Synopsis: neuere Antidepressiva (Non-SSRI) und SSRI

P. Herzig

Glossar

5HT	Serotonin (5-Hydroxytryptamin)
AD	Antidepressivum
D	Dosis
DRI	Dopamin-Wiederaufnahmehemmung
ER	extended release (Retardform)
GI-NW	gastrointestinale Nebenwirkungen
H1	Histamin-1-Rezeptor
M1	muskarinischer (cholinerger) Rezeptor
MAOH	nichtselektiver, irreversibler Monoaminooxidase-A-Hemmer
NA	Noradrenalin
NL	Neuroleptikum
NRI	Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung
NW	Nebenwirkungen
OCD	Zwangserkrankung (obsessive compulsive disorder)
RI	Wiederaufnahmehemmung (reuptake inhibition)
RIMA	selektiver, reversibler Monoaminooxidase-Hemmer
SRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmung
TZA	trizyklische Antidepressiva
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
SNRI	selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmung

Korrespondenz:
Dr. med. P. Herzig
FMH Psychiatrie und Psychotherapie
Bremgartnerstrasse 11
CH-8953 Dietikon

Peter.Herzig@hin.ch

Einleitung

Für die medikamentöse Behandlung von Depressionen steht eine Vielzahl von Präparaten zur Verfügung, die sich in die folgenden Hauptgruppen einteilen lassen: Trizyklika (TZA), MAO-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und neuere Non-SSRI. (Johanniskrautpräparate verfügen in der Schweiz nicht über die explizite Zulassung zur Behandlung von Depressionen, werden aber sehr häufig eingesetzt.)

Die SSRI gelten heute im allgemeinen als Präparate erster Wahl. Gegenüber den Trizyklika weisen sie zwar kaum nennenswerte Unterschiede in bezug auf die antidepressive Wirkung auf, aber das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist bei den SSRI im Vergleich zu den TZA geringer. Die bessere Verträglichkeit wirkt sich i.d.R. auf eine verbesserte Compliance aus und damit indirekt auch auf den Behandlungserfolg.

Trotz den Vorteilen der SSRI stellen die TZA (sowie tetrazyklische Substanzen wie Maprotilin) auch heute noch eine wichtige Medikamentengruppe dar. Deutlich niedrigere Medikamenten-Tageskosten, ein riesiger Datenfundus, gute Vertrautheit in der Anwendung bei vielen Praktikern und zusätzliche Indikationen (z.B. als Adjuvans bei bestimmten Schmerzzuständen) sind einige der Faktoren, welche die Bedeutung der TZA ausmachen.

Während die irreversiblen MAO-Hemmer in der Anwendung grosse Vorsicht erfordern (in der Schweiz ist gar kein entsprechendes Präparat zugelassen), unterscheidet sich der reversible, selektive MAO-Hemmer Moclobemid hinsichtlich antidepressiver Wirkung und Nebenwirkungsrisiko kaum nennenswert von anderen modernen Antidepressiva. In bezug auf einzelne unerwünschte Wirkungen (sexuelle Dysfunktion, Gewichtszunahme) weist das Präparat möglicherweise sogar Vorteile gegenüber mehreren SSRI und Non-SSRI auf.

Auch für die Gruppe der neueren Non-SSRI gilt, dass die antidepressive Wirkung mit jener der anderen Gruppen vergleichbar ist. Die Profile der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind weniger einheitlich als z.B. jene der SSRI. Der Stellenwert der neueren Non-SSRI ist noch nicht endgültig festgelegt. Diese Präparate stellen jedoch unzweifelhaft eine wichtige und wertvolle Ergänzung der Palette von Wahlmöglichkeiten dar.

Zu den Tabellen

Die vorliegenden Tabellen sollen in erster Linie dem praktisch tätigen Psychiater bzw. Allgemeinarzt helfen, sich einen Überblick über die derzeit in der Schweiz erhältlichen, kassenzulässigen, neueren Antidepressiva zu verschaffen. Die Angaben beschränken sich auf die *selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)* sowie die *neueren Non-SSRI*. Für die Trizyklika existieren umfangreiche Dokumentationen und bewährte Übersichten, namentlich das seit Jahren bekannte Schema, welches von Prof. P. Kielholz entwickelt wurde und auf das an dieser Stelle verwiesen sei (modifiziert auch in Holsboer/Vanoni [8]).

Die Tabellen verfolgen drei *Hauptzwecke*: (1.) Eine rasche *Orientierung und Information* im Praxisalltag zu ermöglichen und dabei (2.) *Vergleiche* mit andern Antidepressiva zu erleichtern; (3.) den interessierten Fachpersonen mögliche *Zusammenhänge* zwischen Pharmakologie und Klinik zu verdeutlichen.

Notgedrungen kann eine Synopsis wie die vorliegende niemals vollständig sein. Allein schon das Gebot der Übersichtlichkeit zwingt zur Beschränkung der Angaben. Zudem sind die Daten in der Literatur nicht immer einheitlich bzw. widerspruchsfrei.

Insbesondere die zu den Trizyklika gemachten Angaben beschränken sich auf das Wesentliche und sollen v.a. Vergleiche zwischen den beiden Klassen von Antidepressiva erleichtern.

Aus dem gleichen Grund wurden der reversible MAO-Hemmer Moclobemid und der Johanniskraut-Extrakt in die Tabelle aufgenommen.

Weil Ähnlichkeiten mit Mirtazapin bzw. Nefazodon bestehen, fanden Mianserin und Trazodon Aufnahme in die Tabelle, obwohl sie keine «neuen» Substanzen sind. Diesem Umstand wird durch die schwächere Schattierung Rechnung getragen.

Leitgedanke bei der Erstellung der Tabellen war immer die Frage, welche Informationen für einen praktisch tätigen Kliniker relevant sind. Pharmakologen oder vorwiegend in der Forschung tätige Fachleute würden möglicherweise andere Schwerpunkte setzen. Die Angaben stellen zuweilen einen Kompromiss zwischen den Bedürfnissen des Klinikers und pharmakologisch-wissenschaftlichen Ansprüchen dar. Auf Informationen zu Themen und Fragen, die spezielles Wissen und Erfahrung voraussetzen, wurde bewusst verzichtet. Aus

Tabelle 1. Neuere Antidepressiva (Non-SSRI).

	Venlafaxin Efexor®/Efexor®ER	Nefazodon Nefadar®	Trazodon Trittico®	Mirtazapin Remeron®	Mianserin Tolvon®
Typus	SNRI, Serotonin- und Noradrenalin-RI, in hohen Dosen auch Dopamin-RI	SNaRI, RI und postsynapt. 5HT-2-Antagonismus. Dual-serotonerges AD + NA-RI	SSRI, RI und postsynapt. 5HT-2-Blockierung	NaSSA, noradrenerges und spezif. serotonerges AD; Antagonist für Alpha2-, 5HT2/3-, H1-Rezeptoren	Tetrazyklikum, erhöht NA-Umsatz ohne Einfluss auf 5HT- und Dopamin-Umsatz
strukturelle Ähnlichkeit	keine Ähnl. (NB: das Anorexikum Sibutramin [Reductil®] ist auch ein dualer SNRI, aber nicht als AD zugelassen)	mit Trazodon (Trittico®)	mit Nefazodon (Nefadar®)	mit Mianserin (Tolvon®)	mit Mirtazapin (Remeron®)
A. Klinik					
Indikationen	Depressionen	Depressionen	Depressionen	Depressionen	Depressionen
Klinische Erfahrungen (nicht offiziell; nicht zwingend belegt durch Studien)	Einsatz bei Hypersomnie möglich		gutes Hypnotikum ohne Abhängigkeitsgefahr	Einsatz bei anorexiformen Ess- und Schlafstörungen möglich	
Dosierung (übliches Dosisspektrum)	2×/d (ER: 1×/d); 75–375 mg/d, einschleichen	2×/d; 200–600 mg/d, einschleichen	100–600 mg/d, einschleichen	15–45 mg/d, abendliche Einzeldosis	30–90 mg/d, einschleichen
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (wichtigste):					
Gewichtszunahme	nein (eher Gewichtsverlust)	kaum	möglich	häufig, dosisunabhängig	häufig
Obstipation	möglich	möglich	möglich	wenig	häufig
Nausea	häufig (bei ER-Form seltener)	häufig	selten	selten	kaum
Schlafstörungen	häufig (> evtl. Komb. mit Zolpidem [Stilnox®], Trazodon [Trittico®]), aber auch Schläfrigkeit möglich	wenig (bei Schlafstörungen günstig)	nein (bei Schlafstörungen günstig)	Sedation (H1-Antag.) häufig, bei S. evtl. günstig. Wahrsch. inverse Relation: tiefe D > stärkere Sedierung	Sedation häufig (H1-Antag.)
Schwindel	möglich	häufig	möglich	möglich	häufig
sexuelle Nebenwirkungen	möglich	selten	selten (Priapismus)	selten	kaum
anticholinerge (Mundtrockenheit, Sehstörungen, Obstipation, Schwitzen, Miktionsbeschwerden, Tachykardie)	wenig	wenig (Mundtrockenheit)	kaum	wenig (trockener Mund, Obstipation, Schwindel)	wenig (Mundtrockenheit)
Herz-Kreislauf-System	rel. unproblematisch, geringgradige Hypertension bei höheren Dosierungen möglich	bisher keine kardialen NW bekannt, aber noch rel. wenig Erfahrungen	dosisabhängig orthostatische Hypotension möglich. Cave bei bekannten Arrhythmien oder Herzerkrankung	bisher keine kardialen NW bekannt, aber noch rel. wenig Erfahrungen	unproblematisch, auch bei Herzpatienten
andere UAW	Agitiertheit, Cephalea (> evtl. Komb. mit Mirtazapin [Remeron®]), Schwitzen, Schläfrigkeit	Sedation/Müdigkeit, Sehstörungen		selten Granulozytopenie/Agranulozytose	selten Granulozytopenie/Agranulozytose
seltene, aber gefährliche UAW		fulminantes Leberversagen			

Reboxetin Edronax®	**Bupropion Zyban®**	**Moclobemid Aurorix®**	**Trizyklika**	**Johanniskraut-Extrakt** (2001: 15 Präparate im Handel)
NARI, selektiver Noradrenalin-RI, monozyklische Substanz, pharmakologisches Komplement zu den SSRI	NDRI, Noradrenalin- und Dopamin-RI	RIMA, reversibler, selektiver Monoamino-oxidase-A-Hemmer		
keine Ähnlichkeiten, hingegen ist Maprotilin (Ludiomil®) auch ein selektiver NARI (Tetrazyklikum)		keine Ähnlichkeiten		
Depressionen, Dysthymie	Rauchentwöhnung bei Nikotinabhängigkeit	Depressionen, soziale Phobie	Depressionen, Angst-erkrankungen, Zwangs-erkrankungen, Schmerz-zustände	bei gedrückter Stimmung Stimmungslabilität, Antriebsmangel, Unaus-geglichenheit mit Spannungszuständen, innerer Unruhe, Reizbarkeit, Nervosität, Ein- und Durch-schlafstörungen
Einsatz bei Antriebsverminderung, Müdigkeit und kognitiven Einschränkungen möglich	in den USA als Antidepressivum zugelassen			keine anxiolytische Wirkung nachgewiesen
2×/d; 8 mg total	150–300 mg/d, einschleichen	300–600 mg/d, einschlei-chen, höhere Dosen auf 2–3 Einzelgaben verteilt		je nach Präparat
keine	nein (eher Gewichtsverlust)	kaum	häufig	nein
möglich	möglich	selten	häufig	nein
selten	möglich	möglich	möglich	möglich
möglich (Agitiertheit)	können verstärkt werden (Agitiertheit)	möglich	teilweise	nein
möglich	möglich	möglich	häufig	möglich
kaum	keine	keine	teilweise	kaum
keine	?	möglich	i.d.R. deutlich	?
noch wenig Erfahrungen mit Herzpatienten, Blutdruck-Erhöhung möglich	selten dosisabhängige Blutdruck-Erhöhung	unproblematisch, ausser in Kombination mit tyraminreicher Nahrung	div. NW (u.a. Hypo-tension, Tachykardie) möglich, bei Herz-patienten relativ kontra-indiziert	Hypotension möglich
trockener Mund, Obstipation, Harn-retention (wg. noradrenerger Alpha-1-Rezeptor-Stimulation; ist nicht antichol. NW), Tremor, Schwitzen	Agitiertheit, Epianfälle 4/1000, Mundtrockenheit, Cephalea	Verwirrtheitszustände; cave bei grossen Mengen tyraminreicher Nahrung	oft Tremor, Sedierung	allergische Hautreaktionen/ Photosensibilität, Müdigkeit, Unruhe, gastrointestinale Beschwerden

	Venlafaxin Efexor®/Efexor®ER	Nefazodon Nefadar®	Trazodon Trittico®	Mirtazapin Remeron®	Mianserin Tolvon®
Kontraindikationen (wichtigste)	Komb. mit MAOH				
eingeschränkte Leberfunktion	Dosisreduktion	Dosisreduktion	Dosisreduktion empfohlen	Dosisreduktion	Dosisreduktion empfohlen
eingeschränkte Nierenfunktion	Kreatinin-Clearance <30 ml/min: Dosis um bis zu 50% reduzieren	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung	Kreatinin-Clearance 11–40 ml/min: Dosis um 30% reduzieren; <10 ml/min: 50%	keine Dosisanpassung
ältere Patienten	keine Dosisanpassung	vorsichtig aufdosieren	Dosisreduktion bei Männern	keine Dosisanpassung	evtl. Dosisreduktion
Schwangerschaft/ Laktation (Kategorie gem. Kompendium)	C (Verabreichung nur, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt); Stillen nur, wenn potentieller Nutzen grösser als Risiko	C (Verabreichung nur, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt); Stillen nur mit Vorsicht	B (höchstens geringes Risiko während der Schwangerschaft); Stillen nicht empfohlen	C (Verabreichung nur, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt); Stillen nicht empfohlen	B (höchstens geringes Risiko während der Schwangerschaft); Stillen nur mit Vorsicht
Interaktionen (wichtigste)	MAOH, TZA	MAOH, Carbamazepin (Tegretol®), Triazolam (Halcion®), Midazolam (Dormicum®), Bromazepam (Lexotanil®), Alprazolam (Xanax®), Astemizol (Hismanal®), Cisaprid (Prepulsid®)	wahrsch. mit MAOH	MAOH	keine klinisch relevanten, auch nicht mit MAOH
Interaktion mit Alkohol	keine Potenzierung der Wirkung von Alkohol	keine Potenzierung der Wirkung von Alkohol	verminderte Alkoholtoleranz	Potenzierung der Wirkung von Alkohol möglich	Potenzierung der Wirkung von Alkohol möglich
Absetzphänomene (v.a. bei abruptem Absetzen)	häufig (Benommenheit, Schwitzen, Unwohlsein etc.)	möglich	möglich	möglich (Schwindel, Übelkeit, Angst, Schlafstörungen u.a.)	sehr selten
Überdosierung	Todesfälle sehr selten, aber nicht ausgeschlossen	Todesfälle nicht bekannt	Todesfälle wahrscheinlich sehr selten, aber nicht ausgeschlossen	Todesfälle sehr selten, aber nicht ausgeschlossen	Todesfälle wahrscheinlich sehr selten, aber nicht ausgeschlossen
Generika	keine	keine	keine	keine	keine
B. Pharmakologie					
Rezeptoraktivität:					
SRI (5HT1A-Rezeptor) (> antidepressiv, anxiolyt., anti-OCD, antibulimisch)	**Haupteffekt in niedrigen Dosen**	ja, aber schwächer als 5HT2-Antagonismus	ja, spezifisch, aber deutlich schwächer als 5HT2-Antagonismus, sowie im Vgl. zu SSRI	keine SRI, aber Stimulation der 5HT1A-Rezeptoren (> verstärkte 5HT-Freisetzung)	nein
NRI (> antidepressiv, Tachykardie, Tremor, antriebssteigernd)	**Effekt in mittleren bis höheren Dosen**	ja, aber relativ schwach	nein	keine NRI, aber Stimulation der NA-Rezeptoren (> verstärkte NA-Freisetzung	nein
DRI (klin. Bedeutung unklar)	**Effekt in hohen bis sehr hohen Dosen**	nein	schwach (?)	nein	nein
5HT2-Rezeptor (> Agitiertheit, Insomnie, Angst, sex. Dysfunktion)	in mittleren bis höheren Dosen (?)	**Haupteffekt: Antagonismus > Somnolenz, im Vgl. zu SSRI kaum sex. Nebenwirkungen**	**Haupteffekt: Antagonismus > Somnolenz, im Vgl. zu SSRI kaum sex. Nebenwirkungen (Priapismus möglich, s. UAW)**	Antagonismus (> weniger UAW hier)	Antagonismus > Somnolenz, Anxiolyse (stärker als bei Mirtazapin)

Reboxetin Edronax®	**Bupropion Zyban®**	**Moclobemid Aurorix®**	**Trizyklika**	**Johanniskraut-Extrakt** (2001: 15 Präparate im Handel)
Komb. mit MAOH	Epilepsie, Bulimie, Anorexie, Komb. mit MAOH, ZNS-Tumor, die Krampfschwelle senkende Faktoren	akute Verwirrtheitszustände; gleichzeitige Anwendung von Selegilin	Glaukom, Prostatahyperplasie, kardiale Störungen und div. andere	schwere Depressionen
Dosisreduktion	Dosisreduktion bei schwerer Leberzirrhose	Dosisreduktion bei schweren Störungen des Lebertstoffwechsels	erhöhte Vorsicht	keine Angaben
Initialdosis 4 mg/d	keine Dosisanpassung	keine Dosisanpassung	im allgemeinen keine Dosisanpassung notwendig	keine Angaben
Dosisreduktion um 50%	evtl. Dosisreduktion	keine Dosisanpassung	erhöhte Vorsicht	keine Angaben
C (Verabreichung nur, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt); Stillen nicht empfohlen	B (höchstens geringes Risiko während der Schwangerschaft); Stillen nicht empfohlen	B (höchstens geringes Risiko während der Schwangerschaft); Stillen nur mit Vorsicht	i.d.R. D (klares Risiko für den Fötus); Stillen i.d.R. nicht empfohlen	B (höchstens geringes Risiko während der Schwangerschaft); Stillen nur mit Vorsicht
MAOH: keine Angaben	z.T. mit TZA und Neuroleptika (erhöhtes Anfallrisiko)	Tyramin in grossen Mengen, Selegilin, Cimetidin, serotonerge Substanzen	MAOH und viele andere	mit Cumarinen, Ciclosporin, oralen Kontrazeptiva, Proteasehemmern. Interaktionen mit anderen Pharmaka (Theophyllin, Digoxin u.a.) möglich, noch keine definitiven Angaben verfügbar
keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Potenzierung der Wirkung von Alkohol möglich	keine Potenzierung der Wirkung von Alkohol
keine bekannt	keine Angaben	keine bekannt	möglich	keine Angaben
Todesfälle bisher nicht bekannt	Todesfälle möglich. Epileptische Anfälle in ⅓ der Fälle	Todesfälle bisher nicht bekannt	gefährlich, Todesfälle nicht selten	Todesfälle bisher nicht bekannt
keine	keine	Moclo A®		
nein	nein	nein	ja	ja
Haupteffekt	ja	nein	ja	ja
nein	ja	nein	nein	?
nein		nein	nein	?

	Venlafaxin Efexor®/Efexor®ER	Nefazodon Nefadar®	Trazodon Trittico®	Mirtazapin Remeron®	Mianserin Tolvon®
5HT3-Rezeptor (> Nausea, GI-Nebenwirkungen, Cephalea)	in mittleren bis höheren Dosen (?)	ja > Nausea häufige Nebenwirkung (5HT3-Stim. evtl. wegen Metaboliten)	wahrscheinlich ja	Antagonismus (> weniger UAW hier)	ja, aber schwächerer Antagonismus als bezügl. 5HT2
H1-Blockierung (> Gewichtszunahme, Sedation/Müdigkeit)	nein	nein	ja > deutliche Sedierung	ja > Sedierung, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit	ja > Sedierung, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit (H2 nicht antagonisiert)
Cholinerg/muskarinische M1-Blockierung (> Mundtrockenheit, Tachykardie, Sehstörungen, Obstipation, Schläfrigkeit, Miktionsstör., sex. Dysfunktion)	nein	nein	nein	? (wahrscheinlich schwach)	nein
(NA) Alpha1-Blockierung (> Hypotonie, Schwindel, Tachykardie, Schläfrigkeit, Ejakulationsstörungen)	nein	schwach vorhanden, durch NRI praktisch kompensiert	ja, deutlich. Im Gegensatz zu Nefazodon nicht durch NRI kompensiert	geringe Affinität	ja, klinisch wahrsch. nicht relevant
(NA) Alpha2-Blockierung (> antidepressiv, verstärkt NA- und 5HT-Neurotransmission [Priapismus?])	nein	nein	ja, 14× schwächer als Alpha1-Blockierung. Im Gegensatz zu Nefazodon nicht durch NRI kompensiert	**Haupteffekt: Antagonismus > antidepressiv, verstärkte NA- und 5HT1A-Neurotransmission (grössere Selektivität als Mianserin)**	Haupteffekt: Antagonismus > antidepressiv, verstärkte NA- und 5HT1A-Neurotransmission
Halbwertszeit (durchschnittlich)	5 h (Metabolit 11 h)	2–4 h (3 Hauptmetaboliten 1,5–4, 4–8 und 18 h)	7–12 h	20–40 h	21–61 h
üblicher Plasmaspiegel (in µg/l = ng/ml) **im steady state** (nach 4 Halbwertszeiten)	150 µg/l				70 µg/l
aktive Metaboliten	O-Desmethylvenlafaxin (O-DMV)	Hydroxynefazodon (ähnl. aktiv wie N., rel. hohe Serumspiegel), Meta-Chlorphenylpiperazin (m-CPP), Triazoldion	Meta-Chlorophenylpiperazin (m-CPP)	Desmethyl-Mirtazapin, 10× schwächere Aktivität	8-Hydroxy-Mianserin, Desmethyl-Mianserin (beide schwach wirksam)
Metabolismus durch CYP450	2D6, 3A4	2D6?, 3A4?	?	2D6, 1A2, 3A4	3A4
CYP450-Hemmung	evtl. 2D6 schwach	3A4	?	1A2 (schwach) 3A4 (schwach)	keine relevante

diesem Grund finden sich z.B. keine Hinweise auf mögliche Kombinations- oder Augmentations-Strategien, auf Kriterien, die beim Wechsel von bestimmten Substanzen auf andere Präparate zu beachten sind, und dergleichen mehr.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde darauf verzichtet, jeder einzelnen Angabe Referenzen hinzuzufügen. Ebenso beschränken sich die Literaturangaben auf die Hauptquellen.

Spezielle Bemerkungen

1. **Rezeptor-Aktivität/klinische Wirkung:** Die Zusammenhänge zwischen den molekularen Wirkmechanismen auf Rezeptor-Ebene und der klinischen Wirkung sind i.d.R. hoch komplex. Eine einfache kausale Zuordnung ist aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Es muss davor gewarnt werden, die in der Tabelle teilweise angedeuteten Zusammenhänge als definitiv zu betrachten.
2. **Dosierung:** I.d.R. wird eine einschleichende Dosierung empfohlen, wodurch das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Reboxetin Edronax®	Bupropion Zyban®	Moclobemid Aurorix®	Trizyklika	Johanniskraut-Extrakt (2001: 15 Präparate im Handel)
nein		nein	nein	?
nein		nein	ja	?
nein		nein	ja	?
nein		nein	ja	?
nein		nein	?	?
12 h	12–30 h	1–3 h		ca. 25 h
			100–250 µg/l	
keine	3 aktive	klinisch nicht relevant		?
3A4	2B6	2C19, 2D6		3A4
3A4 (schwach)	2D6 (schwach)	2D6		?

im allgemeinen deutlich verringert werden kann.

3. **Plasmaspiegel:** Bisher konnte für kein Antidepressivum eine eindeutige Beziehung zwischen der Plasmakonzentration und der antidepressiven Wirkung gefunden werden. Für zahlreiche neuere Substanzen existieren noch keine verlässlichen Angaben.
4. **Latenz bis zum Wirkungseintritt:** Alle Antidepressiva weisen eine Latenzzeit von ca. 7–14 Tagen auf, bis eine Wirkung eintritt. Bisher konnte für kein Antidepressivum ein rascherer Wirkungseintritt nachgewiesen werden.
5. **CYP450-Metabolismus/Interaktione:** Ausführliche Angaben über den CYP450-Metabolismus zahlreicher Medikamente können im Internet gefunden werden (z.B. unter http://medicine.iupui.edu/flockhart) sowie in den Tabellen von de Luca/Gysling über Zytochrome [6].
6. **Interaktionen:** Bei Vorgängen, die den Metabolismus dahingehend beeinflussen, dass die Serotonin-Verfügbarkeit im ZNS ansteigt, besteht die Gefahr eines sog. *Serotonin-Syndroms*. Wesentliche Symptome desselben sind Hyperthermie, Schweissausbrüche, Schüttelfrost, gastrointestinale Symptome,

psychische Veränderungen (Unruhe, Verwirrung), Myoklonus, Hyperreflexie, Krampfanfälle. Das Syndrom ist extrem selten.

7. **Überdosierung:** Zweck der Angabe ist ein Hinweis auf die Sicherheit des Präparats. Die Aussagekraft der Angaben ist aber beschränkt, weil die Inzidenz von Todesfällen von diversen Parametern abhängt, z.B. von der Häufigkeit der Verschreibung u.a.m.
8. **Preise:** Auf die Angabe von Preisen wurde bewusst verzichtet. Zum einen sind diese immer wieder Änderungen unterworfen, zum andern ist ein direkter Preisvergleich wenig aussagekräftig und oftmals irreführend. Fragen zum Aspekt der Kosten von Medikamenten sind äusserst komplexer Natur und können ohne Berücksichtigung des individuellen Kontexts nicht adäquat untersucht werden. Wo der verschreibende Arzt es für angezeigt hält, ein Generikum zu wählen, bietet ihm die entsprechende Zeile eine Hilfestellung.
9. **Stellenwert der medikamentösen Therapie von Depressionen:** Jeder erfahrene, praktisch tätige Arzt weiss, dass die Wirksamkeit von Medikamenten im Einzelfall von unzähligen Faktoren abhängig ist, welche oftmals schwer zu definieren sind und sich häufig der Möglichkeit einer direkten Messung entziehen. So hängt z.B. die Compliance des Patienten wesentlich von der Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung ab, und soziale, ökonomische, biologische und psychologische Parameter beeinflussen die Entstehung und den Verlauf einer Erkrankung. Faktoren dieser Art werden i.d.R. im Rahmen von wissenschaftlichen Studien zur Wirksamkeit von Medikamenten nicht berücksichtigt. Solche Studien suggerieren oftmals, dass die Wirkungen von Medikamenten absolut und objektiv messbar seien. Die Entstehung, der Verlauf und die Behandlung einer Depression können jedoch nicht z.B. auf Veränderungen der Rezeptoraktivität von Neurotransmittern reduziert werden, und ebenso wenig kann eine Behandlung erfolgversprechend sein, die sich lediglich auf diese Faktoren konzentriert. Es sollte daher keinesfalls vergessen werden, dass der Stellenwert der medikamentösen Therapie bei der Behandlung komplexer gesundheitlicher Probleme (wie z.B. von Depressionen) zwar unzweifelhaft von grosser Bedeutung ist, letztlich aber immer auch kritisch reflektiert und relativiert werden sollte.

Der Verfasser dankt den folgenden Personen für die kritische Durchsicht, Hinweise auf notwendige Korrekturen, konstruktive Anregungen, praktische Unterstützung und generelles Wohlwollen dem Projekt gegenüber:

- Dr Marc Archinard (Genève), Dr Dominique Baettig (Delémont), Prof. Dr Pierre Baumann (Lausanne), Dr Christian Bryois (Prangins), Dr. Tazio Carlevaro (Bellinzona), Dr Dominique Chatton (Genève), Dr Jean-Nicolas Despland (Lausanne), Dr. Werner Fuchs (Wetzikon), Dr. Martin Hatzinger (Basel), Dresse Lilli Herzig (Epalinges), Frau Prof. Dr. Edith Holsboer-Trachsler (Basel), Dr. Julius Kurmann (Luzern), Prof. Dr. Konrad Michel (Bern), Dr Christian Monney (Martigny), Prof. Dr. Bogdan Radanov (Zürich), PD Dr. Josef Schöpf (Zürich), Dr. Christian Vanoni (Basel), Dr. Hanspeter Wengle (Wil SG).
- Herrn Bernhard Schneeberger, Dr. Thomas Schwaller, Marc Gutmann (Firma Pharmacia AG).
- Ganz besonderer Dank gebührt Frau Dr. phil. Meret Martin-Facklam, Abt. Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie der Med. Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli), welche die Entwürfe aus pharmakologischer Sicht äusserst sorgfältig und mit wachem, kritischem Blick geprüft hat und welcher der Autor zahlreiche sehr wertvolle Hinweise zu verdanken hat.

Wichtige Hinweise

Die Angaben der Synopsis erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Insbesondere kann aus dem Fehlen einer Angabe nicht geschlossen werden, dass keine klinisch relevanten Informationen vorliegen. Im Zweifelsfall wird auf die aktuelle Ausgabe des Arzneimittelkompendiums verwiesen.
Die Verwendung der in den Tabellen gemachten Angaben zu praktischen Zwecken erfolgt in alleiniger Verantwortung des Anwenders. Der Autor lehnt jegliche Haftung ab für Folgen, die sich aus der Anwendung der Tabellen ergeben. Die Angaben in den Tabellen entsprechen dem Stand März 2002.

Conflict of interest/ disclosure statement

Der Autor hat die vorliegende Arbeit unabhängig und ohne finanzielle Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie erstellt. Die Firma Pharmacia AG hat Frau Dr. phil. Meret Martin-Facklam, Abt. Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie der Med. Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. W. E. Haefeli), welche die Tabellen aus pharmakologischer Sicht korrigiert hat, ein Honorar bezahlt.

Tabelle 2. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).

	Fluoxetin Fluctine®	Sertralin Zoloft®/Gladem®	Paroxetin Deroxat®	Citalopram Seropram®	Fluvoxamin Floxyfral®	Trizyklika
A. Klinik						
Indikationen	Depressionen, Bulimie	Depressionen, Zwangsstörungen, Panikstörungen, posttraumatische Belastungsstörung	Depressionen, Zwangsstörungen, Panikstörungen, soziale Phobie, generalisierte Angststörungen, posttraumatische Belastungsstörung	Depressionen, Panikstörungen, Zwangsstörungen	Depressionen, Zwangsstörungen	Depressionen, Angsterkrankungen, Zwangserkrankungen, Schmerzzustände
Dosierung (übliches Dosisspektrum)	20–80 mg/d	50–200 mg/d	20–50 mg/d	20–60 mg/d	100–300 mg/d	
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Gewichtszunahme	nein (eher Gewichtsverlust)	kaum	kaum	kaum	kaum	oft
Nausea	v.a. initial möglich	v.a. initial möglich	v.i. initial möglich	v.a. initial möglich	v.a. initial möglich	möglich
Schlafstörungen	möglich	möglich	möglich	möglich	möglich	teilweise
Somnolenz	möglich	möglich	möglich	möglich	möglich	möglich
sexuelle Nebenwirkungen	fragl. seltener als andere SSRI	möglich (Libidoverminderung)	oft deutl. Libidoverminderung und Orgasmusverzögerung (> Einsatz bei Ejaculatio praecox möglich)	möglich (Libidoverminderung)	Ejakulationsstörungen seltener als bei anderen SSRI	teilweise
anticholinerge	kaum	kaum	hat schwache anticholinerge Komponente	kaum	kaum	i.d.R. deutlich
Herz-Kreislauf-System	im allgemeinen unproblematisch, auch bei Herzpatienten	im allgemeinen unproblematisch, auch bei Herzpatienten	im allgemeinen unproblematisch, auch bei Herzpatienten	im allgemeinen unproblematisch, auch bei Herzpatienten	im allgemeinen unproblematisch, auch bei Herzpatienten	div. NW möglich (u.a. Hypotension, Tachykardie), bei Herzpatienten relativ kontraindiziert
andere UAW	eher aktivierend, Tremor	Diarrhoe, Tremor	Sedierung, Tremor, Schwitzen	Mundtrockenheit, Schwitzen	Tremor	oft Tremor, Sedierung
seltene, aber gefährliche UAW	Hyponatriämie (evtl. mit Hirnödem, deliranten Sy, Krampfanfällen)	Hyponatriämie (evtl. mit Hirnödem, deliranten Sy, Krampfanfällen)	Hyponatriämie (evtl. mit Hirnödem, deliranten Sy, Krampfanfällen)			
Kontraindikationen (wichtigste)	Kombination mit MAO-Hemmern	Kombination mit MAO-Hemmern	Kombination mit MAO-Hemmern, Komb. mit Thioridazin (Melleril®)	Kombination mit MAO-Hemmern	Kombination mit MAO-Hemmern	Glaukom, Prostatahyperplasie, kardiale Störungen und div. andere
eingeschränkte Leberfunktion (Elimination der SSRI: hepatisch)	Dosisanpassung nötig	Dosisanpassung nötig	Dosisanpassung nötig	Dosisanpassung nötig	Dosisanpassung nötig	erhöhte Vorsicht
eingeschränkte Nierenfunktion	Vorsicht bei schwerer Insuffizienz	Vorsicht bei schwerer Insuffizienz	Dosisanpassung nötig	Vorsicht bei schwerer Insuffizienz	Vorsicht bei schwerer Insuffizienz	im allgemeinen keine Dosisanpassung notwendig
ältere Patienten	niedrigere Dosierung empfohlen	keine Dosisanpassung notwendig	niedrigere Dosierung empfohlen	Dosisanpassung nötig (ca. 50% der üblichen Dosis)	keine Dosisanpassung nötig	erhöhte Vorsicht

	Fluoxetin Fluctine®	Sertralin Zoloft®/Gladem®	Paroxetin Deroxat®	Citalopram Seropram®	Fluvoxamin Floxyfral®	Trizyklika
Schwangerschaft/ Laktation (Kategorie gem. Kompendium)	C (Verabreichung nur, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt); Stillen nicht empfohlen	C (Verabreichung nur, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt); Stillen nicht empfohlen	C (Verabreichung nur, wenn der potentielle Nutzen das fötale Risiko übersteigt); Stillen nicht empfohlen	B (höchstens geringes Risiko während der Schwangerschaft); Stillen nicht empfohlen	B (höchstens geringes Risiko während der Schwangerschaft); Stillen nicht empfohlen	i.d.R. D (klares Risiko für den Fötus); Stillen nicht empfohlen
Interaktionen (vgl. auch CYP450-Hemmung)	mit div. TZA und NL, einigen Antikonvulsiva sowie mit anderen Medikamenten, insbes. MAO-Hemmern, kann den Lithiumspiegel erhöhen	MAO-Hemmer	mit div. TZA und NL, einigen Antikonvulsiva sowie anderen Medikamenten, insbes. MAO-Hemmern und einzelnen Antikoagulantien	MAO-Hemmer	einige Antikonvulsiva und NL sowie mit anderen Medikamenten, insbes. MAO-Hemmern	MAOH und viele andere
Interaktion mit Alkohol	keine Potenzierung der Wirkung von Alkohol	keine Potenzierung der Wirkung von Alkohol	keine Potenzierung der Wirkung von Alkohol	keine Potenzierung der Wirkung von Alkohol	Potenzierung der Wirkung von Alkohol nicht ausgeschlossen	Potenzierung der Wirkung von Alkohol möglich
Washout-Phase bei Wechsel						
a) von SSRI auf RIMA	a) 5 Wochen	a) 2 Wochen	a) 2 Wochen	a) 2 Wochen	a) 2 Wochen	
b) von MAOH auf SSRI	b) 2 Wochen	b) 2 Wochen	b) 2 Wochen	b) 2 Wochen	b) 2 Wochen	
c) von RIMA auf SSRI	c) 24 Std.	c) 24 Std.	c) 24 Std.	c) 24 Std.	c) 24 Std.	
Absetzphänomene (v.a. bei abruptem Absetzen: Angst, Schwindel, Parästhesien, Tremor, Palpitationen, Nausea u.a.)	aufgrund der langen Halbwertszeit selten (sowohl erwünschte als auch unerwünschte Wirkungen können über mehrere Wochen persistieren!)	möglich	möglich	möglich	möglich	möglich
Überdosierung	i.d.R. unproblematisch	i.d.R. unproblematisch	i.d.R. unproblematisch	i.d.R. unproblematisch	i.d.R. unproblematisch	gefährlich
Generika	Fluocim®, fluoxbasan®, Fluoxetin-Helvepharm®, Fluoxetin-Mepha®, Fluoxifar®, Flusol®	keine	keine	keine	Flox-Ex®	
B. Pharmakologie						
Rezeptoraktivität:						
SRI (5HT1A-Rezeptor) (> antidepressiv, anxiolyt., anti-OCD, antibulimisch)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
NRI (> antidepressiv, Tachykardie, Tremor, antriebssteigernd)	ja		ja			ja
DRI (klin. Bedeutung unklar)		ja				nein
5HT2C-Rezeptor (> Agitiertheit, Insomnie, Angst, sex. Dysfunktion)	ja					nein

	Fluoxetin Fluctine®	Sertralin Zoloft®/Gladem®	Paroxetin Deroxat®	Citalopram Seropram®	Fluvoxamin Floxyfral®	Trizyklika
Cholinerg/ muskarinisch M1-Blockierung (> Mundtrockenheit, Sehstörungen, Obstipation, Schläfrigkeit, Erektionsstörungen)			ja (schwach)			ja
Halbwertszeit (durchschnittlich)	1–4 Tage (Muttersubstanz) 7–15 Tage (Metabolit)	26 h	24 h	33 h	20 h	
üblicher Plasmaspiegel (in µg/l = ng/ml) **im steady state** (nach 4 Halbwertszeiten)	200–400 µg/l (Summe von Fluoxetin und Norfluoxetin)	25–180 µg/l	40–70 µg/l	85–200 µg/l	100–500 µg/l	100–250 µg/l
aktive Metaboliten	vorhanden (Norfluoxetin)	keine	keine	keine	keine	
Metabolismus durch CYP450	2D6?, 3A4?	3A4?	2D6 (sowie ein unbekanntes zweites Enzym)	2C19, 2D6	1A2?	
CYP450-Hemmung	2D6 stark 2C19 mittel 3A4 schwach	2D6 schwach	2D6 stark	2D6 schwach	1A2 stark 2C19 stark 3A4 mittel	

Literatur

1 Arzneimittel-Kompendium 2002.
2 Bandelow B, Bleich S, Kropp S. Handbuch Psychopharmaka. Göttingen: Hogrefe; 2000.
3 Bazire S. Psychotropic Drug Directory. Salisbury: Quay Books; 1999.
4 Cozza Kelly L, Armstrong SC. Concise guide to the cytochrome P450 system. American Psychiatric Publishing, Inc; 2001.
5 Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. Drugs 1999;57:1205–7.
6 de Luca A, Gysling E. Zytochrome. Pharma-kritik 2001; Internet: http://www.infomed.org/pharma-kritik/pk21a-98.html.
7 Diverse Produktmonographien (Lundbeck; Pharmacia&Upjohn; Organon; Wyeth; Bristol-Myers-Squibb; Glaxo Wellcome; Lilly; Solvay; Pfizer; SmithKline Beecham; Medichemie Bioline).
8 Holsboer-Trachsler E, Vanoni C. Depression in der Praxis. Wessobrunn: Socio-medico Verlag; 2003.
9 Leonard Brian E, Healy D. Differential effects of antidepressants. Martin Dunitz; 1999.
10 Pharma-kritik (diverse Ausgaben). Internet: http://www.infomed.org.
11 Preskorn SH. Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. New York: Professional Communications, Inc; 1996.
12 Lundbeck H, Hrsg. Psychotropics 2000/2001.
13 Stahl SM. Essential psychopharmacology. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
14 Voltz T, Hrsg. Pro-Generika. Plato Books; 2001.
15 Woggon B. Behandlung mit Psychopharmaka. Bern: Hans Huber; 1998.
Weitere Referenzen auf Anfrage beim Verfasser.

Die beiden Tabellen können als farbig gedruckte Übersicht (Faltblatt) bei folgender Adresse angefordert werden: Pharmacia AG, Frau M. Ebneter, Lagerstrasse 14, 8600 Dübendorf, Fax 01 802 81 26.