



PTA

DIE PTA IN DER APOTHEKE

REPETITORIUM

Antidepressiva

– Teil 2

Medikamente stellen eine wesentliche Säule der Behandlung depressiver Erkrankungen dar. Tatsächlich ist die Wirksamkeit von Antidepressiva sehr gut belegt. Hier erfahren Sie mehr zu den einzelnen Substanzklassen.

Die medikamentöse Behandlung von Depressionen verzeichnete in den letzten Jahren enorme Fortschritte. Dennoch gilt: So wie die genaue Ursache noch nicht geklärt ist (siehe Repetitoriumsteil 1), ist der Wirkmechanismus bei den mittlerweile verschiedenen Antidepressivagruppen noch nicht vollständig entschlüsselt. Sicher ist nur – dank umfangreicher Studienlage –, dass die Substanzen wirken! Die meisten Antidepressiva sorgen dafür, dass verschiedene Neurotransmitter (Botenstoffe) des Gehirns, insbesondere Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, an ihren Wirkorten länger zur Verfügung stehen. So wird etwa die Wiederaufnahme (Reuptake) von Botenstoffen in ihre Speicher verhindert, der Botenstoffabbau blockiert oder bewirkt, dass bestimmte Botenstoffe vermehrt aus ihren Speichern ausgeschüttet werden. Wirkung und Nebenwirkung von Antidepressiva ändern sich demzufolge je nachdem, welche und wie viele Botenstoffe beeinflusst werden. Ob die neurochemische Wirkung der Antidepressiva jedoch tatsächlich für ihren antidepressiven Effekt verantwortlich ist, ist noch immer unklar. Ursprünglich brachte man sogar eine Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme mit einer Antriebssteigerung, eine Hemmung der Wiederaufnahme von

Serotonin mit einer Stimmungsaufhellung in Zusammenhang. Doch eine solche Korrelation ist sehr fraglich, trotz der Übereinstimmung des Wirkprofils bei einer Reihe von Antidepressiva. Tatsächlich ist es bis heute nicht möglich, verlässlich vorauszusagen, ob und wann ein bestimmter Patient auf ein bestimmtes Antidepressivum ansprechen wird. Etwas vereinfacht kann allerdings von Folgendem ausgegangen werden: Die älteren, klassischen Antidepressiva greifen in mehrere Botenstoffsysteme ein, sind also breit und häufig auch gut wirksam. Allerdings werden sie meist nicht optimal vertragen. Überdosierungen können vorkommen und gefährlich werden, weshalb diese Substanzen heutzutage eher nur noch bei schweren Depressionen zum Einsatz kommen. Die moderneren Antidepressiva greifen gezielter nur in bestimmte Botenstoffsysteme ein und zeichnen sich durch bessere Verträglichkeit aus. Manche wirken allerdings nur bei leichteren bis mittelschweren Depressionen.

Trizyklische Antidepressiva Dies sind die ältesten Mittel gegen Depressionen (Einführung in den 1950er-Jahren). Der Name stammt von ihrem charakteristischen chemischen Aufbau, da ihr Grundgerüst aus drei speziell angeordneten

Ringsystemen besteht, an die mehrere Seitenketten angehängt sind. Manchmal wird die Substanzklasse auch Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer (NSMRI) genannt. Sie bewirken nämlich eine Hemmung der Wiederaufnahme der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt – allerdings je nach Substanz in unterschiedlichem Ausmaß. Hinzu kommt zusätzlich eine blockierende Wirkung auf eine Reihe von weiteren Rezeptoren, insbesondere zentrale und periphere cholinerge, histaminerge oder alpha-1-adrenerge Rezeptoren. Diese zusätzlichen blockierenden Wirkungen erklären auch einen Großteil ihrer Nebenwirkungen. Zu den trizyklischen Antidepressiva gehören Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Nortriptylin und Trimipramin, aber auch Opipramol.

Hauptvorteil der trizyklischen Antidepressiva ist ihre am längsten erwiesene Wirksamkeit. Sie wirken stimmungsaufhellend, aktivierend, mildern gleichzeitig Angst und innere Unruhe. Je nach Wirkstoff sind einzelne erwünschte Eigenschaften in unterschiedlichem Maße vorhanden. So wirken Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Clomipramin, Doxepin und Trimipramin zusätzlich dämpfend. Dass diese Wirkung schneller als die aufhellende Wirkung eintritt, ist besonders bei selbstmordgefährdeten Betroffenen wichtig, da sonst womöglich die antriebssteigernde Wirkung zu Behandlungsbeginn dazu führen könnte, dass diese eine mögliche Selbstmordabsicht dann erst umsetzen. Die zunächst einsetzende Dämpfung verhindert dies. Bei Imipramin und Nortriptylin tritt die antriebssteigernde Wirkung stärker in den Vordergrund. Opipramol zählt aufgrund seiner Struktur zwar zu den trizyklischen Antidepressiva, unterscheidet

Eine einschleichende Dosierung ist bei trizyklischen Antidepressiva üblich, um die leider auftretenden Nebenwirkungen möglichst einzudämmen. Denn während die stimmungsaufhellend, antidepressive Wirkung sich erst nach zwei bis drei Wochen voll einstellt, treten die anticholinergen und antiadrenergen Nebenwirkungseffekte praktisch sofort ein. Anticholinerge Nebenwirkungen sind hierbei trockener Mund, verstopfte und trockene Nase, Obstipation, Blasenentleerungsbeschwerden sowie am Auge Akkommodationsstörungen. Noch bedeutsamer sind Herz-Kreislauf-Probleme wie Blutdrucksenkung, Tachykardie (Herzrasen) und Einfluss auf die Reizleitung des Herzens mit der Notwendigkeit von Elektrokardiogramm (EKG)-Kontrollen, besonders bei älteren Menschen. Bei Überdosierung kann es zu gefährlichen, unter Umständen sogar tödlichen Herzrhythmusstörungen kommen. Gerade bei Älteren haben trizyklische Antidepressiva auch ungünstigen Einfluss auf kognitive Funktionen, das heißt beispielsweise Gedächtnis und Konzentrationsfähigkeit. Zittern, Erregungs- und Verwirrheitszustände, Krampfanfälle, Leberfunktionsstörungen (Transaminasenanstieg, Cholestase), verminderte Libido, Appetitsteigerung und Gewichtszunahme, andererseits Tagesmüdigkeit, ja selbst allergische Reaktionen sind ebenfalls mögliche Nebenwirkungen.

Bei Glaukom und Harnentleerungsstörungen sollen trizyklische Antidepressiva generell nicht angewandt werden, bei Alkohol- und Schlafmittelgebrauch muss die verstärkende Wirkung als starke Wechselwirkung bedacht werden.

Aufgrund dieses stark einschränkenden Nebenwirkungs-, Wechselwirkungs- und Kontraindikations-Profiles werden – bis auf das vergleichsweise häufig verschriebene Opipra-

»Die moderneren Antidepressiva greifen gezielter nur in bestimmte Botenstoffsysteme ein und zeichnen sich durch bessere Verträglichkeit aus.«

sich jedoch von deren üblichen Wirkweise und hemmt die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin nicht. Dagegen hat es Affinität zu verschiedenen anderen Rezeptoren, ebenso auf den Histaminspiegel, wobei die Wirkweise im Einzelnen noch nicht genau geklärt ist. Nach einer IMS Health-Marktforschungs-Meldung (Stand 2011) ist Opipramol eines der am häufigsten verordneten Psychopharmaka in Deutschland. Es wirkt insbesondere beruhigend, hebt die Stimmung, wirkt angst- und spannungslösend, weshalb es auch gern als „stimmungsaufhellendes Anxiolytikum“ bezeichnet wird, also bei Angststörungen ein Mittel der ersten Wahl ist.

mol – die meisten trizyklischen Antidepressiva nur noch bei schweren depressiven Erkrankungen verordnet. Daneben sind sie allerdings auch noch bei anderen Erkrankungen, etwa bei chronischen Schmerzen, Panikattacken, Angststörungen, Zwangs- oder Essstörungen (Bulimie) manchmal sinnvoll.

Tetrazyklische Antidepressiva Diese besitzen – wie der Name sagt – vier Ringsysteme und sind praktisch eine Weiterentwicklung der Trizyklika, denen sie ansonsten strukturell und pharmakologisch ähneln. Zu ihnen gehören derzeit Maprotilin, Mianserin und Mirtazapin. Ersteres wirkt

ähnlich wie die trizyklischen Antidepressiva, hemmt aber vorwiegend die Wiederaufnahme von Noradrenalin. Der stärkere Einfluss auf den Noradrenalin Spiegel wirkt sich positiv auf den Antrieb aus, weshalb die Substanz gerne älteren Menschen mit ausgeprägter Antriebsschwäche verschrieben wird. Zudem wirkt Maprotilin deutlich stimmungsaufhellend und beruhigend. Hingegen beruht der Wirkmechanismus von Mianserin und Mirtazapin überwiegend auf einer Blockade präsynaptischer alpha-2-Rezeptoren, wodurch die Ausschüttung der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin in den synaptischen Spalt gesteigert wird. Mianserin und Mirtazapin werden auch vielfach – so in der Leitlinie monopolare Depression der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DG-PPN-Leitlinie) – als eigenständige Gruppe geführt, genannt alpha-2-Rezeptor-Antagonisten. Mianserin wirkt neben der stimmungsaufhellenden und beruhigenden Komponente zusätzlich deutlich angstlösend. Mirtazapin ist besonders für ältere Menschen geeignet, da es den Kreislauf weniger belastet und aufgrund seiner beruhigenden Komponente auch als Einschlafhilfe wirkt.

Positiv zu bewerten ist: Die anticholinergen sowie kardiovaskulären Nebenwirkungen sind im Vergleich zu den Trizyklika wesentlich weniger ausgeprägt. Allerdings wird von Mianserin, dagegen bisher nicht von Mirtazapin, über möglicherweise lebensbedrohliche Blutbildstörungen, darunter Agranulozytose, sowie Knochenmarksschädigungen berichtet. Deshalb zählt das Medikament nicht mehr unbedingt zu den Erstwahlmedikamenten bei Depressionen. Ähnlich wie bei den Trizyklika kommt aber auch hier die off-label-Verschreibung bei generalisierter Angststörung, sozialer Phobie, Winterdepression oder bei Schlafstörungen vor.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) Die auch als Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren, kurz SSRI, bezeichneten vergleichsweise neueren, moderneren Wirkstoffe erhöhen überwiegend die Konzentration des Serotonins im synaptischen Spalt. Dies geschieht, indem dafür gesorgt wird, dass ausgeschüttetes Serotonin langsamer von den Neuronen wieder aufgenommen wird. Prominente Vertreter dieser Substanzklasse sind Citalopram sowie – nach Wegfall des Patentschutzes – dessen wirksames S-Enantiomer Escitalopram, ferner Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin. Das Wirkspektrum aller Substanzen ist sehr ähnlich. Allen gemeinsam ist, dass sie aktivierend und angstlösend wirken, jedoch nicht dämpfend. Daher finden SSRI bevorzugt Anwendung bei Depressionen mit starker Energie- und Antriebslosigkeit. Ansonsten sind sie bei leichten und mittleren Depressionen ähnlich in der Effektivität wie tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA). Aufgrund ihrer günstigen therapeutischen Eigenschaften werden sie auch vergleichsweise häufig verschrieben; Fluoxetin ist sogar das weltweit am meisten verschriebene Antidepressivum. Hinzu kommt, dass SSRI auch gegen Zwangshandlungen und Angstzustände gute Wirksamkeit zeigen.

Als Hauptvorteile dieser moderneren Substanzklasse gelten die deutlich geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zu den TZA, zum Beispiel ist in der Regel keine Mundtrockenheit, keine Tagesmüdigkeit, keine Verstopfung, sowie keine oder zumindest deutlich geringere Gewichtszunahme zu verzeichnen. Auch eine Anwendung bei Menschen mit alterstypischen Problemen, wie zum Beispiel einer vergrößerten Prostata oder mit Grünem Star, ist möglich.

Allerdings leiden Patienten insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung häufig unter Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Unruhe, manchmal auch erhöhter Aggressivität. Ebenso sind sexuelle Funktionsstörungen häufig, bei Männern sogar reversible Spermenschädigungen möglich. Umstritten ist, ob zu Beginn der Behandlung eine erhöhte Selbstmordgefahr besteht. Neuere Studien sprechen dagegen. Da der Wirkstoff Fluoxetin bei Diabetikern Unterzuckerungen auslösen kann, sollte bei Therapiebeginn und Ende der Zuckerspiegel häufiger kontrolliert werden. Von Paroxetin wurden vereinzelt schwere Leberfunktionsstörungen berichtet.

Das Serotoninsyndrom: eine Gefahr Noch ein weiterer Aspekt, nämlich die Möglichkeit und Gefahr von toxischen Serotoninkonzentrationen im Gehirn, sollte bedacht werden. Tatsächlich werden Cytochrom-P-450-Isoenzyme von den einzelnen SSRI verschieden stark gehemmt. Am geringsten blockierend wirken hierbei noch Citalopram beziehungsweise Escitalopram. Während bei einer Monotherapie oft kein Problem besteht, könnte eine Kombination mit anderen serotonerg wirkenden Arzneistoffen ein Serotoninsyndrom auslösen. Schwitzen, Schüttelfrost, Erbrechen und Durchfall, kognitive Veränderungen wie Agitiertheit, Unruhe und Verwirrung, Herzrasen, EKG-Veränderungen, krampfartige Muskelzuckungen, übersteigerte Reflexe und zum Teil lebensbedrohliche Hyperthermien, also Fieberschübe über 41 °C, wären Anzeichen eines solchen Syndroms. Serotonerg wirken etwa Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI). Auch Johanniskraut und manche Trizyklika wie Clomipramin und Imipramin haben deutlich serotonerge Effekte. Ebenso erhöhen Opioidanalgetika wie Tramadol, Pethidin, Fentanyl und Methadon, der Hustenstiller Dextrometorphan und manche Antiemetika wie Ondansetron und Granisetron die Serotoninspiegel. Hemmstoffe der Monoaminoxidase (MAO) sowie die Parkinsonmedikamente Selegilin und Rasagilin blockieren hingegen den Serotoninabbau. Eine gleichzeitige Behandlung depressiver Patienten mit SSRI und SNRI oder MAO-Hemmern verbietet sich also. Auch bei Serotoninagonisten wie Mutterkornalkaloiden (Ergotaminen) und den zur Migränetherapie eingesetzten Triptanen ist Vorsicht geboten. ■

Dr. Eva-Maria Stoya, Apothekerin / Journalistin

Der letzte Repetitoriumsteil nimmt die weiteren antidepressiven Substanzklassen näher unter die Lupe.