

Erstes SARI-Antidepressivum

Zwei Wirkmechanismen in raffiniertem Zusammenspiel

PARIS – Wenn Rezeptorantagonismus und Wiederaufnahmehemmung geschickt zusammenspielen, resultiert ein gut wirksames Antidepressivum. Trazodon hat sich schon seit langem in der Depressionsbehandlung bewährt. Jetzt gelang es, den genauen pharmakologischen Wirkmechanismus von Trazodon zu verstehen. Über die raffinierte Doppelrolle dieses besonderen Antidepressivums sprach Professor Dr. Stephen Stahl, University of California, San Diego, USA, im Rahmen des 24. CINP-Kongresses an einem elektronisch-interaktiven Symposium, das von der Firma Angelini ACRAF unterstützt wurde.

Das Antidepressivum Trazodon (Trittico®), das seit mehr als drei Jahrzehnten erfolgreich verwendet wird, gehört nicht zu den Trizyklika. Chemisch handelt es sich um ein Phenylpiperazin-Triazolopyridin. Der besondere pharmakologische Wirkmechanismus macht Trazodon zum ersten Vertreter der SARI-Antidepressivagruppe (Serotonin (2A) Antagonist/Reuptake Inhibitor). Der SARI Trazodon wirkt hauptsächlich als Antagonist von postsynaptischen Serotonin-2A-Rezeptoren



Professor Dr. Stephen Stahl

und etwas weniger stark als Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Im Unterschied zu trizyklischen Antidepressiva weist der SARI Trazodon keine anticholinerge Eigenschaften auf, so dass entsprechende Nebenwirkungen wie

Mundtrockenheit oder Obstipation fehlen. Trazodon blockiert Histamin-1-Rezeptoren nur sehr geringfügig und bewirkt deshalb, anders als Trizyklika, keine Gewichtszunahme. Weil Trazodon Ionenkanäle nicht blockiert, besteht keine Gefahr von kardialen Nebenwirkungen, wie sie bei Trizyklika vorkommen (z.B. QTc-Verlängerung, Arrhythmien).

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's vermehrt Serotonin zur Stimulierung aller Serotoninrezeptoren zur Verfügung. Weil SSRI's Serotonin-2A- und 1A-Rezeptoren gleichermaßen stimulieren, resultiert infolge des normalen Abschwächungseffektes insgesamt eine reduzierte antidepressive Wirkung, die durch aktivierte 1A-Rezeptoren vermit-

telt wird. Trazodon verhindert die Wirkungsreduktion, weil der SARI abschwächende Serotonin-2A-Rezeptoren blockiert. Die Effekte aktivierter 1A-Rezeptoren werden also indirekt verstärkt, die serotonerge Neurotransmission wird gesteigert. Dieser direkte Serotonin-2A-Antagonismus mit indirektem Serotonin-1A-Agonismus ist ein eindrückliches Beispiel von intramolekularer Polypharmazie, erläuterte der Referent. Oft bieten zwei antidepressive Wirkmechanismen Vorteile gegenüber einem einzigen Wirkprinzip. SARI's nutzen raffiniert das natürliche Zusammenspiel zweier Wirkmechanismen aus.

Bei Verwendung von SSRI's werden die verschiedenen Serotonin-Rezeptortypen generell stimuliert. SSRI's bessern damit zwar die Depression (Stimulation von Serotonin-1A-Rezeptoren im Raphe-Kern), können aber auch Unruhe und Angst verstärken (Stimulation von 2A- und 2C-Rezep-

toren im limbischen Kortex). Überdies kann die Stimulation von Serotonin-2A-Rezeptoren im Rückenmark sexuelle Dysfunktionen hervorrufen (z. B. Störungen von Orgasmus und Ejakulation). Trazodon hingegen reduziert unerwünschte Wirkungen von Serotonin, die durch 2A-Rezeptorstimulation entstehen, weil die antagonistische Wirkung des SARI an Serotonin-2A-Rezeptoren gegenüber der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung überwiegt. Der SARI Trazodon verursacht deshalb nicht die bei SSRI's vorkommenden Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Angst oder sexuelle Dysfunktion. Bei Depressionen, die von Angst und Schlaflosigkeit begleitet werden, ist Trazodon gut geeignet zur gleichzeitigen Behandlung aller drei Störungen.

Quelle:
Stahl S: Serotonin antagonism and reuptake inhibition: pharmacology and physiology of CNS serotonin house-keeping. XXIV CINP Congress, Paris, June 20-24, 2004 (oral presentation)

Wirksamkeit umfassend dokumentiert

PARIS – Trazodon ist ein sehr gut dokumentiertes Antidepressivum. Seine therapeutische Wirksamkeit wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Darüber sprach Professor Dr. Siegfried Kasper, Universität Wien.

Die Wirksamkeit von Trazodon bei der Depressionsbehandlung wurde nicht nur im Vergleich zu



Professor Dr. Siegfried Kasper

Plazebo, sondern auch im Vergleich zu den meisten derzeit gebräuchlichen Antidepressiva getestet. Verglichen mit Plazebo erwies sich Trazodon stets als wirksamer, verglichen mit anderen Antidepressiva als vergleichbar wirksam. Dies bestätigte sich erneut in einer kürzlich abgeschlossenen randomisier-

ten, doppelblinden Multizenterstudie, welche die Wirksamkeit von Trazodon (Prolonged-Release-Tabletten) im Vergleich zu Paroxetin untersuchte.

55 depressive Patienten wurden während 6 Wochen mit Trazodon behandelt (150 mg täglich während der ersten Woche, ab zweiter Woche 300 mg, bei fehlendem Ansprechen ab 21. Tag bis 450 mg täglich), 53 Patienten erhielten Paroxetin (20 mg täglich, bei fehlendem Ansprechen ab 21. Tag 40 mg täglich). Prof. Kasper berichtete über Vorresultate dieser aktuellen Vergleichsstudie. Bezüglich Ansprechen (Response = mindestens 50 %-ige Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert) ergaben sich zwischen den beiden Antidepressiva keine statistisch signifikanten Unterschiede, weder bei Verwendung der Hamilton-Depressionskala (HAM-D), noch mit der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Beide Antidepressiva erreichten auch gleich gute Remissionsraten (Grafik).

Mehr als 90 % der depressiven Patienten leiden an Insomnie. Weil Trazodon Serotonin-2-Rezeptoren blockiert, verbessert das Antidepressivum die Insomnie und die Schlafarchitektur. Im Vergleich zu Plazebo erhöht Trazodon bei depressiven Patienten die Schlaffeffizienz, verlängert die totale Schlafdauer und reduziert die Anzahl von

Aufwachepisodes.¹ Die rasche Besserung der Schlafstörung fördert eine gute Compliance und begünstigt die Leistungsfähigkeit tagsüber.

Im Unterschied zu anderen serotonergen Antidepressiva beeinflusst Trazodon sexuelle Funktionen nicht negativ. Trazodon wirkt im Penis als Antagonist von alpha-adrenergen Rezeptoren und erzielt dadurch

günstige Effekte bei psychogener erektiler Dysfunktion.²

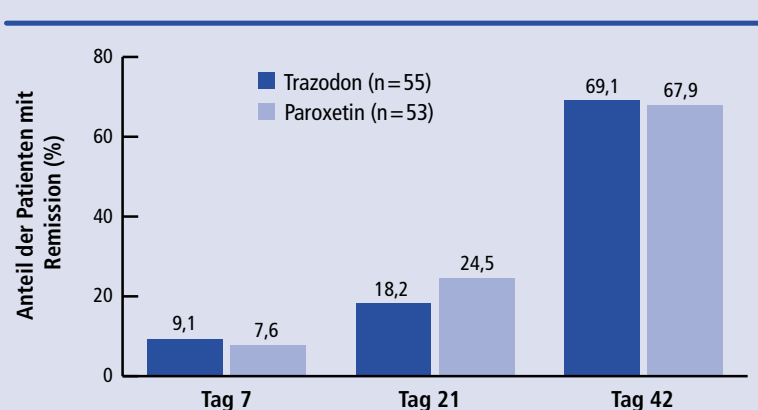
Um eine optimale Wirkung zu erreichen, wird empfohlen, die Behandlung mit einer Trazodondosis abends zu beginnen. Allmählich kann dann Trazodon in steigenden Dosen tagsüber nach den Mahlzeiten hinzugefügt werden. Bei ambulanten Patienten ist eine Dosissteigerung bis 300 mg täglich möglich (in einer oder mehreren Gaben, grösste Dosis abends vor dem Schlafengehen), bei hospitalisierten Patienten bis 600 mg täglich.

Quelle:
Kasper S: Biological consequences and clinical relevances of serotonin antagonism and reuptake inhibition. XXIV CINP Congress, Paris, June 20-24, 2004 (oral presentation)

Referenzen:

- Saletu-Zyhlarz GM et al.: Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002; 26(2): 249-260.
- Fink HA et al.: Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2003; 92(4): 441-446.

Aktuelle Vergleichsstudie von Trazodon versus Paroxetin: Erzielte Remissionsraten*



*Remission = Score unter 7 in der Hamilton-Depressionskala
Vorresultate, präsentiert von Prof. Dr. S. Kasper am CINP-Kongress 2004