

## Trazodon, ein SARI\*-Antidepressivum

# Zwei Mechanismen – drei Effekte

**Das seit langem bewährte Antidepressivum Trazodon (Trittico®) bietet weitaus mehr, als ‚nur‘ eine durch zwei Mechanismen verstärkte serotonerge Wirkung. Zusätzlich beeinflusst der Wirkstoff den Noradrenalin- und Dopamin-Stoffwechsel, was sich positiv auf Angst und Agitation auswirkt. Und: Trazodon ist besonders bei Schlafstörungen wirksam.**

„Wir alle wissen, wie es in der Therapie der Depression aussieht: Man behandelt den Patienten, bis sich seine Symptome verbessern. Wenn das nicht eintritt, steigert man die Dosis – oder man steigt auf einen anderen Mechanismus um. Doch praktischerweise kann man auch auf zwei Mechanismen in einem Medikament zurückgreifen“, leitet Professor Dr. Stephen Stahl von der University of California in San Diego das SARI-Gespräch der Firmen Angelini und CSC Pharmaceuticals im Rahmen der 9. Jahrestagung des European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) in Paris ein. „Direkter Serotonin-Antagonismus an 5-HT-2A-Rezeptoren und indirekte Aktivierung der HT-1A-Rezeptoren – gibt es dafür eine klinische oder präklinische Basis?“

### „Elegante“ Wirkung

Ja, meint Professor Dr. Francesc Artigas vom Institut für Biomedizinische Untersuchungen an der Universität Barcelona. Der spanische Experte: „Bezüglich 5-HT-2A-Rezeptoren haben wir letztes Jahr eine Studie<sup>1</sup> veröffentlicht, in der wir ein SSRI – Fluoxetin – mit einem 5-HT-2A-Rezeptor-Antagonisten in einem Tiermodell eingesetzt haben, das Effekte der Depression misst. Und wir haben diesen synergistischen Mechanismus tatsächlich nachweisen können: Bei derselben Dosis Fluoxetin führt die zusätzliche Gabe des 5-HT-2A-Rezeptor-Antagonisten zu einer

verbesserten antidepressiven Wirkung des SSRI.“

Dies sei allerdings nicht durch die vermehrte Verfügbarkeit von Serotonin zu erklären: „Bei klinisch wirksamen Dosen gibt es einen ‚Ceiling‘-Effekt, man kann nicht noch mehr blockieren“, erklärt der



Professor Dr. Stephen Stahl

Experte. Die Lösung ist komplizierter – „man könnte auch sagen, eleganter“: Die Kombinationstherapie verändert die Balance zwischen exzitatorischen 5-HT-1A- und inhibitorischen 5-HT-2A-Rezeptoren im post-synaptischen Bereich des präfrontalen Cortex. Von dort gibt es vielfältige Verbindungen, auch in das limbische System. „Beispielsweise zeigt die Amygdala bei manchen Patienten während einer Depression eine verstärkte Aktivität, was Angstzustände und Agitation hervorrufen kann. Durch die Kombinationstherapie können wir in diesen Fällen die verstärkte exzitatorische Antwort blockieren“, so Prof. Artigas.

### Verstärkter Dopamin- und Noradrenalin Output

An den Neuronen sind die serotonergen, dopaminergen und noradrenergen Systeme miteinander

### Trazodon

Normalerweise bewirkt die Aktivierung von Serotonin-2A-Rezeptoren, dass an den Serotonin-1A-Rezeptoren die Auswirkungen der Rezeptoraktivierung abgeschwächt werden. Durch Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme stellen SSRI vermehrt Serotonin zur Verfügung. Weil SSRI Serotonin-2A- und 1A-Rezeptoren gleichermaßen stimulieren, resultiert infolge des normalen Abschwächungseffektes insgesamt eine reduzierte antidepressive Wirkung, die durch aktivierte 1A-Rezeptoren vermittelt wird. Der SARI Trazodon verhindert die Wirkungsreduktion, weil er abschwächende Serotonin-2A-Rezeptoren blockiert. Die Effekte aktivierter 1A-Rezeptoren werden also indirekt verstärkt, die serotonerge Neurotransmission wird gesteigert.

der verkoppelt, berichtet Prof. Stahl. „Trazodon verstärkt daher auch den Dopamin- und Noradrenalin-Output. Manche Patienten sind SSRI-bedingt apathisch, sie beklagen ein ‚langsameres Denken‘ und zeigen nur geringes oder überhaupt kein sexuelles Interesse mehr. Das sind genau die Patienten, die vermehrtes Dopamin und Noradrenalin benötigen.“ Allerdings: Die Dosis ist entscheidend.

### Synergismus: nur bei genügend hoher Dosis

Prof. Stahl: „Zur Rekapitulation: Wenn man auf dem 2A-Rezeptor der postsynaptischen Membran – in verschiedenen Bereichen des Gehirns – tanzen will, also wenn man diesen Rezeptor blockieren will, dann braucht man etwa 50 bis 150 mg Trazodon. Aber erst zwischen 150 und 450 mg rekrutiert man den zweiten Mechanismus. Und warum ist das wichtig? Betrachten wir es von

der anderen Seite. Wenn man einen SSRI gibt, dann geht er an alle Rezeptoren, und sobald er den Serotonin-1A-Rezeptor erreicht, ändert er dessen Output. Sobald der SSRI den 2A-Rezeptor erreicht, wird das die andere Aktion antagonisieren. Diesen Rezeptor sollte man daher nicht stimulieren, ja sogar blockieren. Das heisst: Mehr Synergie erreicht man nur, wenn man gleichzeitig 2A blockiert und 1A stimuliert.“ Das lässt sich durch einen SSRI plus Trazodon (Trittico®), oder Trazodon plus einem Atypischen Antidepressivum erreichen, oder schlicht und einfach nur durch Trazodon, das beide Mechanismen durchführen kann.

### Speziell bei Schlafstörungen

Und wie sieht es mit der befürchteten sedierenden Wirkung von Trazodon aus? Dazu Professor Dr. Siegfried Kasper, Vorstand der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie an der Medizinischen Universität Wien. Die Argumentation: „Wenn man bei 75 mg bereits eine leichte Sedierung des Patienten erkennt, dann wird er bei 300 mg wahrscheinlich den ganzen Tag lang schlafen“, ist nicht richtig, denn pharmakologisch blockiert man mit 300 mg nicht mehr als mit 75 mg – die Nebenwirkung wird also nicht verstärkt.



Professor Dr. Siegfried Kasper

Für Patienten mit Schlafstörung könnte eine Behandlung mit Trazodon daher sogar von Vorteil sein, wie

Prof. Kasper in einer Studie (s. Abb.) nachweisen konnte, die die Effektivität und Nebenwirkungen von Trazodon und Paroxetin an 108 Patienten verglichen hat<sup>2</sup>. Ergebnis: Trazodon und Paroxetin waren gleich effektiv in der Verminderung der depressiven Symptome, gemessen am Hamilton Score (HAM-D) und am Montgomery Score (MADRS). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Anteil der Responder oder Patienten in Remission; Schlafstörungen waren in der Trazodon-Gruppe signifikant seltener zu beobachten. Und: „Trazodon wies weniger Nebenwirkungen auf, da es nicht an die 5-HT-3-Rezeptoren bindet“, erklärt Prof. Kasper.

### Mehr Energie, weniger Traurigkeit

Schlaf dürfe prinzipiell keinesfalls unterschätzt werden, warnt Prof. Stahl: „Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine Kombination von Fluoxetin mit einer Schlaf-tablette nicht nur die Remissionsraten verbessert, sondern auch die generelle Energie und die Traurigkeit der Patienten. Ich bezeichne Schlaf grundsätzlich als ein psychiatrisches Lebenszeichen – Patienten gut schlafen zu lassen ist ein Schlüssel zum Behandlungserfolg.“ Zusammenfassend lasse sich daher sagen: Zusätzlich zu seiner SSRI-bedingten antidepressiven Wirkung nimmt Trazodon den Patienten die Agitation und die Angst und fördert den Schlaf.

**Quelle:** „How much treatment does depression need? SARI starlights“, Gespräch der Firmen Angelini und CSC Pharmaceuticals, im Rahmen des ECNP Paris, 16.–20. September 2006, Paris.

**Referenzen:**  
<sup>1</sup> Marek GJ, Martin-Ruiz R, Abo A, Artigas F. The selective 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist M100907 enhances antidepressant-like behavioral effects of the SSRI fluoxetine. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Dec;30(12):2205–2215.  
<sup>2</sup> Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P (2005): „A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder.“ *Current Medical Research and Opinion* 21: 1139–1146 (IP: 2.928)  
 \* Serotonin-Antagonist und Reuptake Inhibition

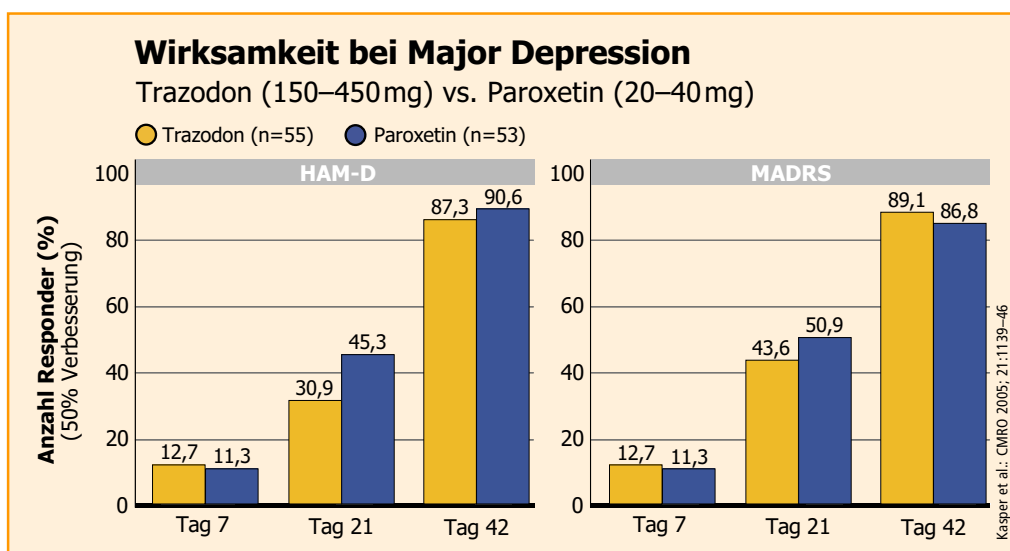


Abbildung 1

nach Referenz 2

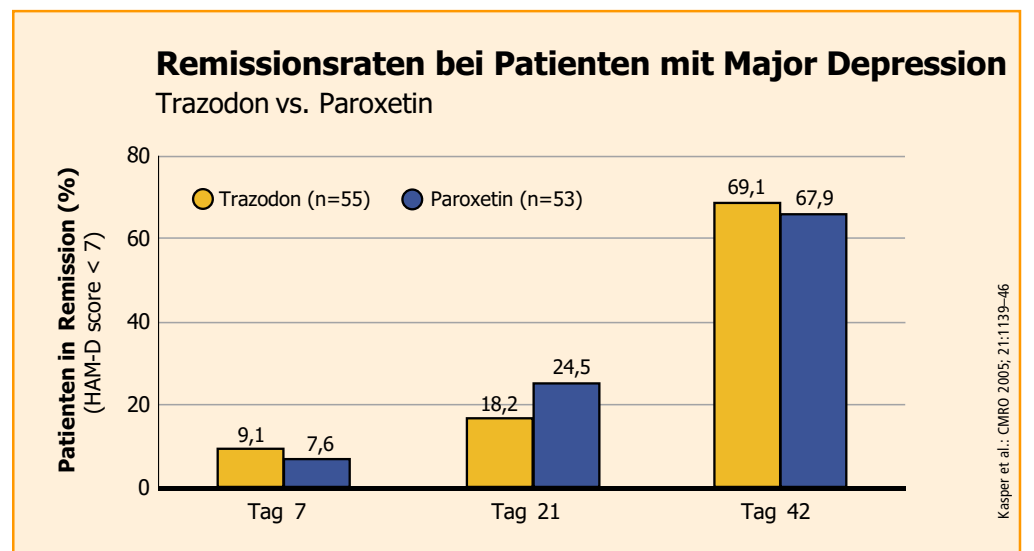


Abbildung 2

nach Referenz 2

**Eigenschaften/Wirkungen:** Trittico® (Trazodon) ist ein Triazolopyridin-Derivat zur Behandlung depressiver Störungen, einschliesslich Depressionen mit begleitenden Angst- und Schlafstörungen, mit raschem Wirkungseintritt (nach ca. 1 Woche). Trittico® ist ein Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer sowie ein Antagonist der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren, deren Aktivierung allgemein mit Schlaflosigkeit, Angst, psychomotorische Unruhe sowie mit Störungen der Sexualfunktion in Verbindung gebracht wird. **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten:** Depressionen mit oder ohne Angststörung. **Dosierung/Anwendung:** Die Behandlung sollte mit einer abendlichen Verabreichung sowie einer progressiven Erhöhung der Tagesdosis beginnen. Die Tabletten sind auf vollen Magen und während Behandlungszyklen von mindestens 1 Monat einzunehmen. Übliche Dosierung (Erwachsene): Initialdosis: 50 mg tgl., Einzelgabe abends vor dem Schlafengehen. Folgende Wochen: Nach Bedarf. Die Dosis kann bis auf 300 mg tgl. in einer oder mehreren Gaben erhöht werden. Die höchste Dosis ist jeweils abends vor dem Schlafengehen einzunehmen. **Anwendungseinschränkungen:** Darf nur bei Erwachsenen eingesetzt werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist Trittico® vorsichtig zu dosieren. Obwohl Trittico® die typischen Wirkungen der trizyklischen Antidepressiva auf die Herzfunktionen nicht ausübt, kann es durch seine adrenolytische Aktivität Bradykardie und Hypotonie, insbesondere orthostatische Hypotonie, eventuell mit kompensatorischer Tachykardie, verursachen. Bei gleichzeitiger Gabe eines Antihypertensivums kann eine Dosisreduktion des Antihypertensivums erforderlich sein. Bei epileptischen Patienten ist bei der Gabe von Trittico® besondere Vorsicht geboten und ein brüskes Erhöhen oder Reduzieren der Dosis zu vermeiden. **Unerwünschte Wirkungen:** Trittico® ist ein sedierendes Antidepressivum und kann während der ersten Behandlungstage zu Schläfrigkeit führen; diese verschwindet jedoch im Allgemeinen im Verlaufe der Behandlung. **Interaktionen:** Da unter Trittico®-Therapie eine vorübergehende Blutdrucksenkung auftreten kann, ist bei gleichzeitiger Gabe von blutdrucksenkenden Mitteln eine Wirkungsverstärkung möglich. Die Trittico®-Therapie kann die Reaktion auf Alkohol, Barbiturate sowie auf andere ZNS-hemmende Substanzen verstärken. Gelegentlich wurde über Interaktionen mit MAO-Hemmern berichtet. **Darreichungsformen:** 30\* und 100\* Tabletten 50 mg, 30\* und 100\* Tabletten 100 mg. \* Kassenzulässig. Liste B. ACRAF, Route de Moncor 10, 1752 Villars-sur-Glâne. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz.

**Idee und Konzeption:** INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel  
 Information: Vifor SA  
 Redaktion: Dr. Lydia Unger, Winfried Powollik  
 Layout: Olivier Kilchherr  
 Produktion: Patrik Brunner  
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.