

Klinisch-pharmakologische Besonderheiten und Fallstricke in der Therapie mit Antidepressiva

Klaus Mörke

Im vorliegenden Beitrag sollen einige klinisch-pharmakologische Gesichtspunkte besprochen werden, die bei der Verschreibung von Antidepressiva wichtig sind, in bestimmten Situationen Bedeutung erlangen beziehungsweise Fallstricke darstellen können. Phasenprophylaktika («mood stabilizers») werden nicht behandelt.

Die Depression ist weltweit eine der häufigsten und schwerwiegendsten Erkrankungen mit hohem Rückfallrisiko und erhöhter Sterblichkeit.» Mit diesen Worten beginnen die Empfehlungen zur Therapie der Depression, die die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ, www.akdae.de) in zweiter Auflage im Jahr 2006 herausgegeben hat.

Der Pharmakotherapie kommt ein wesentlicher Stellenwert im Rahmen des Gesamtkonzepts der Behandlung der Depression zu, und Antidepressiva werden in grossem Umfang verordnet.

Einteilung der Antidepressiva

Antidepressiva können nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt werden:

- chemische Struktur
- pharmakologischer Wirkmechanismus
- klinische Wirkung.

Die Kategorien sind nicht kongruent, das heisst Mittel mit einer bestimmten pharmakologischen Hauptwirkung können nicht notwendigerweise den Substanzen einer bestimmten chemischen Klasse zugeordnet werden und umgekehrt. Vor allem die klinische Wirkung ist nicht eindeutig mit einer chemischen Klasse verknüpft, normalerweise auch nicht mit der pharmakologischen Hauptwirkung. Dies bedeutet, dass Antidepressiva mit

deutlich sedierender Wirkung sowohl in verschiedenen chemischen als auch in verschiedenen pharmakologischen Gruppen enthalten sind.

Chemische Struktur

Insgesamt sind Antidepressiva chemisch sehr heterogen. Nach der chemischen Struktur werden unterschieden:

- trizyklische Antidepressiva
- tetrazyklische Antidepressiva
- chemisch neuartige Antidepressiva.

Trizyklische Antidepressiva enthalten die charakteristische Anordnung von drei Ringen und leiten sich vom Imipramin (Abbildung 1) ab.

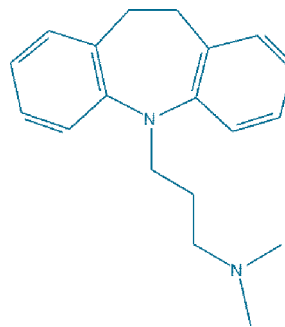


Abbildung 1:
Strukturformel von Imipramin mit der für trizyklische Antidepressiva charakteristischen Anordnung von drei Ringen.
(Quelle: Wikipedia)

Strukturchemische Abwandlungen, auch geringfügige, an den Ringen oder an der Seitenkette führen oft zu erheblichen Änderungen der pharmakologischen beziehungsweise klinischen Wirkung. Ausser Imipramin gehören zu den bekanntesten trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Nortriptylin, Desipramin, Doxepin. *Tetrazyklische Antidepressiva* sind Maprotilin (Abbildung 2), Mianserin und Mirtazapin.

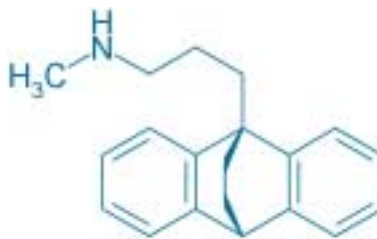


Abbildung 2:
Strukturformel von Maprotilin
(Quelle: Wikipedia)

Von den tri- und tetrazyklischen Antidepressiva abgegrenzt werden die *chemisch neuartigen Antidepressiva*. Sie zeigen untereinander keine strukturchemische Ähnlichkeit.

Der erste Fallstrick: Die chemische Gruppenzugehörigkeit eines Antidepressivums lässt nicht auf die klinische Wirkung schliessen.

Pharmakologischer Wirkmechanismus

Auf welche Weise Antidepressiva ihre antidepressive Wirkung ausüben, ist nicht eindeutig geklärt. Dies liegt auch wesentlich daran, dass die Pathophysiologie der Depression noch immer weitgehend unklar ist. Die Monoaminhypothese besagt, dass ein funktioneller Mangel von Monoamin-Neurotransmittern, insbesondere von Serotonin beziehungsweise Noradrenalin, in bestimmten Hirnregionen eine Rolle spielt. Die pharmakologische Beschreibung der Antidepressiva umfasst den Mechanismus, der diesem Monoaminmangel entgegenwirkt. Dies kann geschehen über

- eine Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme der Neurotransmitter aus dem synaptischen Spalt in die terminalen Nervenendigungen
- eine Steigerung der Freisetzung der Neurotransmitter aus den terminalen Nervenendigungen
- eine Hemmung des Abbaus der Neurotransmitter.

Über die Monoaminhypothese hinaus gibt es neuere Erkenntnisse. Interesse finden Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, Neurodegeneration, Neurogenese und Neuroplastizität. Einer oder mehrere dieser Angriffspunkte spielen bei den gegenwärtig eingesetzten Antidepressiva wahrscheinlich eine Rolle. Dessen ungeachtet folgt die aktuelle Einteilung der Antidepressiva den oben dargestellten Mechanismen (Tabelle 1).

Die Kategorisierung nach der pharmakologischen Hauptwirkung ist die am weitesten verbreitete Art der Einteilung der Antidepressiva. Leider lässt die Zugehörigkeit zu einer bestimmten pharmakologischen Gruppe keinen eindeutigen Schluss auf das klinische Wirkprofil (s. unten) zu.

Der zweite Fallstrick: Die pharmakologische Gruppenzugehörigkeit eines Antidepressivums lässt nicht ohne Weiteres auf die klinische Wirkung schliessen.

Klinische Eigenschaften

Neben der antidepressiven Wirkung umfasst das Wirkprofil der einzelnen Antidepressiva vielfach weitere Eigenschaften. Diese können – je nach Therapieziel – erwünscht oder unerwünscht sein.

Ganz wesentlich bei den Begleitwirkungen ist die Sedierung. Ob ein Antidepressivum diese Qualität aufweist oder nicht und ob diese Wirkung bei dem betreffenden Patienten angestrebt wird (z.B. wegen agitierter Depression bzw. wegen Schlafstörungen) oder unerwünscht ist (z.B. für eine aktive Teilnahme am Berufsleben oder am Strassenverkehr), spielt für die Auswahl des für einen bestimmten Patienten vorgesehenen Wirkstoffs eine wichtige Rolle. Bei Amitriptylin, Trimipramin und Doxepin ist die sedierende Wirkung ausgeprägt, ebenso bei Mirtazapin. Bei SSRI, Reboxetin und MAO-I fehlt eine sedierende Wirkung weitgehend.

Tabelle 1:

Einteilung der Antidepressiva nach der pharmakologischen Hauptwirkung

Wirkstoffklasse¹

NSMRI (nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren)

SSRI (selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren)

SSNRI (selektive Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren)

SNRI (selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren)

NaSSA (Noradrenalin- und Serotonin-selektive Antidepressiva)

MAO-I (Monoaminoxidase-Inhibitoren)

Wirkstoffe (wichtigste Vertreter)

Die meisten trizyklischen Antidepressiva² (Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin, Desipramin, Doxepin, Clomipramin)

Fluoxetin, Fluvoxamin, Citalopram und Escitalopram, Sertralin, Paroxetin

Venlafaxin (überwiegender Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor), Duloxetin

Reboxetin

Mirtazapin (auch α_2 -Adrenozeptor-Antagonist)

Moclobemid (selektiver und reversibler MAO-A-Inhibitor), Tranylcypromin (irreversibler MAO-I)

¹ Darüber hinaus gibt es Antidepressiva, die nicht in eine dieser Kategorien passen, z.B. Johanniskrautextrakt, Trimipramin, Antidepressiva mit anderen (neuen) Wirkprinzipien.

² Trizyklische Antidepressiva wirken als nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI), jedoch mit unterschiedlichen Schwerpunkten bei den Neurotransmittern. Clomipramin hemmt überwiegend die Serotonin-Rückaufnahme. Bei Trimipramin ist die Monoamin-Rückaufnahme-Inhibition so schwach, dass dieses trizyklische Antidepressivum nicht zu den NSMRI gerechnet werden kann.

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen spielen für die Lebensqualität eine wesentliche Rolle und können die Therapietreue (Compliance) entscheidend beeinträchtigen. Der Aufklärung kommt hohe Bedeutung zu und wird auch den Hinweis einschliessen, dass manche unerwünschte Wirkungen am Therapiebeginn eher betont sind und im weiteren Verlauf durchaus wieder abnehmen können. Umgekehrt tritt die antidepressive Wirkung typischerweise nicht sofort, sondern erst nach Wochen oder Monaten ein. Die Gründe für diese Verzögerung sind unklar. Einige unerwünschte Wirkungen sollen nachfolgend kurz besprochen werden:

Die *sedierende* Wirkung ist, wie oben ausgeführt, bisweilen unerwünscht. Sie steht oft am Therapiebeginn eher im Vordergrund als im weiteren Therapieverlauf. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit der Histamin-H1-antagonistischen und/oder Serotonin-5-HT-antagonistischen Wirkung. Auch Appetit- und Gewichtszunahme werden damit in Verbindung gebracht.

Eine *anticholinerge* Wirkung gehört zum Wirkprofil der trizyklischen Antidepressiva. Sie äussert sich in vorwiegend in Mundtrockenheit, Miktionsstörungen (besonders bei älteren Männern mit Prostatahypertrophie), Obstipation (u.U. bis hin zum Subileus) oder Akkommodationsstörungen. Ein spezielles Problem, vor allem bei älteren und alten Patienten, stellen kognitive Störungen dar. Ein sogenanntes anticholinerges Delir kann in seltenen Fällen auftreten.

Vor allem wegen der sedierenden und anticholinergen Wirkungen von Amitriptylin wird dieser Wirkstoff in der sogenannten «Beers-Liste» zu den potenziell ungeeigneten Mitteln für alte Patienten gerechnet (5). Diese Etikettierung ist nicht unwidersprochen, zeigt aber zumindest an, dass Amitriptylin für einige alte Patienten ein problematischer Wirkstoff sein kann. Hinzu kommt eine alpha-adrenolytische Wirkung, die sich in Hypotension beziehungsweise orthostatischen Blutdruckregulationsstörungen manifestiert.

Ein erhöhtes Sturzrisiko zeigte sich in einigen Studien für trizyklische Antidepressiva und auch für SSRI. Der Pathomechanismus ist unklar. Für ältere und alte Patienten ist das erhöhte Risiko für Stürze beziehungsweise Schenkelhalsfrakturen ein ausserordentlich wichtiges Sicherheitsproblem.

Sexualstörungen sind weitere potenzielle unerwünschte Wirkungen von Antidepressiva. Bei den SSRI und Venlafaxin sind sie eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen. Im Einzelfall kann es schwierig sein, eine Sexualstörung einer Arzneimittelwirkung beziehungsweise der Grunderkrankung zuzuordnen.

Vorteilhaft bei den SSRI ist das Fehlen anticholinerg (Ausnahme: Paroxetin wirkt schwach anticholinerg) und

alpha-adrenolytischer Wirkungen. Dies ist einer der Hauptgründe, weshalb heute die SSRI gegenüber den trizyklischen Antidepressiva vielfach als *First-line*-Mittel bevorzugt werden.

Hyponatriämie kann unter praktisch allen Antidepressiva auftreten. Bei normovolämischen Patienten ist offenbar ein Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH) ursächlich beteiligt.

Ein Beginn der Therapie mit niedrigen Dosen ist insbesondere bei älteren und alten Patienten ratsam, weil bei diesen Patienten erfahrungsgemäss die Empfindlichkeit für zentralnervös dämpfende Effekte und Nebenwirkungen grösser als bei jüngeren ist und auch für die therapeutische Wirkung geringere Dosen ausreichen.

Die Hyponatriämie kann asymptomatisch bleiben oder zentralnervöse Symptome (Kopfschmerzen, Lethargie, Schwindel und Ataxie, Verwirrtheit, Psychose, Krampfanfälle, Koma) bieten. Da diese Symptome unspezifisch sind, ist es wichtig, an die Möglichkeit einer Hyponatriämie als unerwünschte Wirkung zu denken.

Eine Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm wird mit erhöhtem Risiko sogenannter Torsades-de-pointes-(TdP)-Arrhythmien assoziiert. TdP können zu lebensbedrohlichen Kammertachykardien führen. Neben genetischen Ursachen (angeborene Long-QT-Syndrome; LQTS) können auch verschiedene Arzneimittel, auch manche Psychopharmaka, zu einer QT-Verlängerung und erhöhtem TdP-Risiko führen. Amitriptylin ist mit QT-Verlängerung in Verbindung gebracht worden. Ein erhöhtes TdP-Risiko wird bei therapeutisch korrekter Anwendung als unwahrscheinlich eingestuft, jedoch sollten Amitriptylin und verwandte Trizyklika sowie einige SSRI bei Patienten mit angeborenem LQTS gemieden werden (Informationen zu Arzneimitteln und LQTS finden sich auf der Website der University of Arizona www.qtdrugs.org).

Viel diskutiert wurde in den letzten Jahre über die Frage, ob Antidepressiva eine *Suizidalität* auslösen beziehungsweise verstärken können. Insgesamt gesichert ist dies nicht, aber es kann bei einzelnen Patienten zu Beginn der antidepressiven Behandlung ein zunehmendes oder auch neu auftretendes Risiko suizidalen Verhaltens bestehen. Ein entsprechendes Monitoring, vor allem zu Beginn der Therapie, ist wichtig. Die Diskussion sollte nicht dazu führen, ein Antidepressivum bei vorliegender Indikation vorzuenthalten.

Tabelle 2:

Arzneimittel, die mit einem Serotoninsyndrom assoziiert wurden

SSRI:	alle
Andere Antidepressiva:	Trazodon, Buspiron, Clomipramin, Venlafaxin, Lithium
MAO-Hemmer:	Moclobemid u.a.
Antikonvulsiva:	Valproinsäure
Analgetika:	Fentanyl, Tramadol, Pentazocin, Meperidin
Antiemetika:	Ondansetron, Granisetron, Metoclopramid
Migränemittel:	Sumatriptan
Erkältungsmittel:	Dextromethorphan
Drogen:	«Ecstasy», LSD, «Foxy Methoxy»
Pflanzliche Mittel:	Johanniskrautextrakt, Ginseng
Einige Kombinationen:	Linezolid (antibakterielles Mittel mit MAO-I-Wirkung) + Citalopram Tranylcypromin + Imipramin Moclobemid + SSRI Tramadol, Venlafaxin + Mirtazapin

nach: Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. N Engl J Med 352 (11), 1112–1120 (2005)

Selten können SSRI das Auftreten von *Blutungen* (z.B. gastrointestinal) begünstigen. Dies wird auf die Hemmung der Serotoninaufnahme in die Thrombozyten zurückgeführt. Das Risiko ist beim gleichzeitigen Gebrauch von Acetylsalicylsäure (auch niedrig dosiert) oder nichtsteroidalen Antirheumatika höher.

Das sogenannte *Serotoninsyndrom* ist eine seltene, aber ernste Komplikation (*Tabelle 2*). Es resultiert aus der Überstimulation von Serotoninrezeptoren und ist klinisch charakterisiert durch Übelkeit, Diarrhö, Unruhe/Agitiertheit, Hyperreflexie, autonome Instabilität, Myoklonus, Muskelrigidität, Hyperthermie, Delir, Krampfanfälle. In schweren Fällen kommt es zu Herz-Kreislauf-beziehungsweise Multiorgan-Versagen und Tod. Das Serotoninsyndrom kommt am ehesten beim Zusammenwirken bestimmter Arzneimittel (z.B. MAO-I mit serotonergen Mitteln wie SSRI) vor, es sind aber auch Fälle nach einer einzelnen therapeutischen Dosis eines SSRI berichtet worden (7).

Plasmakonzentrationsbestimmung

Für die Wirkungen vieler Arzneimittel ist die Konzentration wesentlich, und die Konzentration am Wirkort (z.B. Gehirn) steht mit der Konzentration im Plasma in proportionalem Verhältnis. Für viele, wenngleich nicht alle

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Bedeutung der Plasmakonzentration

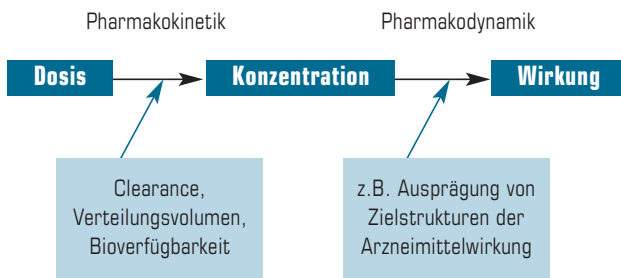


Abbildung 3: Die Dosis-Wirkungs-Beziehung und ihre Einflussfaktoren. Die Clearance eines Patienten, eine wichtige individuelle Eigenschaft, bestimmt wesentlich die Dosis-Konzentrations- und damit die Dosis-Wirkungs-Beziehung. Bei Arzneimitteln, für welche die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung gut etabliert ist, kann bei Kenntnis der Konzentration die individuelle Dosis-Wirkungs-Beziehung charakterisiert und durch Dosisanpassung optimiert werden.

Antidepressiva sind Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen gezeigt worden.

Die Konzentration wird einerseits durch die Dosis bestimmt, andererseits – bei Dauertherapie – auch durch die Kapazität des Organismus, sich des Arzneimittels zu entledigen (Abbildung 3). Letzteres, die Clearance, ist von Individuum zu Individuum oft sehr unterschiedlich und nicht ohne Weiteres vorhersehbar.

Plasmakonzentrationsbestimmungen im Rahmen des sogenannten *Therapeutischen Drug Monitoring* (TDM) können unter bestimmten Voraussetzungen die Therapie unterstützen. Ziel des TDM ist, die Variabilität der Dosis-Wirkungs-Beziehung zu berücksichtigen und zu ermöglichen, durch eine Dosisanpassung individuell auszugleichen. Denn in der Regel gilt: Die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung ist weniger variabel und somit besser vorhersehbar als die Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Die wichtigsten Gründe für TDM sind:

- Abklärung eines unerwarteten Therapieversagens, das heisst, der Patient spricht nicht auf das Arzneimittel an, obwohl dies aufgrund der Dosis und der Behandlungsdauer zu erwarten wäre.
- Abklärung einer unerwarteten Unverträglichkeit, das heisst, der Patient weist Nebenwirkungen auf, die gewöhnlich erst bei höheren Dosen zu erwarten wären.

Es handelt sich in beiden Fällen also um die Vermutung individuell ungewöhnlicher Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Voraussetzung für die Sinnhaftigkeit von TDM ist, dass therapeutische Plasmakonzentrationen für das betreffende Arzneimittel definiert sind. Man spricht vom sogenannten «therapeutischen Bereich». Ein therapeutischer Bereich ist für einige Antidepressiva gut etabliert, für andere wiederum nicht. Denn die Beziehung zwischen

Konzentration und Wirkung ist bei einzelnen Arzneimitteln unterschiedlich eng und unterschiedlich gut untersucht. Der therapeutische Bereich ist dadurch gekennzeichnet, dass bei diesen Arzneimittel-Plasmakonzentrationen in diesem Fenster üblicherweise mit einer therapeutisch erwünschten Wirkung und (noch) nicht mit Nebenwirkungen zu rechnen ist. Gleichwohl gibt es Patienten, die mit einer Plasmakonzentration unterhalb des therapeutischen Bereichs eine ausreichende Wirkung haben, und andere Patienten, die trotz einer therapeutischen Plasmakonzentration bereits Nebenwirkungen (z.B. anticholinerge) verspüren.

Plasmakonzentrationen können daher nur mit Einbeziehung der therapeutischen Situation sinnvoll interpretiert werden. Die Konzentrationen allein sind zu wenig aussagekräftig, und von «Normwerten» kann bei Arzneimitteln nicht in dem Sinne gesprochen werden, wie wir das von Konzentrationen körpereigener Stoffe kennen. Wichtig sind folgende Fragen: Wie ist das therapeutische Ansprechen? Sind Nebenwirkungen vorhanden? Welche Dosis ist eingenommen worden und wie lange? Welche Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen liegen vor?

Der dritte Fallstrick: Beim therapeutischen Drug Monitoring sollen nicht nur die Konzentrationswerte allein, sondern die gesamte klinische Situation berücksichtigt werden.

Die unterschiedlichen Empfehlungsgrade für TDM-Sinnhaftigkeit wurden von der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) erarbeitet und zusammen mit den empfohlenen therapeutischen Bereichen dargestellt (4). Die dort mit den Empfehlungsgraden 1 («stark empfohlen») beziehungsweise 2 («empfohlen») aufgeführten Antidepressiva sind:

- Amitriptylin + Nortriptylin
- Nortriptylin
- Clomipramin + Desmethylclomipramin
- Imipramin + Desipramin
- Desipramin
- Venlafaxin + O-Desmethylvenlafaxin.

Wenn ein wichtiger Metabolit pharmakologisch aktiv ist, sollte dessen Konzentration mit erfasst werden. Deshalb sollen zum Beispiel unter Amitriptylintherapie sowohl Amitriptylin als auch Nortriptylin bestimmt werden.

Für zahlreiche Antidepressiva ist die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung bis anhin nicht ausreichend geklärt. Der Wert einer Plasmakonzentrationsbestimmung ist dann geringer.

Die ungewöhnlichen Dosis-Wirkungs-Beziehungen können auf ungewöhnlichen Dosis-Konzentrations-Beziehungen

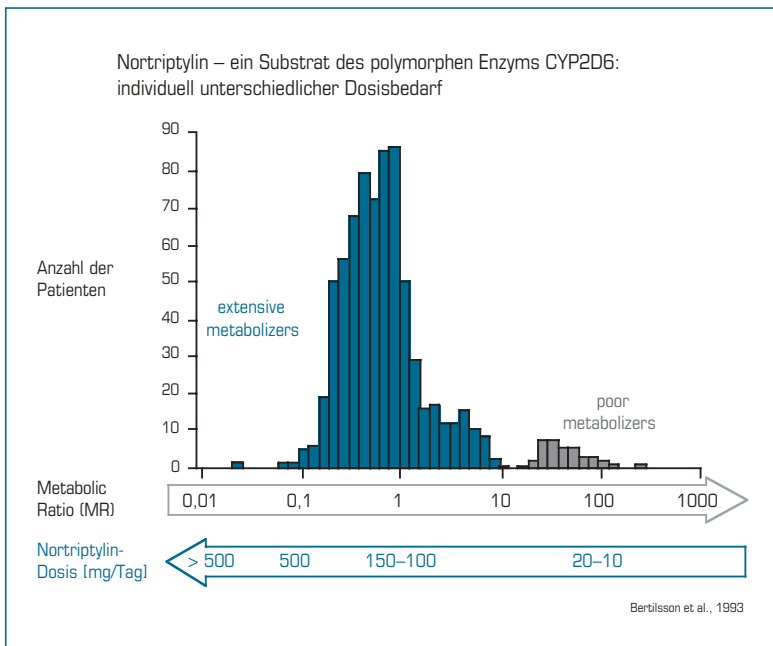


Abbildung 4: Verteilung von Patienten nach der metabolischen Ratio (MR) eines CYP2D6-Modellsubstrats (Debrisoquin) bei der Therapie mit Nortriptylin. Um eine therapeutische Plasmakonzentration zu erzielen, sind Nortriptylin-Tagesdosen zwischen 10 mg (rechts) und 500 mg (links) erforderlich.

beruhen. Für Nortriptylin hat die schwedische Arbeitsgruppe um Leif Bertilsson gezeigt, dass interindividuelle 50-fach unterschiedliche Nortriptylin-Tagesdosen (zwischen 10 und 500 mg/Tag) für das Erreichen einer therapeutischen Nortriptylin-Plasmakonzentration erforderlich sind und diese Unterschiede auf der unterschiedlichen Aktivität des polymorphen arzneimittelabbauenden Enzyms CYP2D6 beruhen (Abbildung 4). Hier ist die Clearance der entscheidende Faktor, der die Dosis-Konzentrations-Beziehung bestimmt: Personen mit niedriger CYP2D6-Aktivität («poor metabolizers», rechts auf der waagrechten Achse) haben eine niedrige Clearance und erreichen bereits mit niedriger Dosis eine hohe Plasmakonzentration.

Interaktionen

Allgemein können pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen unterschieden werden. Während pharmakodynamische Interaktionen unmittelbar die Wirkung betreffen, wirken sich pharmakokinetische Interaktionen auf die Dosis-Konzentrations-Beziehung (Abbildung 3) der betroffenen Substanz (z.B. über Enzymhemmung auf ihre metabolische Elimination) und damit indirekt auf die Wirkung aus.

Der vierte Fallstrick: Mit ungewöhnlichen Dosis-Wirkungs-Beziehungen muss gerechnet werden. Deswegen ist eine allmähliche Eindosierung und Dosistitration in der Regel ratsam.

Unter bestimmten Voraussetzungen kann das Therapeutische Drug Monitoring bei der individuellen Optimierung der Dosis behilflich sein.

Bei *pharmakokinetischen Interaktionen* können Antidepressiva als «Täter» oder als «Opfer» auftreten. Als «Täter» fungieren zum Beispiel irreversible MAO-I wie Tranylcypromin, indem der Abbau von mit der Nahrung aufgenommenem Tyramin gehemmt und dadurch dessen Wirkung als indirektes Sympathomimetikum verstärkt wird und zu Blutdruckkrisen führen kann. Deswegen sind mit einer Tranylcypromintherapie bestimmte Diätvorschriften verbunden.

Ein anderes Beispiel für Antidepressiva als «Täter» bei Interaktionen sind manche SSRI (Fluoxetin und Paroxetin), die das Enzym CYP2D6 hemmen und Substrate von CYP2D6 (wie Metoprolol oder einige NSMRI) am Abbau hindern; bei letzteren Mitteln kann dadurch eine Dosisreduktion erforderlich werden. Bei der Verschreibung von SSRI ist allgemein auf etwaige Interaktionsmöglichkeiten mit Begleitmedikamenten zu achten (s. jeweilige Fachinformation). Von trizyklischen Antidepressiva gehen insgesamt weniger pharmakokinetische Interaktionen aus als von SSRI.

Der fünfte Fallstrick: Die pflanzliche Herkunft eines Arzneimittels lässt nicht darauf schließen, dass Probleme (z.B. Interaktionen) fehlen.

Johanniskrautextrakt ist rezeptfrei erhältlich, seine Verwendung dem Arzt daher oft unbekannt. Johanniskrautextrakt ist ein potenter Induktor arzneimittelmetabolisierender Enzyme (CYP3A4). Daraus kann eine Wirkungsminderung zahlreicher Arzneimittel resultieren, zum Beispiel von Antikoagulanzen, Kontrazeptiva, Immunsuppressiva. Auch Digoxin ist betroffen, wahrscheinlich infolge Induktion des fremdstofftransportierenden Proteins P-Glycoprotein durch Inhaltsstoffe des Johanniskrautextrakts.

Pharmakodynamische Interaktionen: Dass die sedierende Wirkung entsprechender Antidepressiva durch andere sedierend wirkende Mittel (z.B. Benzodiazepine) oder Alkohol verstärkt werden kann, ist allgemein bekannt, sollte aber expliziter Aufklärungsinhalt sein. Die Kombination von MAO-I und SSRI oder Clomipramin ist wegen des Risikos eines Serotoninsyndroms (s. oben)

kontraindiziert, und beim Umsetzen sind Sicherheitsabstände einzuhalten (Fachinformation). Auch andere Stoffe, die das Serotoninsystem beeinflussen, zum Beispiel die als Migränemittel verwendeten sogenannten Triptane (z.B. Sumatriptan), Johanniskrautextrakt, Serotoninpräkursoren (Tryptophan, Oxitriptan), Sibutramin oder Carbamazepin, sollen deswegen nicht mit SSRI, Venlafaxin oder MAO-I kombiniert werden.

Die Kenntnisse zum therapeutischen Einsatz von Antidepressivakombinationen, vor allem zu Sicherheitsfragen, sind bis heute unbefriedigend.

Der sechste Fallstrick: Antidepressiva sind nicht beliebig miteinander kombinierbar. Ausserdem können sie bei Interaktionen, auch mit anderen Arzneistoffen, als «Täter» oder «Opfer» fungieren.

Ein weiteres Problem: selektive Publikation

Evidenzbasierte Medizin ist insoweit wertvoll, wie die Evidenzbasis vollständig und frei von Verzerrungen ist. Auf eine wichtige Problematik macht eine jüngst publizierte Arbeit im «New England Journal of Medicine» aufmerksam. Von 74 bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA registrierten Antidepressivastudien wurden 51 Prozent aus unbekanntem Gründen nicht publiziert. Nach der publizierten Literatur ergaben 94 Prozent der Studien ein positives Ergebnis, dagegen nach FDA-Analyse 51 Prozent (10).

Der siebente Fallstrick:

Es besteht kein Verlass darauf, dass alle Studien publiziert sind und die Evidenzbasis frei von Verzerrungen durch Publikations-Bias ist.

Schlussfolgerung und Ausblick

Angesichts der zahlreichen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften, die einem Arzneimittel zukommen, und der damit verbundenen Fallstricke – einige wurden hier besprochen –, erscheint es sinnvoll, als Therapeut eine persönliche Auswahl aus der grossen Zahl verfügbarer Arzneimittel zu treffen und das eigene Arsenal auf wenige gut vertraute Wirkstoffe zu beschränken.

Eine Therapie, die die individuellen Unterschiede im therapeutischen Ansprechen sowie im Risiko für unerwünschte Wirkungen berücksichtigt, ist die Vision für die Zukunft. Bis anhin ist sie nur für vereinzelte Fragestellungen möglich. Erkenntnisse der Forschung auf dem

sich rasch entwickelnden Gebiet der Pharmakogenetik sollen den Weg zu einer individuell massgeschneiderten Therapie bereiten. ■



Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Mörike
Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Abteilung Klinische Pharmakologie
Otfried-Müller-Strasse 45
D-72076 Tübingen

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Depression. 2. Aufl.; Arzneiverordnung in der Praxis 33 Sonderheft 1 (Juli 2006). www.akdae.de.
2. Benkert O, Hippus H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 6. Aufl.; Heidelberg: Springer-Verlag (2007).
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 21. Aufl.; Köln: Deutscher Ärzte-Verlag (2006). Kapitel 14: Depressionen.
4. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss H-J, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 37, 243–265 (2004).
5. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 163, 2716–2724 (2003).
6. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM: Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Austral* 187, 361–365 (2007).
7. Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 352 (11), 1112–1120 (2005).
8. www.fda.gov/cder/drug/advisory/SSRI_SS200607.htm
9. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA: Side effects of antidepressants. An overview. *Cleveland Clin J Med* 73, 351–361 (2006).
10. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy.