

SARI: Multifunktionales Antidepressivum

Eigenes Profil in der Monotherapie

ISTANBUL – Bei der Wahl eines Antidepressivums für den individuellen Patienten sind die Charakteristika der Medikamente, aber auch Patientenfaktoren entscheidend. Professor Dr. Siegfried Kasper, Universität Wien, beleuchtete anlässlich des 22. Kongresses des European College of Neuropsychopharmacology die Besonderheiten des Serotonin-Antagonisten und Wiederaufnahmehemmers (SARI) Trazodon, die seinen Platz innerhalb der Antidepressiva gut definieren.



O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper, Wien

Wirkung, die heute häufig ausgenutzt wird, wenn bei Depression ein Hypnotikum benötigt wird.

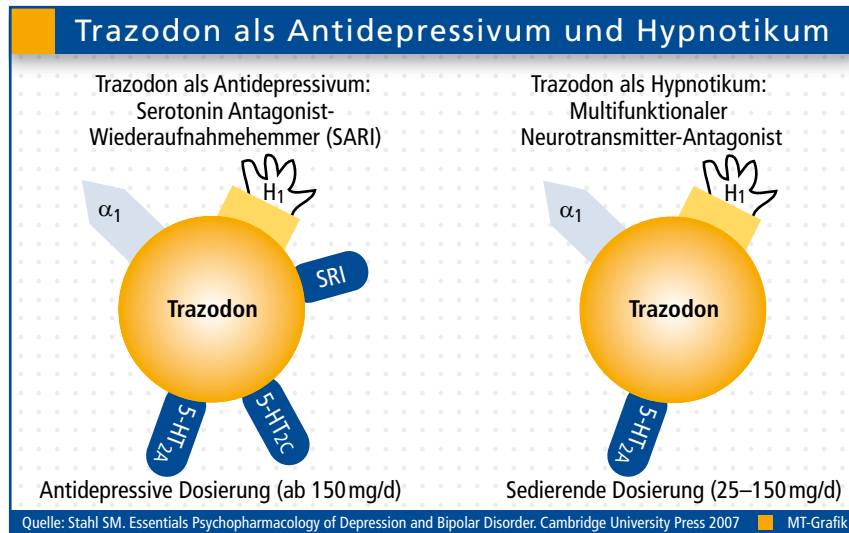
Die antidepressive Wirkung tritt ein, wenn bei höheren Dosen ab 150 mg auch der Serotonintransport gehemmt wird. Die sedierende Wirkung nimmt unter der höheren Dosis nicht weiter zu, denn die dafür relevanten Rezeptoren sind aufgrund der hohen Bindungskapazität für diese Rezeptoren bereits besetzt. Die Bindungskapazität von Trazodon für die 5-HT_{2A}-Rezeptoren ist 10-fach höher als für den Serotonintransporter. Durch diese Affinitätsunterschiede wird Trazodon zum „multifunktionalen“ Medikament.

Charakteristisches Wirkprofil

Die duale Wirkung des Trazodons bedeutet im klinischen Effektprofil einen deutlichen Unterschied zu den SSRI. Die SSRI vermindern den REM-Schlaf, verzögern das Einschlafen, senken die Schlaffeffektivität, und der Patient erwacht häufiger. Trazodon verkürzt das Schlafstadium I, steigert jedoch die tieferen

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), trizyklische Antidepressiva und der SARI Trazodon blockieren die Serotonin-Wiederaufnahme und verstärken damit den Serotonin-Signalweg. Das ist die Basis ihrer jeweiligen antidepressiven Wirkung. Die Trizyklika blockieren darüber hinaus 5-HT_{2A}. Trazodon (Trittico®) wirkt dual als direkter 5-HT_{2A/2C}-Antagonist und indirekter 5-HT_{1A}-Agonist.

Die klinischen Wirkungen von Trazodon hängen jedoch klar von der Dosis ab (Grafik 1). Bei niedrigeren Dosierungen werden die 5-HT_{2A}-Rezeptoren und auch H₁-Histaminrezeptoren und Alpha₁-adrenerge Rezeptoren blockiert. Das mündet klinisch in eine sedierende



Grafik 1: Je nach Dosierung unterscheidet sich die klinische Wirkung von sedierend bis antidepressiv.

Schlafphasen III und IV, normalisiert die REM-Latenz, und verursacht weniger Wachphasen.

Angst und Agitation beachten!

Die Auswirkungen der Antidepressiva auf den Schlaf sind für die Therapiewahl wichtig, denn Schlafstörungen sind bei Depressionen sehr häufig, sie treten bei 40 bis 80% der Betroffenen auf. Sie nicht zu beherrschen kann eine Remission verhindern. Eine weitere häufige Komorbidität bei Depression sind verschiedene Formen von Angststörungen, die bei 60 bis 90% beobachtet werden.

Unter SSRI können Agitation und Angst auftreten. „In so einem Fall ist es schwierig abzugrenzen, ob diese

Beschwerden Residuen der Depression oder Nebenwirkungen der Therapie sind“, so Prof. Kasper. Trazodon vermindert Angst und Agitation der depressiven Patienten. Das ist auch deshalb relevant, weil höhere Ängstlichkeitswerte die Prognose verschlechtern.

Wirksamkeit mit SSRI vergleichbar

Eine Metaanalyse verglich Wirkung und Verträglichkeit von SARI

mit derjenigen von SSRI.¹ Eingeschlossen wurden vier Vergleichsstudien mit Trazodon-Monotherapie (n=383). Die Metaanalyse zeigte, dass Trazodon gleich antidepressiv wirksam und verträglich ist wie die Therapie mit Paroxetin, Sertralin und Fluoxetin. Hinsichtlich Schlafstörungen zeigte sich Trazodon signifikant stärker wirksam als Paroxetin, Sertralin und Fluoxetin.

Prof. Kasper berichtete darüber hinaus, dass jüngste Studien diese Beobachtungen der guten klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit mit der vollen antidepressiven Dosis (bis zu 450 mg/Tag) bestätigt haben.

Für den Therapieerfolg ist eine gute antidepressive Wirkung zentral, ebenso eine gute Compliance. Beides wird durch eine Verbesserung der Schlafqualität und einen günstigen Einfluss auf Angst und Agitiertheit gefördert. Durch eine ausreichend hoch dosierte Monotherapie mit Trazodon können diese Ziele erreicht werden.

Referenzen:

¹ Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazadone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. Eur Psychiatry 2007; 22: 444-447

² Munizza C et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. Curr Med Res Opin 2006; 22: 1703-1713

Wahl des Antidepressivums

Individuelle Aspekte berücksichtigen

TURIN – Jede Depression ist ein individuelles Problem. Um massgeschneidert behandeln zu können, sollten die Unterschiede der einzelnen Antidepressiva bekannt sein. Dr. Carmine Munizza, Turin, zeigte in einer doppelblind randomisierten Multicenterstudie,² dass Trazodon (Trittico®) und Sertralin vergleichbar antidepressiv wirken, bei gut selektionierten Patienten jedoch Vorteile für Trazodon nachzuweisen sind.

Die Arbeit verglich während sechs Wochen Trazodon mit verzögerter Freisetzung und Sertralin bei 122 Patienten mit Depression (HAM-D 18 bis 24 Punkte bei Einschluss). Die Trazodon-Dosis betrug 150 bis 450 mg/Tag, die Sertralin-Dosis 50 bis 100 mg/Tag. Im Durchschnitt erhielten die Patienten 297 mg Trazodon

oder 59 mg Sertralin, jeweils pro Tag.

Für den Wirksamkeitsnachweis wurden etablierte Depressions-Skalen herangezogen, wie die Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Montgomery Asberg Depression Rating Scale und die Hamilton Anxiety Rating Scale. Die Rate der Patienten mit Therapieansprechen und mit Remission wurde ermittelt und die Dauer bis zum Ansprechen erfasst.

109 Patienten beendeten die Studie (Trazodon 57, Sertralin 52). Wegen Nebenwirkungen beendeten zwei Patienten in der Trazodon-Gruppe und sechs Patienten in der Sertralin-Gruppe die Studie vorzeitig, fünf weitere schieden aus (Widerruf der Einwilligung, mangelnde Wirksamkeit).

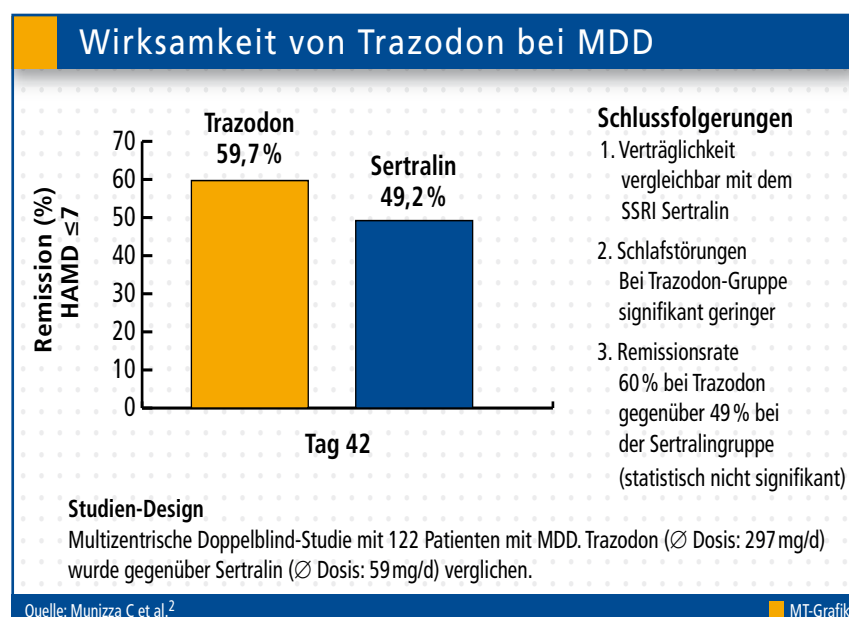
In der Intent to treat (ITT)-Gruppe wurden >70% der Patienten unter Trazodon und >60% unter Sertralin als Responder beurteilt (p=n.s.). Signifikant unterschied sich dagegen

die Rate der Responder in der Per-Protokoll-(PP-) Gruppe: Unter Trazodon sprachen 80%, unter Sertralin 62% auf die Behandlung an (p<0,05). Die beiden Behandlungen sprachen

vergleichbar rasch an (innerhalb einer Woche). In Remission befanden sich zu Studienende 60% unter Trazodon und 49% unter Sertralin (n.s., Grafik 2). Sowohl in der ITT- als auch in

der PP-Gruppe ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Trazodon bei Schlafstörungen, und in der PP-Gruppe auch für den HAM-D (jeweils p<0,05). Die Anxiolyse trat unter Trazodon rascher ein, was zum Teil auf seine sedativen Effekte zurückgeführt werden mag, die in der ersten Woche am stärksten ausgeprägt sind. Nebenwirkungen waren vergleichbar häufig, 42% unter Trazodon (v.a. Nervensystem) bzw. 43% unter Sertralin (v.a. Gastrointestinaltrakt).

„Wie die statistisch signifikanten Befunde in der PP-Gruppe belegen, zeigt Trazodon Vorteile gegenüber Sertralin, wenn es bei gut gewählten Patienten eingesetzt wird, vor allem im Hinblick auf die Responderate und den mittleren HAM-D“, betonen die Autoren in der Diskussion der Studie.



Grafik 2: Beispiel einer Trazodon-Vergleichsstudie (Munizza C et al.²)

1 471 PubMed-Artikel zu Trazodon

Professor Dr. Mauro Mauri, Universität Pisa, skizzierte die Evidenz zu Trazodon, das 1982 die FDA-Zulassung erhielt. Inzwischen sind dazu 1 471 Artikel in PubMed erschienen – jede Woche eine wissenschaftliche Publikation. Seine antidepressive Wirkstärke ist vergleichbar mit derjenigen von Trizyklika und SSRI. Trazodon lässt Dopamin-Signalwege und die Noradrenalin-Wiederaufnahme unbeeinflusst. Es wirkt anxiolytisch und sedierend, ohne anticholinerge Wirkungen und bei vergleichbar geringer sexueller Dysfunktion. Das Risiko für einen Priapismus bezifferte Prof. Mauri mit 1 : 35 000. Wichtig für die antidepressive Wirkung ist die ausreichend hohe Dosis von ca. 300 mg/Tag.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel
 Information: Vifor SA
 Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
 Redaktion: Dr. Ulrike Novotny, Winfried Powollik
 Layout: Patrik Brunner
 Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

Z: Trazodon HCl 50/100 mg. I: Depressionen mit oder ohne Angst- und Schlafstörungen. D: Dosis progressiv erhöhen, z.B.: Initialdosis: 50 mg tgl. vor dem Schlafengehen und aufzutreten 50 mg alle 3 T. Nach Bedarf bis 300 mg tgl. (bei hospitalisierten Patienten bis 600 mg tgl.). K1: Überempfindlichkeit gegenüber Trazodon oder Hilfsstoffe, Kinder und Jugendliche <18 Jahre. VM: eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktionen, kardiale Probleme, Überempfindlichkeit gegenüber NSAR (nur bei 50 mg Tbl.), brüskes Erhöhen/Reduzieren bei epileptischen Patienten vermeiden. UW: Schläfrigkeit (meist vorübergehend), Benommenheit, orthostatische Hypotonie, Kopfschmerzen, Bradykardie mit kompensatorischer Tachykardie, gastrointestinale Störung, Überempfindlichkeitsreaktionen, Verwirrung; selten: Blutbildveränderungen, Herzrhythymien, Priapismus, Leberschäden (in solchen Fällen die Behandlung sofort abbrechen). IA: Antihypertonika, Alkohol und ZNS-hemmende Substanzen, MAO-Hemmer. SS: keine systematischen Untersuchungen vorhanden, Anwendung nur nach Abwägen des Nutzen/Risiko-Verhältnisses. HF: 30* und 100* Tabletten 50 mg und 100 mg. *Kassenzulässig. Liste B. Detaillierte Informationen: Arzneimittelkompendium der Schweiz oder www.documed.ch. Vifor SA • CH - 1752 Villars-sur-Glâne.