- 30/50/70 mg (8,9/14,8/20,8 mg) Dosis: 20/30mg -> 70mg (wöch um 10mg)
- UAW: Sehr häufig (>10%): verminderter Appetit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Oberbauchschmerzen, Gewichtsabnahme

© Copyright

Wirkweise von Amphetamin

- Hemmung präsynaptisch NA- und Dopamin-Transporter -> Anstieg v.a. präfrontal (tierexperimentell; Bymaster et al. 2002)
- CYP2D6 (cave WW Atomoxetin, SSRI), 40% renale Ausscheidung
- Cave: Natron alkalisiert Magen, erhöht Resorption und somit Blutspiegel!
- Umgekehrt: Ascorbinsäure oder Glutamat wirken säuernd, verringern Resorption und somit Blutspiegel

© Copyright

Atomoxetin

	Anfangsdosis Woche 1	Zieldosis Woche 2-3
<70kg	0,5mg/kg/d	1,2mg/kg/d
>70kg	40mg	80mg

- Sympathomimetikum
- V.a.Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmg.
- CYP2D6*-(-2C19)Abbau, Glukuronierung, renale Ausscheidung (WW SSRI, Levomepromazin, Melperon -> bis 4fach höherer ATX-Spiegel!)
  *cave: 8-10% der Kaukasier sind poor metabolizer! -> 5fach längere HWZ, 10fach erhöhte Bioverfügbarkeit -> UAWs! Deutlich niedrigere Dosis!!;
- HWZ der beiden Metaboliten 4 bzw. 24h
- Wirksam auf Unaufmerksamkeit, aber auch Hyperaktivität und Impulsivität
- Vermutlich ähnlich wirksam wie MPH, 40% der Nonresponder auf MPH profitieren von Umstellung auf ATX, AMPH noch wirksamer (Newcorn 2008, Dittmann 2014)
- Wirklatenz 6-12 Wochen, sehr gut verträglich (nur 4% Abbruch wg. UAWs)
- Mittel 1. Wahl bei komorbider Angststörung
- Startdosis 0,5mg/kg frühs, Eindosierung in zwei Wochen möglich, besser 3
- Zieldosis 0,8-1,2mg/kg KG, ggf 2 Dosen
- 1,8mg/kg bei ADHS nicht, nur bei Aggressivität überlegen!
  (Michelsen et al. 2001)
- Verträglichkeit besser mit Mahlzeiten
- Überdosis-Zeichen: Mydriasis, Tachykardie
- cave RR, Tachykardie durch noradrenerge Substanzen (Venlafaxin, Nasentropfen!)

© copyright

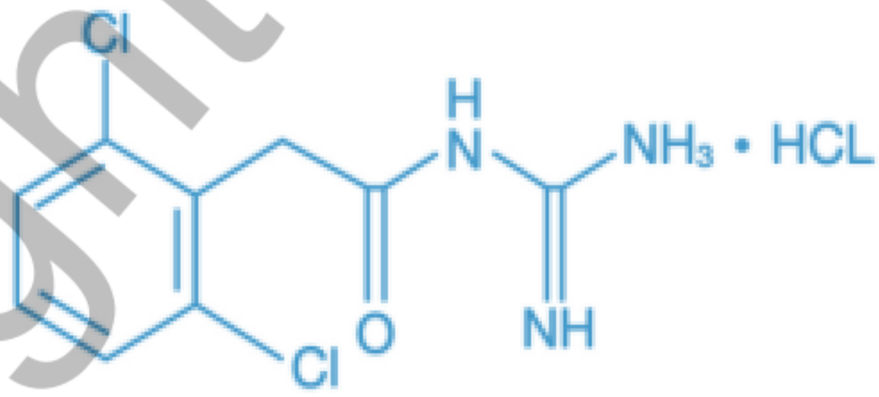
Unerwünschte Wirkungen von Atomoxetin

- Bauchschmerzen, Appetitminderung
- Sexuelle Dysfunktion
- Leberschäden
- Übelkeit, Erbrechen
- frühmorgendliches Erwachen, Reizbarkeit
- Schwindel, Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Infektanfälligkeit (Rhinitis, Fieber)
- Lt. Blutdruckanstieg, Sinustachykaradie + 3-8mmHg; +6 Schläge/min
- Hautausschlag u. Dermatitis
- Erhöhung von Suizidgedanken

vor/nach Dosisanpassung und halbjährlich HF und RR messen, ggf. EKG wg. QT-Zeit

© copyright

Guanfacin



- Als Blutdrucksenker entwickelt
- Retardformulierung von Guanfacin (als Hydrochlorid) in einer Matrixtablette
- N-amidino-2-(2,6-dichlorophenyl) acetamidmonohydrochlorid
- Wirkt postsynaptisch
- Wirkt selektiv alpha2A-adrenerg
- Zur Behandlung der ADHS bei Kindern und Jugendlichen (6-17 Jahre), für die eine Behandlung mit Stimulanzien nicht in Frage kommt, unverträglich ist oder sich als unwirksam erwiesen hat.

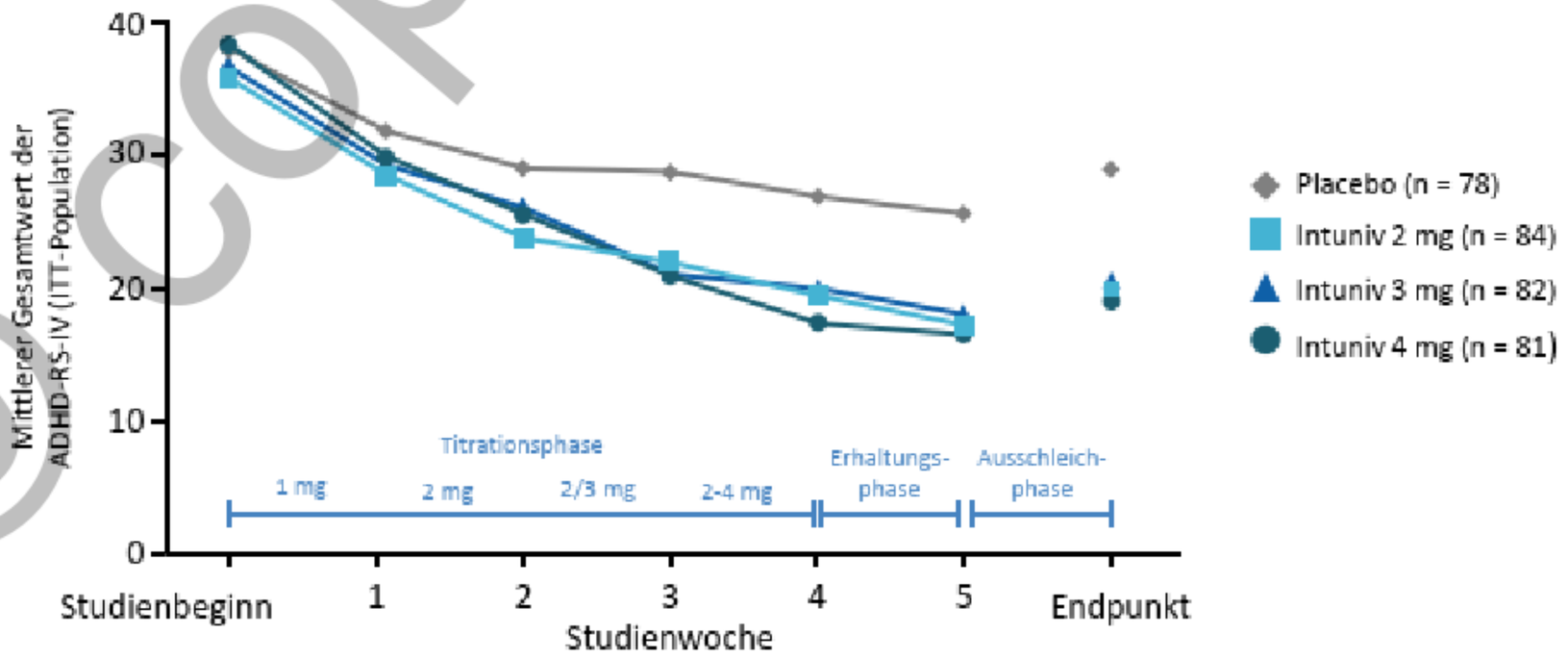
Kombination mit Stimulanzien: noch höhere Effektstärken (van Stralen 2020)
auch in Kombination übliche Dosis wählen!

© Copyright

Wirkungen von Guanfacin

- Effektstärken auf Kernsymptome wie ATX (Cortese et al. 2018)
- Wirklatenz 2-4 Wochen, ab 2mg (Sallee et al. 2012/13)
- Eindosierung 1mg, wöch. steigern um 1mg auf 4mg (bis 0,12mg/kg)
- Bei Aggressivität bis 3mg, Tics 4mg; 1-2 Dosen (Wi nach 10-12Wo)
- Vorteil 24h Wirksamkeit, Einnahme 1x morgens oder abends
- Vorteile bei Tic-Störung (Weisman 2013, Huss 2016)
- Durch sedierende Eigenschaften gut bei Schlafstörungen (Banaschewski 2004)
- CYP3A4/3A5 (Fluvoxamin, Fluoxetin, Sertralin, Grapefruitsaft heben, Carbamazepin senkt Spiegel)
- UAW (sehr häufig)
  - RR-Senkung
  - Müdigkeit, passager
  - Cave Sedativa
  - Cave Alkohol

  Höhere Dosen:
  - Bauchschmerzen
  - Mundtrockenheit
  - Sex. Dysfunktion



*p < 0,05 ; p < 0,001 für alle Dosisgruppen am Endpunkt.
ITT-Population: Intent-to-Treat; ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale Version IV
Nach Biederman J et al. *Pediatrics* 2008; 121 (1): e73–84.

Datum: 28.03.2025

© copyright

Differenzierter Einsatz der Wirkstoffe

Diagnose	Wirkstoff
ADHS	MPH (AMPH)
ADHS + Angst	MPH/AMPH oder **ATX**
ADHS + Depression	MPH/AMPH oder **ATX**
ADHS + Substanzmissbrauch	MPH/AMPH **ret, ATX**, Guanfacin
ADHS + Störung Sozialverhalten	MPH/**AMPH**
ADHS + Tics	MPH/AMPH ret, **ATX**, Guanfacin (ggf kombiniert mit Stimulans), Stimulans und Aripiprazol

© copyright

Serumspiegel

Wirkstoff	Spiegel (ng/ml)	Anmerkungen
MPH	6-26	für KJ, nach 2 (unret.) bzw. 4-6h (ret.)
D-AMPH	134+-26,1	nach 3,46+-1,34h bei 1x70mg bei KJ 6-12J.
Atomoxetin	200-1000	Nach 60-90min
Guanfacin	10,1+-7,09 7,0+-1,53	3,97-10,3h nach 4mg (Kinder 6-12J) 1,00-7,97h (Jgdl 13-17J)

Besonderheiten bei Stimulanzien

- Zeitnahe Bestimmung nötig, da es sich nicht um Spiegelmedikamente handelt
- Es handelt sich um c_{max}-Werte mit großer Streuung
- Verläufe schwankend, es müssten eigentlich mehrere Zeitpunkte abgenommen werden
- TDM-Indikation nur zur Problemlösung, nicht als Routine

© Copyright

Stimulanzien und Epilepsie

- Inzidenz von Anfällen unter MPH 0,1-0,2% (entspricht der Inzidenz unter Placebo und Atomoxetin; Wernicke et al. 2007)
- Unbehandeltes ADHS geht mit höherem Anfallsrisiko einher als Vergleichspopulation, Behandlung reduziert Anfalls-Inzidenz (n>800.000, Wiggs et al. 2018)
- Kinder mit ADHS und gut eingestellter Epilepsie zeigen nur selten Erhöhung der Anfallsfrequenz, wenn MPH verordnet wird (Cortese et al. 2013)
- Kritische Zeit am ehestens die ersten 30 Tage, Untersuchungen bis 180Tage nach Stimulanzienbeginn ergaben keine erhöhte Inzidenz mehr (n=30T; Man et al. 2020)

Stimulanzien und Sucht

- Keine Evidenz für subsequenten Substanzmissbrauch / spätere Abhängigkeit von Alkohol/ THC/ Kokain/ Nikotin o.a.
- Senkung des Risikos eines Substanzmissbrauchs im Vergleich zu Unbehandelten um 31% (Metaanalyse von 15 Studien, n=2565, Humphreys et al. 2013 und Chang et al. 2014)

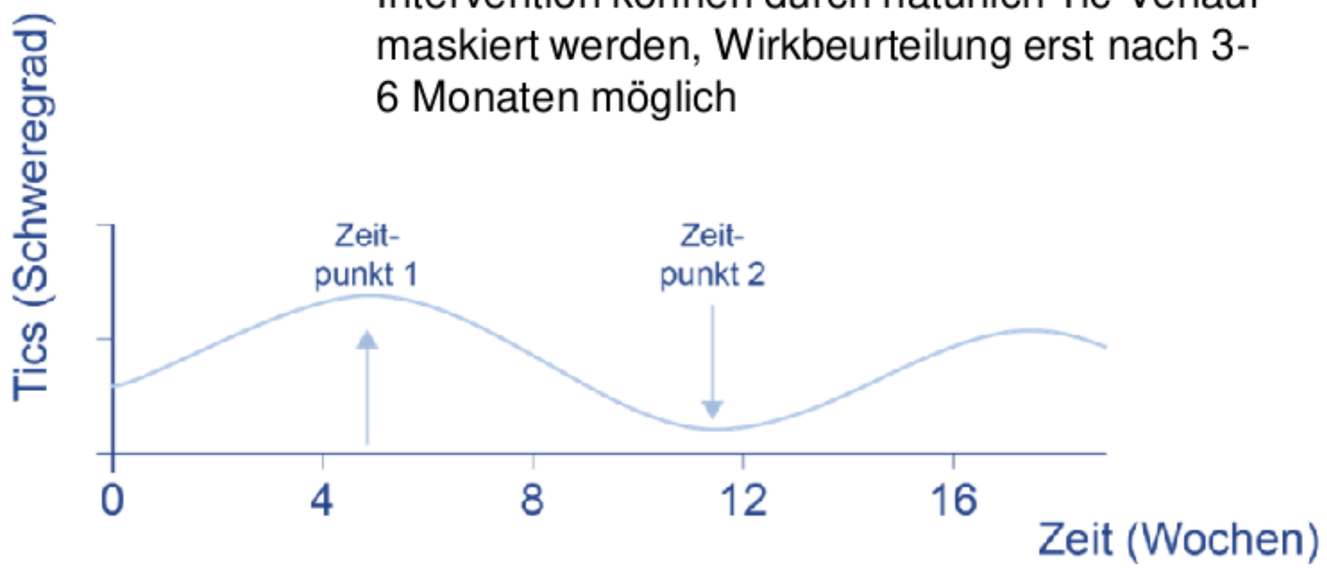
Unbehandeltes ADHS:
2,5fach erhöhtes Suchtrisiko!
(Groenman et al. 2017)

© copyright

ADHS und Ticstörung

- Bei Tics erhöhte dopaminerge Aktivität nigrostriatal -> dopaminerge Funktion der Stimulanzien riskant?
- Tics entwickeln sich oft in gleicher Lebensspanne wie ADHS (50-70% komorbid)
- Vergleichsstudien ergaben allenfalls anfangs, nicht dauerhaft Tic-Zunahme unter MPH; ggf nochmal absetzen und sehr langsam eindosieren
- MPH verbessert vorhandene Tics oder lässt sie unbeeinflusst -> keine KI!
- aber: Amph hochdosiert kann Tics verstärken (Osland et al. 2018)
- Ggf Alpha-2-Agonisten besser wirksam auf Tics, ggf 1. Wahl
- MPH o Amph kann mit Guanfacin kombiniert werden oder Umstellung auf Monotherapie Atomoxetin; „Geheimtipp“ ARI?
- <u>Fluktuation beachten!</u>
  Intervention nur bei längerem Verlauf, Gabe mind 12 Monate
- 1. Wahl für Tics ARI -> Guanfacin, Tiaprid, RIS, Pimozid, Sulpirid (Roessner 2022)

Effekte von zu früher (1) oder später (2) Intervention können durch natürlich Tic-Verlauf maskiert werden, Wirkbeurteilung erst nach 3-6 Monaten möglich



© Copyright

ADHS und bipolare Störung - Psychopharmaka

- **Klinik ADHS: häufigere Episoden, kürzere stabile Phasen, seltener psychotische Symptome, früherer Beginn, geringere Response, stärker expansiv, mehr Verhaltenskomplikationen**
- Stimulanzien erhöhen nicht das Risiko für die *Entwicklung* einer BS (vgl. Bayas 2023), aber: alleiniges Stimulans erhöht bei *bestehender* BS das Risiko Manie-Switch!
- Erstdiagnose meist ab erster manischer Phase
- Therapie zuerst der BS mit Li, Valproat, ARI, Quet, Ola, Ris, Zip
- Genetisches ADHS-Risiko senkt Ansprechen auf Li
- In depressiven Phasen vorzugsweise FLX oder SER (geringstes Manie-Risiko); Trizyklika regen Phasenwechsel an!
- Nach akuter Phase vorzugsweise Li oder atyp. AP zur Phasenprophylaxe
- Nach Stabilisierung bei bleibender ADHS-Symptomatik kann Stimulans vorsichtig kombiniert werden, erhöht Therapie-Adhärenz

© copyright

ADHS und Schlafstörungen

- Neurobiologische Verknüpfung? Insomnie bei ADHS 20% (vs 7% in Normalbevölkerung)
- Suffiziente ADHS-Behandlung wichtig (nicht prädizierbar: kann positive, negative oder keine Effekte auf Schlaf haben)
- Medikationseffekte auf den Abend ausschließen
- Schlafhygienemaßnahmen
- Pflanzliche Hilfen (Lavendeltuch, Baldrian)
- Pipamperon, bei depressiver Beteiligung Mirtazapin 7,5mg
- Melatonin, bei Älteren ggf Quetiapin 25mg

- *Kasuistische Erfahrungen bei Erwachsenen mit dualem Orexin-Rezeptorantagonisten DORA (keine Schlaf-Erzwingung durch GABA-Effekte, sondern Milderung von Aufwach-Impulsen; positive Effekte nach 3-4 Tagen)*

© Copyright

ADHS + Störung des Sozialverhaltens (30-50%)

Akute Aggressivität: systemisch HAL+Promethazin!

S3-Leitlinien (sinngemäß):
5.7.1.8. Bei HKS des Sozialverhaltens sollen bei psychopharmakol. Indikation zuerst Stimulanzien, bei Nicht-Ansprechen ATX/ Guanfacin eingesetzt werden
(Evidenzstärke: hoch, Empfehlungsgrad: stark, Konsensus 100%)

5.7.1.9. Wenn neben der Störung des SV ADHS-artige Symptome vorliegen, aber die Kriterien einer eigenständigen ADHS nicht erfüllt sind, kann ein Behandlungsversuch mit diesen Präparaten indiziert sein
(Evidenzstärke: hoch, Empfehlungsgrad: offen, Konsensus 100%)

Kombinationstherapie:

Kurzfristig: niedrig-/mittelpot. AP (Chlorprothixen 4x15-50, Levomepromazin 4x25-50, Pipamperon 4x30mg)
längerfristig: niedrig dosierte Antipsychotika der 2./3. Generation;
Risperidon am besten untersucht (cave: Zulassung nur für 6 Wochen bei Störung des SV ab 5J und Intelligenzminderung);
außerdem in Metaanalysen am wirksamsten: Aripiprazol
Quetiapin ab 300mg Placebo-überlegen;
Olanzapin i.m. wirksamer als Haloperidol;
Ziprasidon kleinere Studien, wirksam ab 100mg/d (cave EPS, QTc-Zeit!)
Valproat 80-120µg/ml widerspr. Ergebnisse;
Lithium 0,6-1,2nMol/l (v.a. bei Explosibilität)

© Copyright

Kombinationstherapie Stimulanzien und Antipsychotika

- **! CYP-WW möglich, Wirkung/ UAWs beobachten**
- **! ! CYP-WW bei zwei Spiegel-Medikamenten möglich, ggf augmentative Wirkung / Dosisanpassung nötig, TDM!**
- **UAW-Synergien -> entsprechende Verlaufskontrollen**

	Metabo-lismus	ARI	Levo	Mel	QUET	RIS	Pip	Li	VAL
Metabo-lismus		CYP3A4 CYP2D6	CYP1A“ CYP3A4	CYP2D6	CYP3A4 CYP2D6	CYP2D6 CYP3A4	?	renal	CYP2**A**6 CYP2C19
MPH	Carboxyl-esterase renal							EKG	GIT
AMPH	CYP2D6	!		(!)	!	!		EKG	GIT
ATX	CYP2D6 CYP2C19	!		!	! !	! !		EKG	! !
Guan-facin	CYP3A4 CYP3A5	! !	!		! !	! !		KG, Labor, EKG	KG, GIT, BB, Leberwerte

© copyright

Kombinationstherapie Stimulanzien und Antidepressiva

- ! CYP-WW möglich, Wirkung/ UAWs beobachten
- ! ! CYP-WW bei zwei Spiegel-Medikamenten möglich, ggf augmentative Wirkung / Dosisanpassung nötig, TDM!
- UAW-Synergien -> entsprechende Verlaufskontrollen

	Metabolismus	Ago-mel.	Escit	FLX	Joh. kraut	Mirta	SER	Venla 2x noradrenerg!
Metabolismus		CYP1A2	CYP3A4 CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP2D6 CYP1A2 CYP3A4	CYP2D6 CYP3A4 CYP2C19	CYP2D6 CYP3A4 CYP2C19
MPH	Carboxyl-esterase renal		EKG	EKG				EKG
AMPH	CYP2D6		EKG	! EKG		!	!	! EKG
ATX	CYP2D6 CYP2C19	GIT, Schwindel	! EKG	! EKG	GIT	! !	! !	! ! EKG
Guanfacin	CYP3A4 CYP3A5	KG, GIT, Leberwerte	! EKG	EKG	! ! GIT, Leberwerte	! !	! !	EKG

© copyright

Strategien bei ausbleibender Wirkung

- Bei Patienten, bei denen sich eine Behandlung mit Stimulanzien trotz Aufdosierung auf die maximal tolerierbare Dosis als ineffektiv erwiesen hat, ein anderes Stimulanz, **Atomoxetin oder Guanfacin** wählen.

- Bei Patienten mit ADHS, deren Symptomatik weder auf Stimulanzien (Methylphenidat, Dexamfetamin) noch auf Atomoxetin oder Guanfacin anspricht bzw. bei welchen die genannten Medikamente zu nicht tolerierbaren unerwünschten Wirkungen führen, kann eine **Kombination verschiedener Wirkstoffe** erwogen werden.

MPH o Amph + Guanfacin morgens oder abends (je in regelhafter Dosierung) lt.Placebo-kontr. Doppelblindstudien hilfreiche Kombination

- Bei Patienten mit ADHS und **stark ausgeprägter Impulskontrollstörung** und aggressivem Verhalten kann die befristete zusätzliche Gabe von **atypischen Neuroleptika** in Kombination mit psychosozialen (einschließlich psychotherapeutischen) Interventionen zur Reduktion dieser Symptomatik erwogen werden.

© copyright

Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung, ICD-10 F90.0

Was steht auf dem Rezept?

© Copyright

Antipsychotika

© copyright

Hochpotente Antipsychotika

- hohe selektive antipsychotische Wirksamkeit
- geringe Sedierung
- spezifischer D_2-Antagonismus

Niedrigpotente Antipsychotika

- geringe antipsychotische Wirksamkeit
- (dosisabhängig) deutlich sedierender Effekt
- breites Rezeptorprofil

© copyright

Typische Antipsychotika (1. Generation)

- „klassische“ Neuroleptika
- wirksam v. a. bei Plussymptomatik
- EPS-Risiko

Atypische Antipsychotika (2./3. Generation)

- „moderne“ Neuroleptika
- wirksam bei Plus- und Negativsymptomatik
- Geringeres EPS-Risiko
- Mehr metabolische UAWs

Laut Studienlage sowohl bei Erwachsenen als auch Kindern und Jugendlichen ähnliche Wirkpotenz (Fraguas et al. 2011)
Atypika: Effektstärken bei Indikation Manie, Explosibilität, Aggressivität, Stimmungsschwankungen bei KJ größer als bei Schizophrenie (ibd.)

© copyright

Wirkorte der Neuroleptika

- mesolimbisches System (Affektregulation)
- nigrostriatales System (EPS)
- mesocorticale Bahnen (Kognition)
- tuberoinfundibuläre Bahnen (Prolactin)

© Copyright

Rezeptorwirkungen

- Antiproduktive Eigenschaften
  - D_2-Antagonismus
- Wirkung auf Negativsymptomatik
  - 5-HT_{2A}-Antagonismus
  - D_3-Antagonismus (präsynaptisch)
- Antidepressive Eigenschaften
  - 5-HT_{1A}-Antagonismus
- Sedierende Wirkung
  - H_1-Antagonismus
  - α_1-Antagonismus
  - 5-HT_{2c}-Antagonismus

© Copyright

Indikationen neben Schizophrenie

symptomatisch:

- Anorexia nervosa, wahnhafte Depression
- Manie
- Aggressivität, Unruhe, Impulsivität
- selbstverletzendes Verhalten
- Schlafstörungen
- Tics
- Entzug, Delir
- Schmerzsyndrome

© Copyright

Antipsychotika der 2./3. Generation – Überblick und Studienlage

	Rezeptorprofil	Dosis mg/d	Placebo-überlegen	Zulassung	Wirksamkeit auch bei
CLO	MARTA	12,5-900	ja	Schizo. ab 16J (therapieresistent)	
OLA (Depot verfügbar)		2,5-10	ja	*USA: Schizo. Bip I ab 13J*	Bip.
QUET		25-1000	ja	*USA: Schizo. ab 13J*	Bip.
RIS (Depot verfügbar)	$5\text{-}HT_2/D_2$-Antag.	0,25-4	ja	Intelligenzmind. + Verh.auffäll. ab 5J (für 6 Wo)	Autismus, Bip., Störg. SV, Tics
PAL				Schizo. ab 15J	
ZIP		20-120	nein	Bip. ab 10J	Bip., Tics
AMI	D_2/D_3-Antag.		ja		
ARI	part. $D_2/5\text{-}HT_{1A}$-Ag. / part. $5\text{-}HT_2$-Antag.	2,5-10	ja	Schizo. ab 13J Manie ab 15J (für 12 Wo)	Autismus, Bip., Störg. SV, Tics
CARI		1,5-6			

Höhere Dosis bei Nikotinkonsum nötig!

© Copyright

Gewichtszunahme

Metaanalyse Fraguas et al., 2011

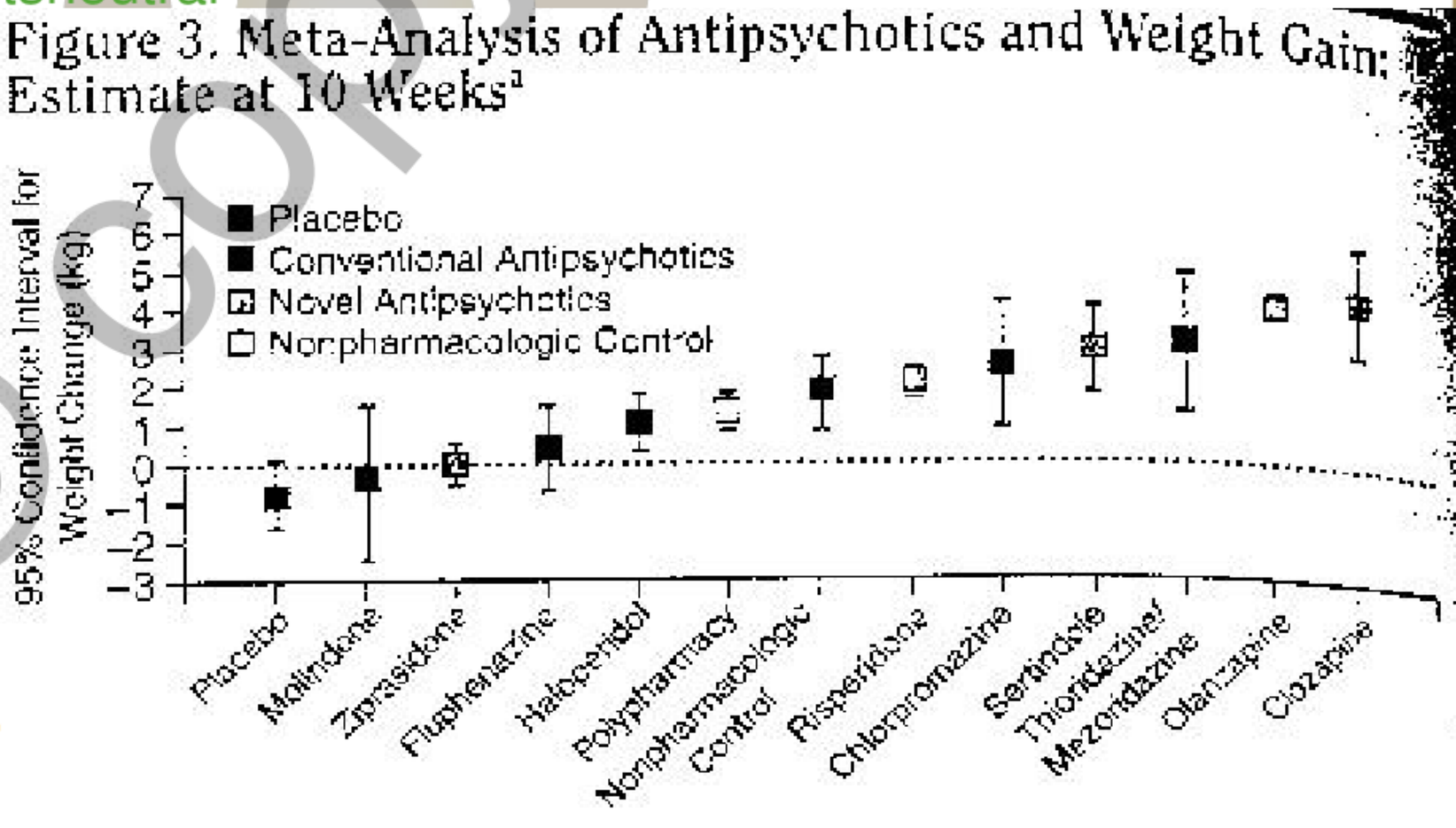
Maßnahmen: enge Kontrollen, Essensregime, Sport; Prä-/Probiotika; ggf Zugabe Metformin, Bupropion
Correll 2020

34 Studien, 9 bei Schizophrenie, 6 bei Bipolaren Störungen, N=2719 KJ, Dauer 3-12 Monate

OLA: 3,6-16,2kg > CLO: 0,9-9,5kg > RIS: 1,9-7,2kg
QUET: 2,3-6,1kg
ARI: 0-4,4kg; ZIP gewichtsneutral

Metabolische Effekte bei KJ 3-4xhöher, 60% betroffen, v.a. erstes Quartal, dann aber oft noch kein Plateau (Libowitz u Nurmi 2021)

Figure 3. Meta-Analysis of Antipsychotics and Weight Gain: Estimate at 10 Weeks[a]



Datum: 28.03.2025

© Copyright

Glukose- und Fettstoffwechselstörungen

Maßnahmen: Nüchternkontrollen alle 3-6 Monate, Frage nach Polyurie/Polydipsie, Triglyceride zu HDL prüfen (<3,5 Hinweis auf Insulin-Resistenz); Diät,ggf Zugabe von Insulin/Fettsenkern Correll 2020

- Risiko Hyperglycämie:

  Olanzapin, Clozapin > Quetiapin und Ziprasidon (Wirshing et al. 1998; Baptista et al. 2002)

  3-fach erhöhtes Diabetes2-Risiko bei KJ (Galling et al. 2016; meist innerhalb ersten Monats)

- Triglyzerid- und Cholesterolerhöhungen:

  Quetiapin, Clozapin, Olanzapin >

  Risperidon, Ziprasidon; AMI und ARI neutral (Baptista et al. 2002; DeNayer et al. 2007)

  KJ: OLA = QUET = RIS (Pillay et al. 2018)

© coop

Blutbildveränderungen

- Initiale, passagere Leukozytopenie in 30%!
  - Kontrollen ausreichend, sofern >3T/mm^3
- Eosinophilie: allergische Reaktion, oft passager 2.-4. Woche
- Agranulozytose (cave Clozapin: 1%!)

Risiko für Veränderungen des weißen Blutbildes Clozapin (1%) > Risperidon > Olanzapin > Haloperidol (0,01 Prozent) (Grohmann et al. 2001)

© Copyright

Hyperprolactinämie

- **Symptome:**
  - Libidoverlust
  - Zyklusstörungen
  - Spannungsgefühle in der Brust
  - Galaktorrhoe
  - Gynäkomastie und Potenzstörungen
  - Cave: erhöhtes Risiko Mamma-Ca und Osteaoporose!
- **DD:** Hypothyreoidismus, Nierenfunktionsstörung (Crea!), Hypophysenadenom
- Risiko: Haloperidol, Amisulprid >> Risperidon > Olanzapin > Clozapin, Quetiapin, Ziprasidon > Aripiprazol (Mehler-Wex et al. 2023)

Maßnahmen:
Spiegel <200ng/ml: Kontrollen, ggf. Dosisreduktion
Wechsel
Beigabe von Aripiprazol / Dopaminrezeptor-Agonist / Metformin

© Copyright

Cardiale Nebenwirkungen

- Metadaten zu 300T Patienten über 20J Verlauf: 0,13%; bei KJ: kein erhöhtes Risiko (Friedrich et al. 2020 bzw. Man et al. 2021)
- ST-Strecken-Senkungen
- abgeflachte T-Wellen
- Arrhythmien (cave: plötzlicher Herztod!)
- QTc-Zeit-Verlängerungen: Risiko ohne cardiale Vorschädigung bei KJ gering (Giessmann 2015)

  ZIP (+20,3ms) > QUET (+14,5ms) > RIS (bis +11,6ms) > Olanzapin (bis +6,8 ms) > Haloperidol (+4,7 msec) ARI (-1,44 ms) (Glassman u. Bigger 2001; ibd)

© Copyright

Zerebrale Krampfanfälle

- EEG-Allgemeinveränderungen häufig
- Senkung der Krampfschwelle
  - v. a. bei Phenothiazinen mit aliphatischer Seitenkette (z. B. Levomepromazin), Clozapin, Zotepin
  - Melperon ist antikonvulsiv
- Prävalenz von zerebralen Anfällen max. 1%

© Copyright

Klinische Anwendung (1)

- Neuroleptika wirken zuerst sedierend, der antipsychotische Effekt tritt erst nach einigen Tagen ein.
- bei Therapieresistenz erst Compliance überprüfen (TDM), evtl. Depot-Medikation
- keine Umstellung unter 4-6 Wochen
- Umstellung in kleinen Schritten

© Copyright

Klinische Anwendung (2)

- längerfristig Atypika vorziehen
- Clozapin darf erst nach zwei anderen Neuroleptika eingesetzt werden.
- bei Clozapin 18 Wochen lang mind. wöchentlich Blutbildkontrolle, danach monatlich

© Copyright

Schizophrenie: Behandlungsdauer

- Ersterkrankung, schnelle und vollständige Gesundung: 1 Jahr

- Ersterkrankung, langsamer und schwieriger Verlauf: mind. 2 Jahre (Rückfallrisiko sonst 61 vs 24%) Ceraso et al. 2020

- Rezidiv: 5 Jahre

- Erfolgreiche Akutdosis sollte nur wenig reduziert werden (Rückfallrisiko dann 44 vs 72%) Hojlund et al. 2021

© copyright

Antidepressiva

© copyright

Ätiologie der Depression

- **Genetik**
- **Neuroendokrinologie**
  - (Störung Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, Cortisol steigt -> dysreguliertes Immunsystem)
- **Funktionsveränderungen**
  - präfrontaler Kortex (Entscheidungsfindung),
  - Amygdala (emotionale Konditionierung),
  - Hippocampus (Gedächtnis)
- **Neurotransmitterstörungen**
  - dopaminerg (Belohnersystem),
  - serotonerg u. noradrenerg (Antrieb, Stimmung)
  - Historisch: „Monoamin-Mangel-Hypothese“
    - (RR-Senker Reserpin [hemmt Monoamin-Speicherung in Vesikeln] führt zu Depression)
- **Exogene Faktoren / psychologische Modelle**

© Copyright

Altersabhängige Symptomatik der Depression

Kleinkindalter (1-3 Jahre)	Vorschulalter (4-6 Jahre)	Schulkinder (7-12)	Pubertäts-/Jugendalter (13-18)
vermehrtes Weinen	wirkt traurig	verbale Berichte über Traurigkeit	vermindertes Selbstvertrauen / Selbstzweifel
Ausdrucksarmut	psychomotorische Hemmung	psychomotorische Hemmung	Lustlosigkeit, Apathie, Konzentrationsmangel
erhöhte Irritabilität	Ängstlichkeit, Phobien	Zukunftsangst, Ängstlichkeit	Stimmungslabilität
gestörtes Essverhalten	Appetitlosigkeit	Appetitlosigkeit	psychosomatische Beschwerden, Gewichtsverlust
(Ein-)Schlafstörungen	(Ein-)Schlafstörungen	(Ein-)Schlafstörungen	Ein- und Durchschlafstörungen
Spielunlust	introvertiertes, aber auch aggressives Verhalten		zirkadiane Schwankungen des Befindens
		suizidale Gedanken	Suizidalität

© Copyright

Wirkung von Sport

- Neuropathologische Faktoren und deren Beeinflussung durch sportliche Aktivierung

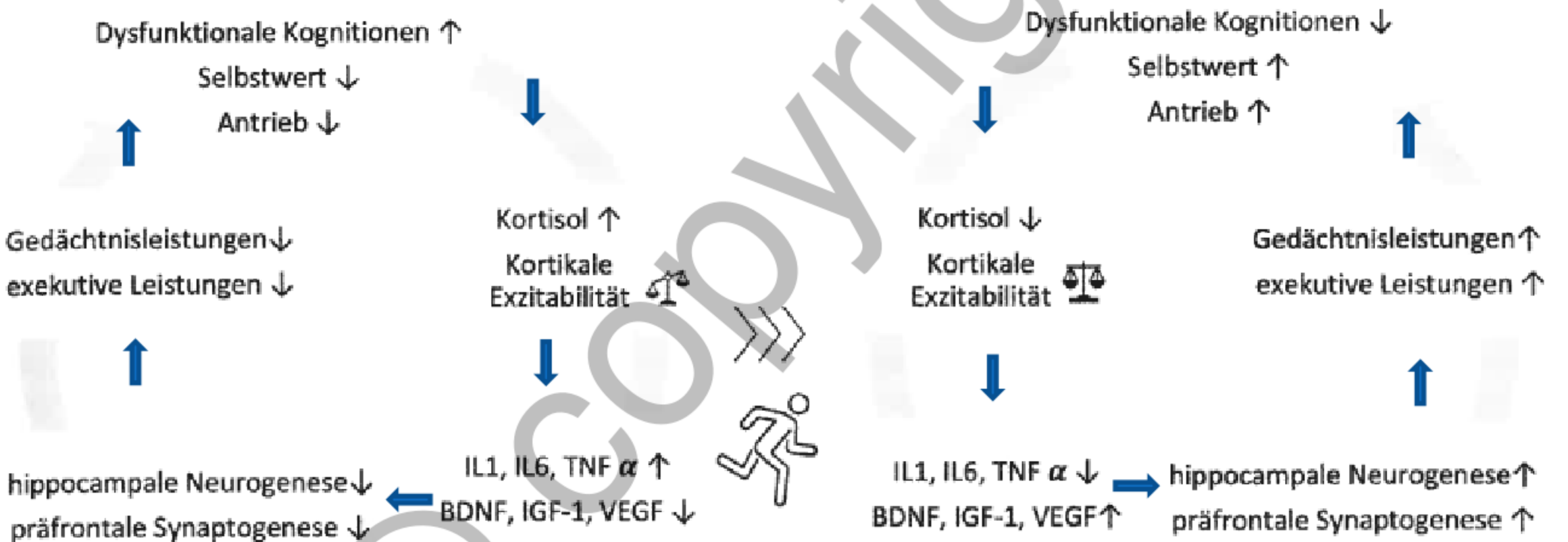


Abbildung 1. Sportliche Aktivität wirkt auf verschiedenen Ebenen – molekular, genetisch, zellulär, immunologisch und kognitiv – und initiiert damit den Umkehrprozess von der Pathologie in die Genesung.

© copyright

Wirkung adjuvanter Maßnahmen bei Depression Kinder und Jugendlicher

- **Sport**
  - Studien über 2-4x/Wo je 30-45min für 6-16Wo, uneinheitliche Vorgaben und Intensität
  - Placebo-überlegen
  - Früherer Rückgang der Symptome
  - Anhaltend bessere Lebensqualität (26 Wo-Verlauf)
- **Lichttherapie**
  - 10.000lux, 10 Sitzungen à 45min in 2 Wochen
  - nicht Placebo-überlegen; moderate Evidenz
- **Omega-3-Fettsäuren**
  - 12 wöchige Einnahme als Kapseln
  - nicht Placebo-überlegen; geringe Evidenz

Stationär:
Schlafentzug

© Copyright

Indikationen für Antidepressiva

- Depression
- Angststörungen
- Zwangsstörungen

Nicht bewährt bei:
Stereotypien autistischer Kinder (vgl. S3-Leitlinien)

- PTSD
- Bulimie, (gewichtsrehabilitierte) Anorexie
- Mutismus

- Enuresis
- (ADHS)

© Copyright

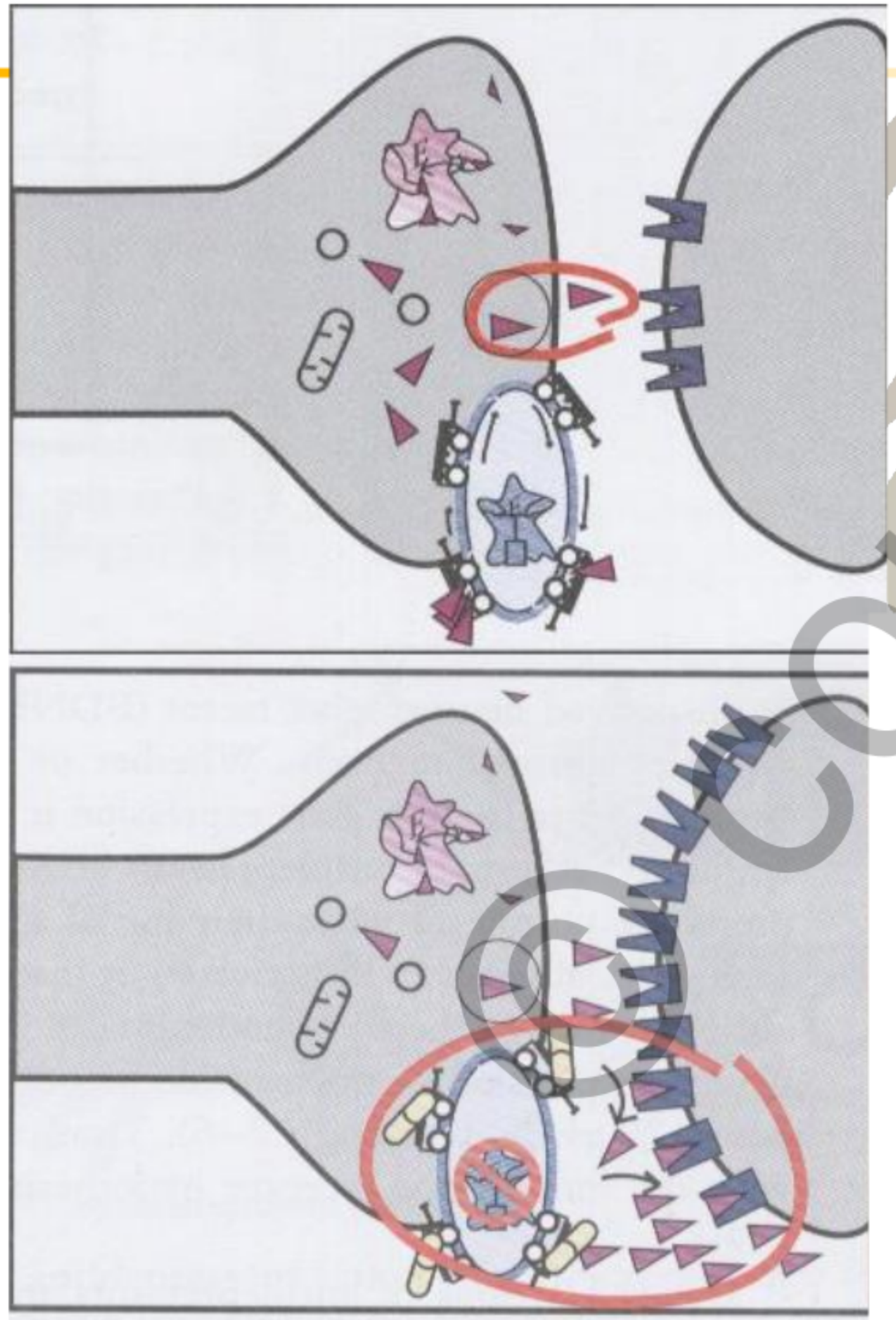
Antidepressiva Klassen

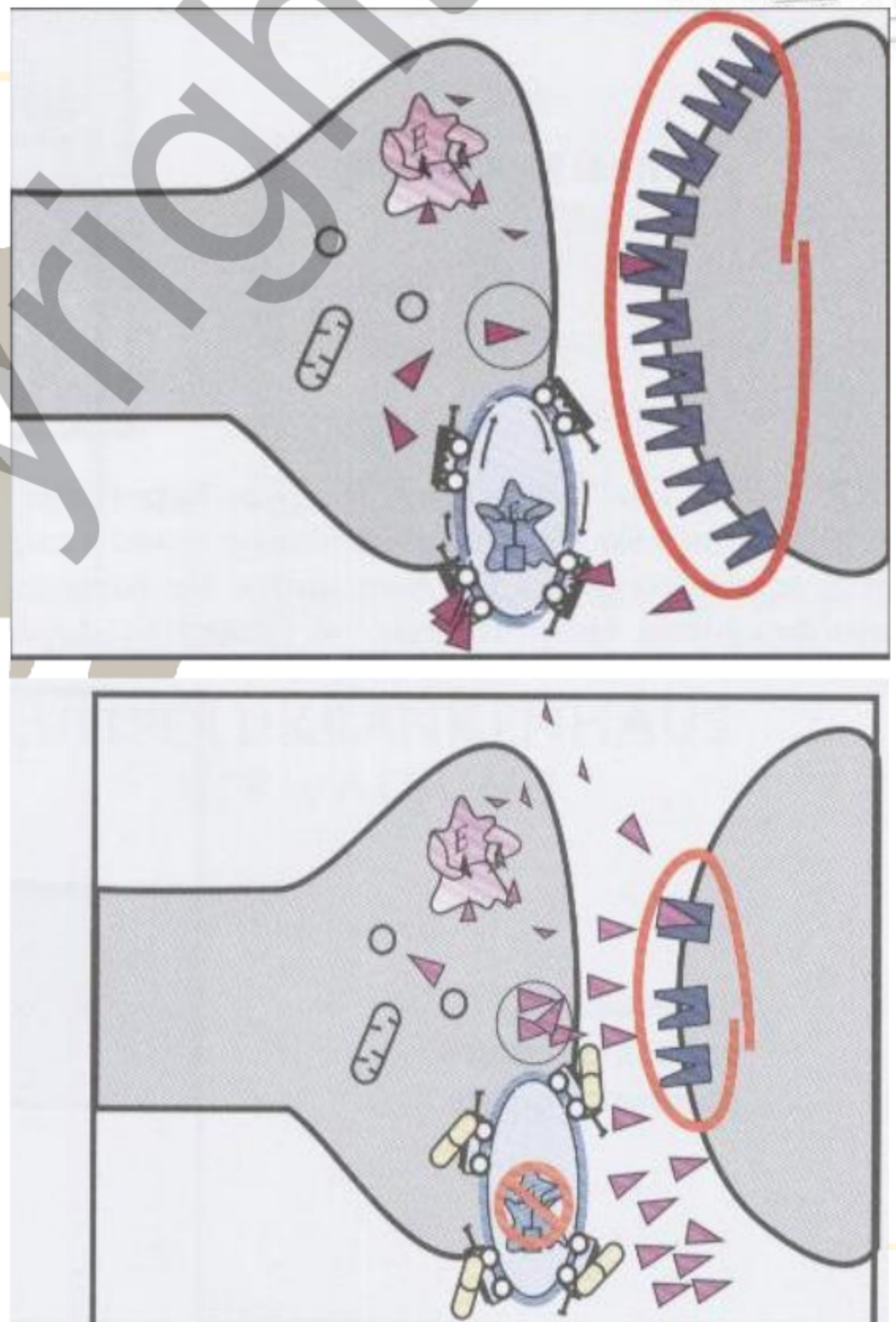
Gruppe	Abkürzung	Substanzen
Trizykl Antidepressiva *(nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer)*	TZA	Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Imipramin ..
Selektive Serotonin-wiederaufnahmehemmer *(80% Hemmung der 5HT-Transporter)*	SSRI	(Es)Citalopram Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Sertralin
Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	NRI	Maprotilin Reboxetin *ADHS, Enuresis*
Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	SNRI	Duloxetin *schmerzstillend* Milnacipran Venlafaxin
Alpha2-Adrenozeptor-Antagonisten		Mianserin *Sedierend!* Mirtazapin
Pflanzlich Dopamin-Noradrenalin-WA-Hemmer NMDA-Glutamat-Rez. Antagonist MAO-Hemmer	*Schnell wirksam*	Johanniskraut Bupropion *ADHS, Nikotin, Binge* Esketamin Moclobemid, Tranylcypromin

Aufmerksamkeits-fördernd

© copyright

Wirkweise der SSRI (Selective Serotonine Reuptake Inhibitors)





© Copyright

Tab. 5.3 Klinisches Wirkungsspektrum verschiedener Antidepressiva. (Modifiziert nach Bezchlibnyk-Butler und Virani 2007)

Antidepressivum	Wirkung			
	Antidepressiv	Aktivierend	Sedierend	Anxiolytisch
Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (trizyklische Antidepressiva)				
Amitriptylin	+++	–	++	++
Clomipramin	+++	+++	–	+
Desipramin	++	+++	–	+
Doxepin	++	–	+++	++
Imipramin	+++	++	+	++
Nortriptylin	+++	+++	–	++
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)				
Citalopram	+++	++	–	++
Fluoxetin	+++	+	–	++
Fluvoxamin	+++	+	–	++
Paroxetin	+++	–	–	++
Sertralin	+++	–	–	++
Diverse				
Mirtazapin	+++	–	++	++
Moclobemid	+++	++	–	++
Venlafaxin	+++	+	–	++

– keine oder sehr schwache Wirkung; + leichte Wirkung; ++ mittlere Wirkung; +++ starke Wirkung

© copyright

Wewetzer et al.: Antidepressiva. Neuropsychopharmaka des Kindes- und Jugendalters, Springer 2023

Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva
(Kontrollierte Studien)

14 Studien (n = 590) (Hazell & Mirzaie, 2013)

TZAs sind in der Behandlung depressiver Störungen bei Kindern und Jugendlichen Placebo nicht signifikant überlegen.

Es findet sich eine schwache Evidenz in der Behandlung schwerer depressiver Störungen bei Jugendlichen

© copyright

Wirksamkeit von SSRI`s und SNRI`s

(Paroxetin, Fluoxetin, Sertralin, Citalopram, Escitalopram, Venlafaxin, Mirtazapin)

(Hetrick et al., 2012; Corell et al. 2021; Hetrick et al. 2021; Zhou et al. 2020)

- Insbesondere Fluoxetin mildert depressive Symptomatik bei Kindern und Jugendlichen mit kleinen bis mittleren Effektstärken
- Geringere Effekte zeigen sich auch bei Duloxetin, Escitalopram und Sertralin
- Es finden sich höhere Responseeffekte als unter Placebo
- Die Effekte sind jedoch nur gering gegenüber Placebo (38% Placebo vs. 45% Antidepressiva)
- SSRIs und SNRIs wirksam bei depressiver Symptomatik bei Kindern und Jugendlichen
- Aber kleine ES gegenüber Placebo
- Größere Placeboeffekte bei Depression gegenüber Angststörungen; die geringsten bei der Behandlung der Zwangsstörung

© copyright

TADS Studie
(Treatment of Adolescents with Depression Study)

March et al. 2004

N = 439 Adoleszenten mit Major Depression über 12 Wochen behandelt mit Fluoxetin und/oder kognitiv-behavioraler Therapie (CBT)

Besserung bei:

- 34,8% Placebo
- 43,2% CBT alleine
- 60,6% Fluoxetin alleine
- 71,0% CBT + Fluoxetin

©copyright

Vergleich der SSRIs bzgl. Wirksamkeit

(Strawn et al., 2019)

Therapieresistente Depression bei Adoleszenten (TORDIA Study)

- Citalopram mit Fluoxetin kein Unterschied (p = 0.247)
- Fluoxetin mit Paroxetin kein Unterschied (p = 0.110)
- Citalopram wirksamer als Paroxetin (p = 0.029)

Antidepressants in children and young adults, systematic review (Maruf et al. 2019): 31-48% profitieren nicht 25% UAWs

Review aktueller Studien zur Wirksamkeit neuerer Antidepressiva

Corell et al. 2021; Hetrick et al. 2021; Taurines et al. 2023 in press; Zhou et al. 2020

Kinder über 8 Jahren profitieren bei einer mittelschweren bis schweren Depression signifikant von eine Fluoxetin-Gabe oder von Fluoxetin in Kombination mit KVT

Mittel der ersten Wahl: Fluoxetin starke Empfehlung/Empfehlungsgrad A

Wirkstoffe der zweiten Wahl Escitalopram und Sertralin Empfehlungsgrad B

© copyright

Tab. 5.6 Pharmakologische Effekte von Antidepressiva auf systematischer verschiedene Neurotransmitter/-Rezeptoren und daraus resultierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen. (Modifiziert nach Procyshyn et al. 2021)

Pharmakologischer Mechanismus	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)
Dopamin-Wiederaufnahmehemmung: dopaminerge Stimulation	Psychomotorische Unruhe, Aggravierung von psychotischen Symptomen
Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung: noradrenerge Stimulation	Tremor, Tachykardie, Hypertension, Schwitzen, Insomnie, erektile Funktionsstörungen und Ejakulationsstörungen
Serotonin-Wiederaufnahmehemmung: serotonerge Stimulation	Dyspepsie, Übelkeit, Kopfschmerz, Nervosität, Akathisie, Extrapyramidal-motorische UAWs, Appetitlosigkeit, sexuelle Funktionsstörungen
Antagonismus serotonerger 5-HT_{2A}-Rezeptoren	Sedierung
Antagonismus serotonerger 5-HT_{2C}-Rezeptoren	Appetitsteigerung, Gewichtszunahme
Antagonismus cholinerger M_1-Rezeptoren	Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Obstipation, Harnverhalt, Sinustachykardie, QRS-Veränderungen, Gedächtnisstörungen, Sedierung, Exazerbation eines Engwinkelglaukoms
Antagonismus histaminerger H_1-Rezeptoren	Sedierung, orthostatische Hypotension, Gewichtszunahme
Antagonismus adrenerger α_1-Rezeptoren	Orthostatische Hypotension, Schwindel, Reflextachykardie, Sedierung
Antagonismus adrenerger α_2-Rezeptoren	Sexuelle Dysfunktion, Priapismus
Antagonismus dopaminerger D2-Rezeptoren	Extrapyramidal-motorische UAWs: Dystonien, Parkinsonismus, Akathisie, Spätdyskinesien; Prolaktin-Erhöhung (Galaktorrhoe, sexuelle Dysfunktion etc.)

Wewetzer et al.: Antidepressiva. Neuropsychopharmaka des Kindes- und Jugendalters, Springer 2023

Datum: 28.03.20

© Copyright

SSRI versus TZA

- **Vorteile:**
  - Geringere Herz-Kreislauf-Wirkung
  - Geringere Letalität
  - Geringere Alkohol-WW

- **Nachteile:**
  - Sexuelle UAWs
  - Häufiger GIT-Probleme

- Altersspezifische Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum bei Kindern
- Müdigkeit bei Kindern seltener
- Erbrechen deutlich häufiger
- Antriebssteigerung bei Kindern 2-3 mal häufiger

© copyright

SSRI und Suizidalität

- Kein signifikant erhöhtes Risiko für suizidale Gedanken und Handlungen unter Fluoxetin, Citalopram, Sertralin (Boaden et al. 2020; Gibbons et a 2012, Ignaszewski & Waslick 2018; Schneeweiss et al. 2010)

- Hingegen Zunahme bei Gabe von Paroxetin und Venlafaxim (Boaden et a. 2020; Hetrick et al. 2021)
- Nach den Leitlinien der Kinder- und Jugendpsychiatrie und der Einschätzung der Fachgesellschaften ist die Anwendung von SSRIs auch bei Minderjährigen weiterhin sinnvoll
- Zwingend notwendig:

  Sorgfältige Indikationsstellung, ausführliche Aufklärung, regelmäßige Kontrolle bzgl. potenzieller UAWs
- Günstigste Datenlage derzeit für Fluoxetin und Escitalopram

©Copyright

Zulassungsstatus Antidepressiva (nach Taurines 2023)

Substanz	Alter/Jahre	Indikation
Amitriptylin	>16 >5	Depressive Erkrankungen Enuresis
Clomipramin	>5	Enuresis Depressive Syndrome, Zwangsstörungen, Phobien
Doxepin	>12	Depressive Störungen, Angstsyndrome, leichte Entzugssyndrome, Unruhe, Schlafstörungen
Imipramin	>5 >6	Pavor nocturnus Enuresis Depressive Syndrome

© copyright

Zulassungsstatus Antidepressiva (nach Taurines 2023)

Substanz	Alter/Jahre	Indikation
Citalopram	keine	Erw.: Depressive Störungen, Panikstörung, Agoraphobie
Escitalopram	keine	Erw.: Depressive Störungen, Panikstörung, Agoraphobie, Zwangsstörung, soziale Phobie, generalisierte Angststörung
	>12 USA	Depression
Fluoxetin	>8	Mittelgradig bis schwere Episode einer Depression
	>7 USA	Zwangsstörung, Depression Zusätzlich Erw. Bulimie
Fluvoxamin	>8	Zwangsstörung
	>8 USA	Zwangsstörung, Depression
Paroxetin	keine	Erw.: Depressive Erkrankungen, Zwangsstörung, Panikstörung, Agoraphobie, soziale Phobie, Generalisierte Angststörung, PTSD
Sertralin	>6	Zwangsstörung Erw.: Depressive Erkrankungen…

© copyright

Zulassungsstatus Antidepressiva (nach Taurines 2023)

Substanz	Alter/Jahre	Indikation
Duloxetin	Keine	Erw.: Depressive Störungen, generalisierte Angststörung
Venlafaxin	keine	Erw.: Depressive Störungen, Panikstörung, Agoraphobie, soziale Phobie, generalisierte Angststörung
Mitazapin	keine	Erw.: Depressive Erkrankungen
Maprotilin	keine	Erw.: Depressive Erkrankungen
Agomelatin	Keine	Depression; insbesondere bei Patienten bei denen eine Schlafstörung im Vordergrund steht
Johanniskraut	>12	Depressive Symptomatik

Sollte wg. fehlendem Wirksamkeitsnachweis durch kontrollierte Studien laut Leitlinien in dieser Altersgruppe nicht eingesetzt werden

© copyright

Eigenschaften der Antidepressiva

- **Wirklatenz**
  - Signaltransduktionskaskaden
  - Veränderung Genexpression
  - Unterstützung der Neurogenese via BDNF
  - Antimikrobielle Effekte
- **TZA:** nur bei Erw. 50% Placebo-überlegen; geringe therapeutische Breite; Grippe-artige Absetzsymptome; KI: kardiale/Anfallsrisiken, Schilddrüsenüberfkt., bipol.Störung, Suizidalität
- **SNRI**: für KJ nicht empfohlen
- **SSRI**:
  - in 60% gut wirksam;
  - 1. Wahl! PT -> +FLX-> Escitalopram, Sertralin

© Copyright

SSRI

- Langsame Eindosierung (Steigerung alle 5-7d; und langsames Absetzen; bei Umstellung Ausschleichen und Einschleichen)
- Einnahme SSRI i.d.R. 1x morgens (Fluvoxamin 2x)
- Sertralin zu MZ, Grapefruitsaft meiden, Fluvoxamin unzerkaut!
- Für Zwang und Bulimie höhere Dosen
- UAWs (i.d.R. passager, Eintritt vor erwünschter Wirkung):
  - Kopfschmerz, Übelkeit, Diarrhoe, Gewichtsabnahme, Mundtrockenheit, Schwitzen, Aktivierung;
  - erhöhtes Suizidalitätsrisiko für Paroxetin und Venlafaxin (keine vollendeten Suizide unter SSRI!)
  - Kardiale UAWs: TZA 0,15%, SNRI 0,14%, SSRI 0,08%, Mirtazapin 0,07%
- Vor- und Verlaufskontrollen: BB, Elyte, Leber-/ Nierenwerte, RR, Puls (EKG)
- WW: THC/Grapefruit/Koffein erhöht, Rauchen vermindert SSRI-Spiegel
- Bei TDM lange HWZ beachten: FLX 4-6d!

© copyright

SNRI: Duloxetin, Milnacipran, Venlafaxin

- S3-Leitlinie: wg erhöhter Suizidalität wird Venlafaxin für KJ nicht empfohlen
- für DLX und MC keine Wirksamkeitsevidenz, für DLX positive Daten offener Studien
- DLX, MC: gute Effekte bei chronischen Schmerzen, keine sexuelle Dysfunktion
- Vorteil MC: 90% renale Ausscheidung -> kaum Lebereffekte
- Venla 37,5 -> 150mg, Steigerung alle 2 Wochen, 2-3 Gaben, Ausschleichen in 2-4 Wochen
- DLX 60 ->120mg; MC 2x50mg;
- UAWs Kopfschmerz, Übelkeit, ggf RR-Anstieg, Appetitverlust; Venla: Schwindel, sexuelle Dysfkt., Akkommodationsstörung, Nervosität, Hypercholesterinämie
- Vorteil bei Aufmerksamkeitsproblemen

© copyright

Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer: Bupropion

- 80% Response von Depression, 60% von ADHS, bei Erwachsenen Zulassung für Nikotinentwöhnung (bei Jgdl keine Wirksamkeit erwiesen), gute Erfolge zur Gewichtsreduktion/ bei Binge Eating
- Anfangsdosis 100-150mg, nach 4 Wochen Steigerung ggf auf 300mg, 2 Gaben (Retardtabletten nicht teilen! -> Risiko Krampfanfälle!)
- UAWs: Kopfschmerz, Übelkeit, Mundtrockenheit, Schlafstörung, Schwitzen, Obstipation; keine sexuellen UAWs, keine Gewichtszunahme
- KI: Anorexie oder Bulimie
- WW CYP2D6

© Copyright

Alpha2-Adrenozeptor-Antagonisten: Mianserin, Mirtazapin

- keine Evidenz bei KJ
- Gute klinische Erfahrungen bei Depression, sozialer Phobie und Autismus
- Sedierend -> abendliche Einnahme
- Mianserin 10mg -> 1mg/kg; Mirtazapin 15-45mg
- UAWs: Gewichtszunahme, Müdigkeit, Hypotension, Tremor, BB Veränderungen, Leberfunktionsstörungen, erhöhte Anfallsbereitschaft
- In Kombi mit SSRI Reduktion sexueller UAWs

© Copyright

N-Methyl-D-aspartat (NMDA)-Glutamat-Rezeptor -Antagonisten: Ketamin

- Ursprünglich in Anästhesie und Schmerztherapie eingesetzt, Droge der 70er
- V.a. wirksam auf Anhedonie und Suizidalität
- i.v. wirksam innerhalb 24h
- Esketamin-Nasenspray für akute Depression zugelassen bei Erwachsenen
- Phase II Studie bei KJ erfolgt soeben
- Immer unter klinischer Aufsicht!
- UAWs Schwindel, Dissoziation, Übelkeit, Benommenheit, Kopfschmerz, Hypertonus, Geschmacksstörung, Obstipation

© Copyright

Sonstige Antidepressiva

Psychedelika: Stand 2024
- 7 kleine, offene Studien an Erwachsenen (n=130)
- Bekannteste: Psilocybin, LSD
- Wirksam bei Depression und Ängsten
- Wirkung schon nach 1 Woche
- Kaum UAWs

- Johanniskraut:
  - Keine klare Evidenz
  - Ausreichende Dosis beachten (900 -1800mg); Apotheken-Präparate verwenden
  - Cave WW über CYP3A4; aktiviert P-Glykoprotein (Enzym für Abtransport)! Photosensibilisierung, Zwischenblutungen bei Kontrazeptiva
- Agomelatin
  - Scheinbar gut wirksam v.a. bei Jgdl
  - 10mg -> 25mg (Erw 50mg nach 2 Wochen)
  - Förderlich für Schlafqualität und –quantität
  - Vorteile bei ADHS und generalisierter Angststörung?
  - UAWs: Transaminasen-Anstiege; relativ gut verträglich
  - WW CYP1A2 (FLV erhöht Spiegel, Rauchen senkt)

Phytotherapeutika?
Safran 30mg/d
Curcuma longa 0,5-1g
Lavendeltinktur 60Tr

© copyright

Antidepressive Wirksamkeit von Agomelatin bei Kindern und Adoleszenten

doppelblind, Placebo-kontrolliert (Arango et al. 2022)

- 25mg/Tag 7-11 Jahre nicht wirksam

- 25mg/Tag 12-17 Jahre sign. wirksam

©copyright

Bei der Auswahl der Wirkstoffe sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden (Taurines, Wewetzer, Schulte-Körne 2023 in press)

- Form und Schweregrad der depressiven Symptomatik,
- vorliegen komorbider Störungen,
- nachgewiesene therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit,
- gute Verträglichkeit,
- Zulassungsstatus
- Antriebssteigerung in Verbindung mit einem erhöhten Suizidrisiko

Ggf: familiäre Vorerfahrungen

© copyright

Wirkstoffwahl nach Indikation oder UAWs (modifiziert und aktualisiert nach Laux 2015)

Symptom	günstig	ungünstig
Gewichtszunahme	SSRI	Mirtazapin
Sexuelle Dysfunktion	Agomelatin, Bupropion	SSRI, Venlafaxin
Schlafstörung	Mirtazapin	
Antriebsmangel	SSRI, Bupropion	
Schmerzsyndrom	Duloxetin, Milnacipran, Venlafaxin	
Krampfrisiko	SSRI	Bupropion
Hypertonie		Venlafaxin
Zwänge	Sertralin, Clomipramin, Fluvoxamin	
Suizidalität		Venlafaxin
QTc	Duloxetin, Fluvoxamin, Sertralin	(Es)Cital, FLX
GIT-Anfälligkeit	Mirtazapin	
AD(H)S, Enuresis	Reboxetin, Venla, Dulox, Bupropion	
Binge, Nikotin	Bupropion	

© copyright

Prinzipielles Vorgehen bei Antidepressiva

- Latenz 2 Wo, Beurteilg mind nach 4 Wo, bei Zwängen Latenz 10-12 Wo
- höhere Dosen bei Zwängen oder Bulimie (FLX -80mg, FLV -300mg, SER -250mg)
- Clomi bei Zwängen 2. Wahl nach 2 SSRI (-250mg bzw. 3mg/kg/ Start 10mg, Steigerung alle 5d, cave Ictugenität, Einmalgabe morgens o abends; cave kardiale und anticholinerge Effekte)
- Cave Vermeidung bei Angststörungen (hier 1. Wahl: FLX -> Venla)
- **Kombinationen:**
  - Benzos in der 1. Woche reduzieren Behandlungsabbrüche vs Monotherapie AD
  - SSRI und Melperon/ Pipamperon
  - SSRI und Melatonin
  - SSRI/ Venlafaxin und Mirtazapin/Mianserin/Duloxetin
- Behandlungsdauer mind 6 Monate, bei Rezidiven 2 Jahre
- vor Beginn und im Verlauf Puls, RR, EKG, Labor (EEG)
- TDM zu empfehlen
- Absetzen über 2-3 Monate, regelmäßige Wiedervorstellungen für 24 Mo zur Rückfallprophylaxe
- b.B. einer Phasenprophylaxe Lithium 0,6 – 0,8 mMol/l

© Copyright

Dosierungen

Anitdepressivum	Tagesdosis in mg
Citalopram	Kinder: 10-20mg; Adoleszente: 10-40mg als Einmaldosis am Morgen
Escitalopram	Kinder: 5-10mg; Adoleszente: 5-20mg als Einmaldosis am Morgen
Fluoxetin	Kinder: 10-20mg; Adoleszente: 10-40mg als Einmaldosis am Morgen
Duloxetin	30-60mmg, max 120mg als ein- oder zweimal Dosis
Venlafaxin	37,5-225mg in 2-3 Einzeldosen besser als Retard
Mitazapin	Kinder: 7,5-15mg; Adoleszente:15-45mg als Einmaldosis oder in 2 Einzeldosen, überwiegend zur Nacht
Sertralin	25-200mg als Einzeldosis am Morgen
Johanniskraut	900mg in 3 Einzeldosen

© copyright

Bei Non-Response

- **Aufdosierung** der begonnenen Monotherapie, Fortführung über 4 bis 6 Wochen
- **Überprüfung** der **Diagnose** und der **Compliance**
- Überprüfung des Einflusses komorbider Störungen
- **Durchführung eines TDM**
- **Umstellung*** auf Antidepressivum mit einem anderen Wirkungsprofil (Brent et al. 2008)
- **Kombinationsbehandlung** und/oder Intensivierung einer **evidenzbasierte Psychotherapie** (KVT, interpersonelle Psychotherapie)

* Umstellung: orientierend…
bei langer HWZ und neuem Wirkprofil schrittweises Absetzen, dann neue Substanz;
bei kurzer HWZ und gleichem Wirkprofil Überlappung

© Copyright

Augmentationsstrategien

Depression:
SSRI -> SSRI bzw. AD mit anderem Profil
+ Aripiprazol/ Quetiapin/ Risperidon
+ zweites AD (SSRI/ Venlafaxin und Mirtazapin/Mianserin/Duloxetin)
+ CBZ oder Lithium (hemmen Metabolismus des AD; gute Nachweise bei Erwachsenen, keine Studien für KJ!)

Angststörung:
Fluoxetin -> anderes SSRI -> Venlafaxin
+ Benzos (akut und kurzfristig)
+ Melperon, Pipamperon
[+ QUET (gute Nachweise bei Erwachsenen, keine Studien für KJ!)]

Zwangsstörung:
SSRI ausdosiert 2-4 Wo -> SSRI ausdosiert 2-4 Wo -> Clomipramin
SSRI + Clomipramin (Studien: FLX 80mg, CIT 40mg + CLOMI 150-175mg)
SSRI + Aripiprazol/ Risperidon (Olanzapin)

© copyright

QTc-Zeit und ausgewählte Psychopharmaka (Seifert et al. 2011)

Wirkstoff	QTc-Verlängerung	Bazett-Abweichung [ms]
Chlorprothixen	-	
Melperon	+++	+30
Levomepromazin	++	-18 bis 11,8
Pipamperon	+	-10,8 bis 9,6
Aripiprazol	-	-4,2 bis -3,5
Clozapin	++	+10
Quetiapin	+++	-2 bis +19,7
Olanzapin	+	-4,5 bis +8,4
Risperidon	++	+2 bis 11,6
Trizykl AD (außer IMI, OPI)	+++	+1 bis 30
Mirtazapin	+	+3,1 bis 10
Duloxetin, Fluvoxamin, Sertralin, Paroxetin	-	
(Es)Citalopram	+ nur bei Hypokaliämie und anderen QTc-verl. Substanzen	-10 bis 0
Fluoxetin	++	0 bis 10
Bupropion	+	-6,4 bis -0,3
Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin	-	
MPH, Amphetamin	-	
Atomoxetin	-	

© copyright

Kombinationstherapie Antidepressiva und Antipsychotika

	Metabo-lismus	Ago-mel.	Escit	FLX	Joh. kraut	Mirta	SER	Venla
Metabo-lismus		CYP1A2	CYP3A4 CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP2D6 CYP1A2 CYP3A4	CYP2D6 CYP3A4 CYP2C19	CYP2D6 CYP3A4 CYP2C19
ARI	CYP3A4 CYP2D6	GIT	!	!	!	!	!	!
(Levo)	CYP1A“ CYP3A4	! GIT	! EKG	! EKG	!	! EKG	! EKG	! **EKG**
Mel	CYP2D6		EKG	! QT		! EKG	! EKG	! QT
QUET	CYP3A4 CYP2D6		! **QT**	! **QT**	!	! EKG	! EKG	! **QT**
RIS	CYP2D6 CYP3A4		! EKG	! EKG	! EKG	! EKG	! EKG	! EKG
Pip	?		EKG	(EKG)		EKG	(EKG)	(EKG)
Li	renal	Leber-werte	KG, Labor, EKG	KG, Labor, EKG	Leber-werte	KG, Labor, EKG	KG, Labor, EKG	KG, Labor, EKG
VAL	CYP2**A**6 CYP2C19	GIT, Leber-werte	KG, GIT, BB, Leber-werte	KG, GIT, BB, Leber-werte	GIT, Leber-werte	KG, GIT, BB, Leber-werte	! KG, GIT, BB, Leber-werte	! KG, GIT, BB, Leber-werte

© CORS

Kombinationstherapie Antidepressiva und Stimulanzien

	Metabolismus	Agomel.	Escit	FLX	Joh. kraut	Mirta	SER	Venla 2x noradrenerg!
Metabolismus		CYP1A2	CYP3A4 CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP2D6 CYP1A2 CYP3A4	CYP2D6 CYP3A4 CYP2C19	CYP2D6 CYP3A4 CYP2C19
MPH	Carboxyl-esterase renal		EKG	EKG				EKG
AMPH	CYP2D6		EKG	! EKG		!	!	! EKG
ATX	CYP2D6 CYP2C19	GIT, Schwindel	! EKG	! EKG	GIT	! !	! !	! ! EKG
Guanfacin	CYP3A4 CYP3A5	KG, GIT, Leberwerte	! EKG	EKG	! ! GIT, Leberwerte	! !	! !	EKG

- **! CYP-WW möglich, Wirkung/ UAWs beobachten**
- **! ! CYP-WW bei zwei Spiegel-Medikamenten möglich, ggf augmentative Wirkung / Dosisanpassung nötig, TDM!**
- **UAW-Synergien -> entsprechende Verlaufskontrollen**

© Copyright

Therapeutische Serumspiegelbereiche

(Talspiegel, Steady State/ nach 5 HWZ, vor nächster Einnahme)

Substanz	Serumspiegel ng/ml	Anmerkungen
Agomelatin	7-300	Nach 1-2h
Bupropion	850-1500 (+ Metabolit)	
Citalopram	50-110	*KJ 20-95; tox. >190?*
Clomipramin	230-450 (+ Metabolit)	
Duloxetin	30-120	
Escitalopram	15-40	*KJ 12-27?*
Fluoxetin	120-500 (+ Metabolit)	*KJ 120-475; tox. >1000?*
Fluvoxamin	60-230	
Mirtazapin	30-80	*KJ 15-50; tox. >100?*
Sertralin	10-150	*KJ 6-80; tox. >160?*
Venlafaxin	100-400 (+ Metabolit)	*KJ dto; tox. >800?*

© Copyright

*unveröffentlichte, vorläufige Daten, TDM-KJP Netzwerk; Vorbereitung der ersten KJP Consenus Guidelines

Schlafstörungen

- Baldrian, Passionsblume, Lavendel
- ggf Kombinationen
- **Melatonin**
  - 2-5mg;
  - Fluvoxamin erhöht Melatoninspiegel stark, nicht kombinieren
  - Cave Östrogene erhöhen, Rauchen senkt Melatoninspiegel
- Quetiapin oder Mirtazapin
- Bei zeitlicher Begrenzung/ im Bedarf Promethazin
- Ggf Trazodon, Amitriptylin
- Tryptophan (zugelassenes Medikament "Kalma“)

- Z-Substanzen letzte Wahl
- Benzos sehr kritisch, nur bei Akutsituationen mit passender Indikation für weitere Symptome (agitierte Krisen, extreme Ängste)

© copyright