

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**DFP/CME: Rationaler Einsatz von
Antidepressiva // Rational use of
antidepressants**

Praschak-Rieder N

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2017; 18 (4), 144-151

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Rationaler Einsatz von Antidepressiva

N. Praschak-Rieder

Kurzfassung: Da die Wirkstärke der in Österreich zugelassenen Antidepressiva vergleichbar ist, sollte die Auswahl eines geeigneten Präparates nach Vorerfahrungen der Patienten, möglichen sonstigen Wirkungen und Nebeneffekten, Kontraindikationen, pharmakokinetischen Aspekten (insbesondere in Bezug auf das Cytochrom-P/450-System der Leber), aber auch nach einigen anderen Gesichtspunkten getroffen werden. Neben der Erörterung historischer und grundsätzlicher Aspekte der Depressionstherapie werden die empfohlenen Dosierungen der gängigen Antidepressiva gemäß der Fachinformation nach Substanzklassen geordnet dargestellt.

Auch soll dieser Artikel einen Überblick über weitere Wirkungen der Antidepressiva geben, die man sich gegebenenfalls zunutze machen kann, oder die man unter Umständen vermeiden möchte. Dazu gehören analgetische Effekte, Sedierung und Gewichtszunahme, Thrombozyten-Aggregationshemmung, Libidominderung und sexuelle Funktionsstörungen, gastrointestinale Wirkungen, wie auch Risiken im Hinblick auf eine mögliche Verlängerung der QTc-Zeit.

In einer Übersicht wird der Cytochrom-P/450-Metabolismus aller gängigen Antidepressiva,

insbesondere CYP 2D6, CYP 2C19 und CYP 3A4 dargestellt. Pharmakokinetische Interaktionen wie auch genetische Grundlagen der „Multi Drug Resistance“ werden diskutiert. Zuletzt wird auch auf spezielle Patientengruppen wie ältere, multimorbide Menschen, Patienten mit Krebserkrankungen, sowie Typ-2-Diabetiker eingegangen. Insbesondere bei letzteren Personengruppen sollten nebenwirkungs- und interaktionsarme Antidepressiva bevorzugt eingesetzt werden.

Schlüsselwörter: Antidepressiva, Übersicht, CYP/450-Interaktionen, Permeability glycoprotein 1, Krebs, Diabetes

Abstract: Rational use of antidepressants.

Since all antidepressants approved in Austria are equally effective, the optimal individual antidepressant therapy should be chosen according to patients' experience and preference, possible other effects and side effects, contraindications, pharmacokinetic aspects (especially with respect to the cytochrome P/450 system), and several other considerations. After discussing historical and basic aspects of depression therapy, infor-

mation on recommended doses of modern antidepressants by substance class is provided.

Also, this article gives an overview of further effects of antidepressants, which can either be advantageous, or disadvantageous. These effects include analgesia, sedation and weight gain, platelet aggregation inhibition, libido reduction and sexual dysfunction, gastrointestinal symptoms, as well as risks related to a possible prolongation of QTc time.

An overview of cytochrome P/450 metabolism of all common antidepressants, with particular regard of CYP 2D6, CYP 2C19 and CYP 3A4, is presented. Pharmacokinetic interactions as well as genetic underpinnings of „multi drug resistance“ are discussed. Finally, the needs of special patient groups such as elderly, multimorbid people, patients with cancer, as well as type 2 diabetics are discussed. Particularly in these patient groups, antidepressants with low interaction potential and low risk for side effects should be preferred. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2017; 18 (4): 144–51.**

Keywords: antidepressants, overview, CYP/450 interactions, permeability glycoproteine 1, cancer, diabetes

Lehrziel: Vermittlung der Grundlagen für den evidenzbasierten und patientenorientierten Einsatz von Antidepressiva (AD). Diskutiert werden die Vorzüge und Einschränkungen der in Österreich zur Behandlung der Depression zugelassenen Substanzen und Substanzgruppen.

■ Einleitung

Die Behandlung der Depression ist im Prinzip ein Jahrtausende altes Problem, obwohl die Konzepte, was Depression eigentlich ist und wodurch sie verursacht wird, im Laufe der Zeit wechselten. Mesopotamische Texte um 2000 v. Chr. sprechen von Besessenheit durch Dämonen und Behandlung durch Priester. Im 5. Jahrhundert v. Chr. formulierte *Hippokrates von Kos* eine „humorale Theorie der Depression“. Gegen diese Melancholie genannte Erkrankung, die er mit einem Überschuss an schwarzer Galle in Verbindung brachte, empfahl er Erbrechen und Aderlass.

In den letzten beiden Jahrhunderten bis 1958 stand man der „Melancholie“ recht hilflos gegenüber und versuchte, sie mit verschiedenen, teils einander widersprechenden Therapien zu behandeln. Sedierenden Therapien mit Barbituraten, Bromiden und Chloralhydrat standen Fiebertherapien mit Malaria-erregern, Insulinkomatherapien und verschiedene Krampfthe-

rapien gegenüber, von denen heute nur mehr die modifizierte Elektrokonvulsionstherapie (EKT) erfolgreich therapeutisch genutzt wird.

Ein Meilenstein der Depressionsbehandlung war die Definition der „Melancholie“ als Reaktion auf einen realen oder imaginierten Verlust durch Sigmund Freud im Jahr 1917 und die Entwicklung der Psychoanalyse und anderer psychotherapeutischer Verfahren. Im Jahr 1958 kamen dann mit dem trizyklischen Antidepressivum (TZA) Imipramin und dem irreversiblen Monoaminoxidase- (MAO-) Hemmer Iproniazid die ersten „Antidepressiva“ (AD) auf den Markt. Zur Behandlung depressiver Störungen stehen heute zahlreiche moderne Antidepressiva (AD) mit unterschiedlichen Wirkprinzipien zur Verfügung.

Die ersten Reaktionen auf die damals neuen Behandlungsmöglichkeiten mit Imipramin und Iproniazid waren durchaus euphorisch. Für Iproniazid wurde immerhin über „Erfolgsraten“ von 73 % bei „endogenen Depressionen“ berichtet [1] und Imipramin galt als so wirksam, dass es lange Zeit als Referenzsubstanz für die Wirksamkeit neuerer AD in Studien herangezogen wurde. Iproniazid musste bald aufgrund schwerer Nebenwirkungen vom Markt genommen werden, während Imipramin noch heute in einigen Ländern (CH, D, nicht aber Ö) in Verwendung ist.

Eingelangt am 17.07.2017, angenommen nach Überarbeitung am 29.09.2017
Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, e-mail: nicole.praschak-rieder@meduniwien.ac.at

In den 1970er- und frühen 1980er-Jahren erweiterten sich die therapeutischen Möglichkeiten um weitere tri- und tetrazyklische AD (Amitriptylin, Clomipramin, Maprotilin u.a.), die durch ihr günstigeres Nebenwirkungsprofil das Imipramin allmählich verdrängten. Eine völlig neue Qualität in die Pharmakotherapie der Depression brachte 1988 der erste Vertreter der selektiven Serotonin-Aufnahmehemmer (SSRI), das Fluoxetin. Wenn auch die antidepressive Wirkung nicht so ausgeprägt ist wie bei Imipramin, löste es doch aufgrund seiner deutlich besseren Verträglichkeit vor allem in den USA einen regelrechten „Hype“ aus. Weitere SSRI (Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram, Paroxetin, Escitalopram) folgten und zählen bis dato zu den meistverschriebenen AD, auch wenn man heute deren Nutzen/Risiko-Verhältnis etwas kritischer betrachtet.

Die pharmakologische Forschung war danach bemüht, die relative Nebenwirkungsarmut der SSRI mit der Wirkstärke der TZA zu kombinieren. Es folgten Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), wie 1998 Milnacipran, später Venlafaxin und Duloxetin, welche, ähnlich wie die TZA, die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin hemmen, aber nicht deren unerwünschte Affinitäten zu verschiedenen anderen Rezeptoren aufweisen [2]. Weitere Antidepressiva mit unterschiedlichen, aber ebenso klar definierten Wirkmechanismen folgten: 1998 der Serotonin-5HT₂-Antagonist und Wiederaufnahmehemmer (SARI) Trazodon, 1999 der Glutamat-Modulator Tianeptin, 2002 das Noradrenalin- und Serotonin-spezifische AD (NaSSA) Mirtazapin, 2007 der Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) Bupropion, 2009 der Melatoninrezeptor-Agonist Agomelatin und zuletzt 2013 der 5HT-Modulator und -Wiederaufnahmehemmer Vortioxetin.

Heute besteht die Aufgabe des behandelnden Arztes darin, unter der Vielzahl an unterschiedlichen AD dasjenige auszuwählen, welches für den jeweiligen Patienten die bestmögliche Linderung seiner Beschwerden bei der geringstmöglichen Belastung mit Nebenwirkungen erwarten lässt.

■ Grundsätzliches zur Therapie mit Antidepressiva

Der häufigste Fehler bei der Therapie mit AD kann mit den Worten „zu kurz und zu wenig“ umrissen werden. Obwohl der Wirkungseintritt von AD üblicherweise mit ein bis zwei Wochen angegeben wird, kann es doch oft mehrere Wochen dauern, bis sie ihre volle Wirkung entfalten können. Genauso wichtig wie der Zeitfaktor ist es aber auch, die pharmakologischen Möglichkeiten, die ein AD bietet, voll zu nutzen. In der

Tabelle 1: Dosisbereiche der gängigen AD gemäß Fachinformation

Substanz	Handelsname	Startdosis (mg)	Therapeutischer Bereich (mg)	Standarddosis (mg)
Trizyklische Antidepressiva				
Amitriptylin	Saroten®	25	75–250	150
Clomiparin	Anafril®	25	75–250	150
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)				
Citalopram	Saroten®, Generika	20	20–40	20
Escitalopram	Cipralex®, Generika	10	10–20	10
Fluoxetin	Fluctine®, Generika	20	20–80	20
Fluvoxamin	Floxyfral®	50	50–300	50
Paroxetin	Seroxat®, Generika	20	20–50	20
Sertralin	Tresleen®, Gladem®, Generika	50	50–200	50
Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)				
Duloxetin	Cymbalta®, Generika	60	60–120	60
Milnacipran	Ixel®	25	100–200	100
Venlafaxin	Efectin®, Generika	75	75–375	150
Andere Antidepressiva				
Agomelatin	Valdoxan®	25	25–50	25
Bupropion	Wellbutrin®	150	150–300	150
Mianserin	Tolvon®	30	30–90	60
Mirtazapin	Remeron®, Generika	30	15–45	30
Moclobemid	Aurorix®	300	300–600	300
Reboxetin	Edronax®	4	8–12	8
Tianeptin	Stablon®	37,5	25–37,5	37,5
Trazodon	Trittico®	50	75–600	200
Vortioxetin	Brintellix®	10	5–20	10
Phytopharmaka				
Johanniskraut	Jarsin® u.a.	Gemäß jeweiliger FI	Gemäß jeweiliger FI	Gemäß jeweiliger FI

Praxis bedeutet das – entsprechende Verträglichkeit vorausgesetzt – eine antidepressive Monotherapie bis zur Höchstdosis anzustreben und erst dann über einen Wechsel oder eine Kombination nachzudenken, wenn mit dieser Maßnahme der gewünschte Erfolg nicht erreicht wird. Einen Überblick über die Dosisbereiche der gängigen AD bietet Tabelle 1.

Es ist auch wichtig zu bedenken, dass viele Therapien von den Patienten vorzeitig abgebrochen werden. Leider sind die ersten Wirkungen, die der Patient wahrnimmt, oft die unerwünschten, welche unter Umständen bereits nach der ersten Einnahme auftreten können. Kommen dann noch Fehlannahmen über die Wirkungsweise, wie „macht abhängig“ oder „verändert die Persönlichkeit“, dazu, wird das verordnete AD rasch abgesetzt, manchmal ohne den Arzt zu informieren. Daher sind ausführliche, vertrauensvolle ärztliche Gespräche über die Wirkungsweise von AD und mögliche Nebenwirkungen des verordneten Präparates vor Beginn der Therapie von entscheidender Bedeutung. Wichtig ist es, den Patienten darüber aufzuklären, bei welchen Nebenwirkungen unbedingt eine Rücksprache mit dem Arzt erforderlich ist (z. B. Miktionsbeschwerden oder Blutdruckkrisen) und bei welchen eine Besserung zu erwarten ist (z. B. gastrointestinale Beschwerden). Aus diesen Überlegungen ergibt sich der in Abbildung 1 skizzierte Algorithmus zum Einsatz von AD nach den WFSBP-

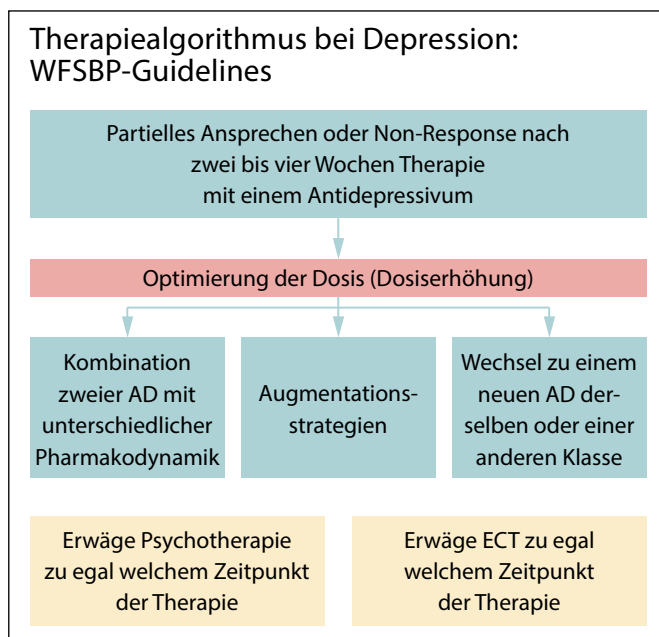


Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Depression (Reprint from [3], by permission of Taylor & Francis, www.tandfonline.com)

Guidelines [3]. Bei ausbleibendem oder nur partiellem Ansprechen sollten jedenfalls die entsprechenden Antidepressivaspiegel bestimmt werden.

Die Dauer der Therapie bei einer ersten depressiven Episode sollte etwa sechs Monate ab dem Zeitpunkt der Remission betragen, danach kann langsam ausgeschlichen werden. Hat jemand bereits mehrere depressive Episoden, möglicherweise mit unzureichendem Ansprechen auf gängige Antidepressiva, hinter sich, besteht die Indikation für eine Erhaltungstherapie. Bei entsprechender Häufigkeit der Phasen und Schwere der Symptomatik sollte eine Erhaltungstherapie durchaus auch lebenslang durchgeführt werden.

■ Auswahlkriterien für ein Antidepressivum

Wie Studien zeigen, ist die klinische Wirksamkeit der in Österreich zugelassenen AD durchaus vergleichbar (mit Ausnahme der Johanniskrautpräparate, welche nur zur Behandlung leichter bis mittelschwerer depressiver Phasen zugelassen sind). Liegen bereits Vorerfahrungen des Patienten mit der Einnahme von AD vor, sollten diese in die Überlegungen zur Auswahl der Medikation mit einfließen.

Die wichtigsten sonstigen Wirkungen, die man bewusst nutzen oder meiden sollte, sind:

- Schmerzdämpfende Wirkung (dual wirkende Substanzen, TZA, SNRI)
- Sedierende & appetitanregende Wirkung (Histamin H1-antagonistisch wirkende AD)
- Thrombozytenaggregationshemmung (SSRI)
- Einfluss auf Libido und Sexualität (SSRI)

Folgende Punkte müssen bei der Auswahl berücksichtigt werden:

- Kontraindikationen laut Fachinformation
- Schwangerschaft & Stillperiode (laut FI)

- Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion (laut FI)
- Long-QT-Syndrom (laut FI)
- Pharmakokinetische Interaktionen (v.a. CYP450 und P-gp)
- Anticholinerge Wirkung

Bei den sonstigen Wirkungen können einige von der Substanzklasse abgeleitet werden, für andere gelten keine allgemeinen Regeln, es muss in jedem Fall die Fachinformation konsultiert werden.

Schmerzlindernde Wirkung

Eine schmerzlindernde Wirkung ist von allen Substanzen zu erwarten, die die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin hemmen, wie TZA und SNRI. Dahinter steht die Stärkung der Gate-Control-Funktion im Rückenmark und eine Aktivierung schmerzdämpfender Zentren im ZNS. Vorteilhaft ist diese Eigenschaft bei Depressionen mit Schmerzbeteiligung oder bei Patienten, die komorbid auch an schmerzhaften Erkrankungen leiden (etwa im Rahmen von Krebs-Erkrankungen oder Fibromyalgie etc.). Die schmerzmindernde Wirkung der AD (z. B. bei Neuropathien) [6] ist dabei unabhängig vom Vorhandensein einer Depression.

Sedierung und Gewichtszunahme

Diese Wirkung geht, mit Ausnahme der sedierenden Wirkung von Agomelatin, von der antihistaminergen und eventuell Serotonin-2C-Rezeptor-antagonistischen Wirkung der angeführten Substanzen aus. Dabei ist zu bedenken, dass die aktivierende Wirkung der Antidepressiva durch die antihistaminerge nur überlagert, nicht aber vermindert wird. Bei der Nutzung der antihistaminergen Wirkung im stationären Bereich sollte man bedenken, dass die meisten Patienten nach ihrer Entlassung wieder berufstätig und Verkehrsteilnehmer sind, und dass eine sedierende Wirkung besonders in Interaktion mit Alkohol zu ernsthaften Konsequenzen führen kann. Daher sollte bei Patienten, bei denen besonders zu Beginn der Therapie eine sedierende Wirkung erwünscht ist, eher eine zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die Gewicht reduzieren wollen oder müssen, wie z. B. Typ-2-Diabetiker, sowie bei solchen mit einem Fatigue-Syndrom sollten AD mit antihistaminergem Wirkung eher nicht verwendet werden.

Thrombozyten-Aggregationshemmung

Serotonin ist nicht nur ein Neurotransmitter im Gehirn, es ist auch zur Thrombozytenaggregation unerlässlich. Bei Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme wird auch die Thrombozytenaggregation gehemmt, was bei Patienten, die Antikoagulantien (NSAR, Warfarin, Heparin etc.) erhalten, zu berücksichtigen ist. Von erfahrenen Therapeuten wird diese Wirkung manchmal bewusst genutzt, um Antikoagulantien „einzusparen“, ansonsten sollte man vor allem den Einsatz von SSRI bei Patienten mit Blutungsneigung gründlich überdenken oder zumindest den Gerinnungsstatus engmaschig kontrollieren.

Libidoverminderung und sexuelle Funktionsstörungen

Diese werden ebenfalls mit Serotonin, hier aber mit einer agonistischen Wirkung auf den 5HT₂-Rezeptor, in Verbindung gebracht. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass diese Nebenwirkungen am häufigsten bei den SSRI, bei ca. 60 % aller

Männer und Frauen, auftreten. Libidominderung bzw. erektile Dysfunktion werden oft nicht spontan berichtet, es ist aber bekannt, dass diese Nebenwirkungen zu vorzeitigen Therapieabbrüchen führen. Deshalb sollten Patientinnen und Patienten bei der ersten Kontrollvisite gezielt zu etwaigen Auswirkungen der Behandlung auf Sexualfunktionen befragt werden. Gegebenenfalls sollte ein Wechsel der Medikation (zum Beispiel auf den Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Wellbutrin) für die Fortführung der Behandlung erwogen werden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Sind typisch für viele AD, vor allem SSRI. Diese für den Patienten mehr unangenehm als gefährlichen Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, selten auch abdominale Schmerzen, bilden sich in den meisten Fällen innerhalb weniger Tage komplett zurück. Dies sollte vor Beginn der Behandlung mit dem Patienten auch besprochen werden. Ein langsames Einschleichen dieser AD kann oft das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen verhindern.

QTc-verlängernde Wirkung

Zahlreiche Medikamente, darunter rund die Hälfte der AD, können die Repolarisation des Herzmuskels beeinflussen. Im EKG kommt das durch ein verlängertes QT-Intervall zum Ausdruck. Diese Arrhythmie kann sich in wiederholten Synkopen und Anfällen von Unwohlsein äußern, in seltenen Fällen können sie aber auch zu plötzlichem Herztod durch Torsade-de-pointes-Kammertachykardie (TdP-KT) führen. In der Praxis ist selten ein Medikament allein für die Entwicklung von Torsade-de-pointes verantwortlich, meist liegt dem Problem eine Kombination verschiedener, das QT-Intervall verlängernder Faktoren zu Grunde. Um das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkungen zu reduzieren, sollte insbesondere bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z. B. Alter > 65 Jahre, vorbestehende Herzerkrankung, Bradykardie, weibliches Geschlecht, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) die Komedikation von Medikamenten mit repolarisationsverlängernder Wirkung (beispielsweise Makrolid-Antibiotika wie Erythromycin oder Clarithromycin) vermieden werden.

Leber- und Niereninsuffizienz

Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollte in jedem Fall der Eliminationsweg bedacht und die Fachinformation konsultiert werden. Vor allem der Schluss, dass bei vorwiegend hepatischer Elimination lipophiler Substanzen die Nierenfunktion unerheblich ist, ist trügerisch. Die meisten Substanzen durchlaufen in der Leber über das Cytochrom-System eine Biotransformation (Glukuronidierung), um sie danach über die Nieren ausscheiden zu können. Ohne Einschränkung können überhaupt nur Fluoxetin, Sertralin und Moclobemid bei eingeschränkter Nierenfunktion und Milnacipran und Tianeptin bei eingeschränkter Leberfunktion verabreicht werden. Duloxetin, Agomelatin, Maprotilin und Mianserin sind bei schweren Lebererkrankungen kontraindiziert, Maprotilin darüber hinaus bei schweren Nierenerkrankungen.

Schwangerschaft und Stillperiode

Während der Schwangerschaft gilt für fast alle AD, ausgenommen Amitriptylin und Reboxetin, die kontraindiziert sind, eine Nutzen/Risiko-Abwägung. Die Einnahme von AD in der

Schwangerschaft erscheint dann indiziert, wenn sich die Depression der Mutter negativ auf sie und/oder das Kind auswirken kann. Eine schwere unbehandelte Depression stellt mit Sicherheit das größere Risiko für Mutter und Kind dar. Zahlreiche Studien belegen mittlerweile, dass SSRIs, insbesondere Sertralin, Citalopram und Fluoxetin, während der Schwangerschaft sicher und nicht teratogen sind. Bei Eintreten einer Schwangerschaft unter AD-Einnahme sollte man jedenfalls das weitere Vorgehen (Einnahme fortführen, Dosis reduzieren, Wechsel des AD, vorübergehend die Einnahme pausieren, nicht medikamentöse Behandlungsstrategien wie Psychotherapie, Lichttherapie usw.) mit dem Facharzt besprechen.

Während der Stillperiode wird von den Herstellern empfohlen, abzustillen, wenn eine AD-Therapie erforderlich ist. Die WHO Working Group on Drugs and Human Lactation stuft einige SSRI jedoch als „wahrscheinlich sicher“ ein, da diese nur einen sehr geringen Transfer in die Muttermilch aufweisen. Sertralin, und Paroxetin scheinen sicher für den Säugling zu sein, von Fluoxetin ist wegen der langen Halbwertszeit und Akkumulationsgefahr für den Säugling abzuraten. Eine Kombinationstherapie sollte jedenfalls nicht erfolgen. Der Säugling sollte genau beobachtet werden und die AD-Einnahme sollte nach dem Stillen erfolgen, um Plasmaspiegelspitzen für den Säugling zu vermeiden. Nach Möglichkeit sollte nur einmal am Tag gestillt werden und auf Flaschenmahlzeiten ausgewichen werden. Zu beachten ist auch, dass der Nachtschlaf einer Frau mit Post-Partum-Depression sichergestellt werden muss, sodass ein Abstillen hier das Mittel der Wahl sein kann.

CYP450-Interaktionen

Komorbiditäten von somatischen und psychischen Erkrankungen treten bei bis zu 35 Prozent aller stationär aufgenommenen Patienten auf, wobei ab dem Alter von 50 Jahren der Arzneimittelbedarf stark zunimmt [7]. Dabei steigt die Zahl der möglichen Interaktionen nach folgender Formel: $i = (n^2 - n)/2$ exponentiell an [8]. Schon daraus lässt sich erklären, dass Arzneimittelinteraktionen bei 25 % der UAW-bedingten Krankenhausaufnahmen und 50 % der Aufnahmen in Intensivstationen mitverantwortlich gemacht werden [9].

Eine besondere Rolle kommt dabei dem Cytochrom P450-System der Leber zu, welches für den oxidativen Phase-I-Metabolismus fettlöslicher Stoffe verantwortlich ist. Die ursprüngliche Aufgabe der Cytochrom-P450-Enzyme ist es, fettlösliche Xenobiotika in wasserlösliche umzuwandeln, um sie über die Nieren ausscheiden zu können. Auf diese Weise trägt das CYP-System wesentlich dazu bei, den Körper von überflüssigen oder giftigen Substanzen zu befreien. Somit ist bei allen lipophilen Arzneimitteln davon auszugehen, dass sie Einfluss auf das CYP450-System nehmen, aber auch Lebensmittel wie Grapefruit, Genussmittel wie die beim Grillen oder Rauchen entstehenden Benzpyrene oder die wegen ihrer angeblichen Harmlosigkeit beliebten „Naturheilmittel“ wie Johanniskraut (Hypericum-) oder Ginkgo-Präparate können in den Stoffwechsel von Arzneimitteln eingreifen. Frei von CYP450-Interaktionen sind die AD Milnacipran und Tianeptin.

Unter den vielen Subtypen des CYP450-Systems (Abb. 2) stehen 3 besonders hervor:

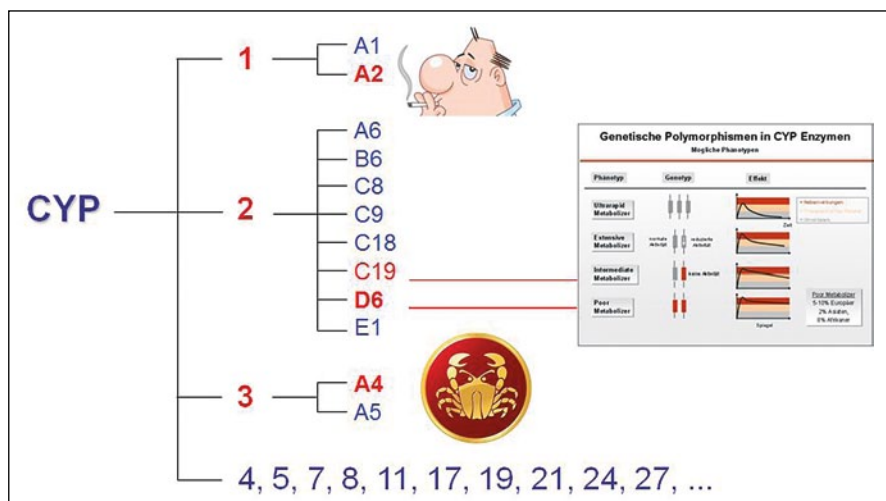


Abbildung 2: Wichtige CYP-Systeme

CYP 1A2 wird durch die Benzpyrene des Tabakrauches stark induziert, was einen raschen Abbau der Substanzen bewirkt, die über dieses Isoenzym metabolisiert werden (z. B. Clomipramin, Duloxetine, Agomelatine). Dadurch werden die Plasmaspiegel der betroffenen AD auf ca. 50 % herabgesetzt, wodurch unter Umständen die doppelte Normaldosis notwendig ist, um den gewünschten klinischen Effekt zu erreichen. Sollte aber der Patient das Rauchen einstellen, steigt der Plasmaspiegel rasch auf das Doppelte. Da der Plasmaspiegel mit dem Rauchverhalten schwankt, sollte bei Rauchern tendenziell kein AD verwendet werden, welches über das CYP 1A2 metabolisiert wird.

Von **CYP 2D6** und in geringerem Ausmaß auch **CYP 2C19** existieren genetische Polymorphismen, die zu unterschiedlichen Phänotypen führen. Dabei werden je nach Enzymaktivität unterschieden: Poor-, Intermediate-, Extensive- und Ultrarapid-Metabolizer, wobei der extensive Metabolizer als Normalfall gilt. Sollte die erwartete klinische Wirkung mit über 2D6 oder 2C19 metabolisierten Substanzen nicht erreicht werden, besteht inzwischen die Möglichkeit, den Patienten auf diese genetischen Polymorphismen zu testen (z. B. AmpliChip CYP450 Test von Roche). Der Test muss nur einmal im

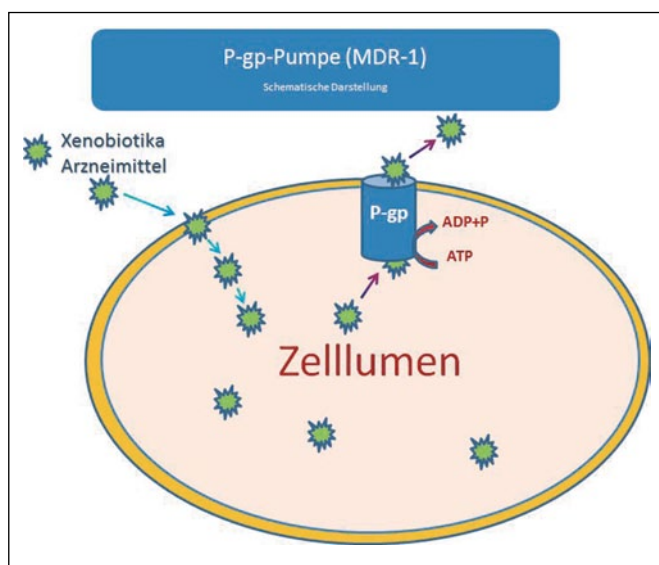


Abbildung 3: Permeability Glycoprotein P-gp

Leben durchgeführt werden und gilt für alle Medikamente, die über diese Isoenzyme verstoffwechselt werden. Parallel zu dieser Genotypisierung sollte auf jeden Fall auch der Plasmaspiegel des jeweiligen AD bestimmt werden.

CYP 3A4 metabolisiert ca. 50 % aller Antineoplastika bzw. Zytostatika, weshalb bei onkologischen Patienten besondere Vorsicht beim Einsatz aller AD geboten ist, die dieses Isoenzym beeinflussen.

Aufgrund ihrer Komplexität können CYP-Interaktionen nur mittels geeigneter Programme oder Websites z. B. www.psiac.de einigermaßen sicher be-

urteilt werden, bei mehr als 3 Substanzen ist das fast unmöglich. Bei Patienten mit Polypharmazie sollte daher eher jenen AD der Vorzug gegeben werden, die wenige oder keine CYP-Interaktionen aufweisen (Milnacipran, Tianeptin).

P-gp (Permeability glycoprotein 1)

P-gp wird auch als MDR-1 (Multidrug-Resistance-Protein 1) oder als ABCB1 (ATP-binding cassette sub-family B member 1) bezeichnet. Es ist ein Protein der Zellmembran, besonders des Darmepithels und der Blut-Hirnschranke und gehört zur Familie der ABC-Transporter. Seine Aufgabe ist es, aktiv, also unter ATP-Verbrauch, Xenobiotika aus der Zelle zu schleusen (Abb. 3) und es fungiert damit gleichsam als Müllabfuhr der Zelle. Das P-gp erfüllt damit eine wichtige biologische Funktion, kann aber leider nicht zwischen natürlichen Xenobiotika und Arzneimitteln unterscheiden und ist daher auch für die Problematik der „Multi Drug Resistance“ (MDR) verantwortlich. Zahlreiche Arzneistoffe, darunter auch einige AD (Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin, Venlafaxin) sind Substrate von P-gp. Ähnlich wie beim CYP 2D6 kann auch bei P-gp ein genetischer Polymorphismus vorliegen, der den Therapieerfolg mit AD beeinträchtigt [10]. Mit dem vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie entwickelten ABCB1-Test [11] besteht auch hier die Möglichkeit zu erfahren, ob ein Patient davon betroffen ist.

Spezielle Patientengruppen

Ältere, multimorbide Patienten

Bei älteren und multimorbiden Patienten müssen besondere Anforderungen an die Verträglichkeit eines AD gestellt werden. Leider wird bei dieser Patientengruppe noch allzu oft der Weg gewählt, ein AD, von dem man annimmt, dass es einigermaßen verträglich ist, in geringerer Dosierung zu verschreiben, selbst wenn dies laut Fachinformation nicht erforderlich ist. Dadurch wird den Patienten die volle Wirkung des AD vorenthalten, während unerwünschte Wirkungen und Arzneimittelinteraktionen trotzdem in vollem Umfang vorhanden sein können. Besser ist es daher, zuerst eine sorgfältige Krankheits- und Medikamentenanamnese durchzuführen und auf deren Basis das passende AD auszuwählen (Tab. 2 u. 3). Ein besonderes Augenmerk gilt hier den alten TZA, die nicht nur ein breites Nebenwirkungsspektrum und Interaktionspotential

Tabelle 2: Antidepressiva – sonstige Wirkungen

Substanz	Schmerz Wirkung	Sedierung Wirkung	Gewicht Zunahme	T-Aggreg. Hemmung	Sexualität Dysfunktion	GI-Neben wirkungen	QTc verlängerung	Leber- Insuffizienz	Nieren- Insuffizienz	Schwanger- schaft	CYP 450 Rauchen	P-gp	Delir anticholinerg
TZA													
Amitriptylin	++	++	+++	+	+++	++	+++	Cave	Dosisreduktion	Kontraindiziert	++	?	+++
Clomipramin	++	++	+++	+	+++	++	+++	Cave	Cave	Cave	++	?	+++
SSRI													
Citalopram				++	+	++	++	Cave	Cave	Cave	++	+	
Escitalopram				++	+	++	+	Cave	Cave	Cave	++	+	
Fluoxetin				++	++	++	++	Dosisreduktion		Cave	+++	+	
Fluvoxamin				++	+	++	+	Cave	Cave	Cave	+++	?	
Paroxetin		(+)	+	++	++	++	+	Dosisreduktion	Dosisreduktion	Cave	+++	+	
Sertralin				++	+	++	+	Cave		Cave	+	+	
SNRI													
Duloxetin	++			+	++	++		Kontraindiziert	Dosisreduktion	Cave	++	?	
Milnacipran	++			+	+	+			Dosisreduktion	Cave			
Venlafaxin	++			+	+	++	++	Cave	Dosisreduktion	Cave	++	+	
Sonstige													
Agomelatine		++				+		Kontraindiziert	Cave	Cave	+	?	
Bupropion								Dosisreduktion	Dosisreduktion	Cave	+		
Maprotilin		++	++		++	++		Kontraindiziert	Kontraindiziert	Cave	++	?	
Mianserin		++	++					Kontraindiziert	Cave	Cave	+	?	
Mirtazapin		++	+++		++		++	Cave	Dosisreduktion	Cave	+		
Moclobemid								Dosisreduktion		Cave	+	?	
Reboxetin						+		Cave	Cave	Kontraindiziert	+	?	
Tianeptin						+		Dosisreduktion	Dosisreduktion	Cave		?	
Trazodon		++	+			+	+	Cave	Cave	Cave	+		
Vortioxetin					+	++		Cave	Cave	Cave	+		
Pflanzliche AD													
Hypericum		+				+				Cave	+++	+	

Quellen: Austria Codex Fachinformation, ÖGPB Depressionen Consensus Statement 2012 [4], IFPA 2016: Depression & Krebs [5]

Tabelle 3: CYP-Metabolismus gängiger Antidepressiva

Antidepressiva		Cytochrom-P-450-Substrat					Cytochrom-P-450-Inhibitor					P-gp
Substanz	Handelsname	1A2	3A4	2D6	2C19	2C9	1A2	3A4	2D6	2C19	2C9	Substrat
Agomelatine	Valdoxan®	+++	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0
Amitriptylin	Saroten®	0	+	++	++	0	+	+	0	+	0	0
Bupropion	Wellbutrin®	+	+	0	0	+	0	0	++	0	0	0
Citalopram	Seropram® + Generika	0	+	0	++	0	0	0	+	0	0	+
Duloxetin	Cymbalta®	++	0	++	0	0	0	0	+	0	0	0
Escitalopram	Ciprallex®	0	+	0	++	0	0	0	+	0	0	+
Fluoxetin	Fluctine® + Generika	0	0	+	0	0	+	++	+++	++	++	0
Fluvoxamin	Floxyfral®	0	0	0	0	0	+++	++	+	++	++	?
Milnacipran	Ixel®	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mirtazapin	Remeron® + Generika	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	0
Paroxetin	Seraxat® + Generika	0	0	+	0	0	+	+	+++	+	0	+
Reboxetin	Edronax®	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Sertralin	Gladem®, Tresleen® + Generika	0	++	0	0	0	0	+	+	0	0	+
Tianeptin	Stablon®	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	?
Trazodon	Trittico retard®	0	+	0	0	0	0	+	+	0	0	0
Venlafaxin	Efectin® ER + Generika	0	0	++	0	+	0	0	+	0	0	+
Vortioxetin	Brintellix®	0	+	++	+	+	0	0	0	0	0	0

Quellen: Austria Codex Fachinformation, ÖGPB Depressionen Consensus Statement 2012 [4], IFPA 2016: Depression & Krebs [5]

haben, sondern darüber hinaus noch aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung zu vielfältigen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Tachykardie bis Delir führen können. Ein Caveat gilt auch für jene AD, die ausgeprägte CYP-

inhibitorische Eigenschaften aufweisen, neben den TZA auch Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und in geringerem Ausmaß Bupropion sowie die Johanniskrautpräparate, die aufgrund ihrer vielfältigen CYP-Aktivierung einige Pharmaka wirkungs-

los machen können. Zu bevorzugen sind AD mit möglichst geringem Nebenwirkungs- und Interaktionspotential wie Milnacipran, Tianeptin, Mirtazapin und Sertralin.

Krebspatienten

Onkologische Erkrankungen sind für die Betroffenen per se schon sehr belastend und die zur Therapie eingesetzten Medikamente weisen zumeist eine geringe therapeutische Breite und gravierende Nebenwirkungen auf. Da Depressionen einen signifikant negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben, sollte bei deren Vorliegen eine Behandlung mit einem AD „State of the Art“ sein. Bei diesen Patienten muss besonders streng darauf geachtet werden, dass keine unerwünschte Beeinflussung der onkologischen Therapie, etwa durch Arzneimittelinteraktionen oder eine Verlängerung der QTc-Zeit, eintritt. Missachtet man diesen Grundsatz, kann das für die Patienten fatale Folgen haben. Grundsätzlich gelten hinsichtlich der Auswahl dieselben Überlegungen wie bei den multimorbiden Patienten. Zu bevorzugen sind hier in jedem Fall interaktionsarme AD wie Milnacipran, Tianeptin, Mirtazapin und Sertralin auch im Hinblick darauf, dass sich die antineoplastische Therapie praktisch ständig ändert, die antidepressive Therapie aber nicht abrupt beendet oder verändert werden soll. Eine Möglichkeit zu überprüfen, welches AD bei welchen Antineoplastika geeignet ist, bietet die Website www.depression-krebs.at

Typ-2-Diabetiker

Metaanalysen haben ergeben, dass rund 18 % aller Typ-2-Diabetiker auch an einer Depression leiden, wobei sich die beiden Krankheiten im Sinne eines *Circulus vitiosus* gegenseitig negativ beeinflussen, mit negativen Folgen auf Lebensqualität, Gesundheit und auch auf die Lebensdauer der Betroffenen. Dafür werden somatische Ursachen wie Störungen der HPA-Achse, aber auch eine depressionsbedingte Vernachlässigung der antidiabetischen Therapie verantwortlich gemacht, die auf einer für die meisten Patienten schwierigen Lebensstiländerung beruht. Die besondere Herausforderung besteht darin, durch eine effektive Behandlung der Depression ein verbessertes Diabetesmanagement mit erhöhter Lebensqualität zu erreichen. Dass das möglich ist, zeigt auch eine Diabetesstudie [12], bei der es bei den AD-Respondern zu einer signifikanten Reduktion bei den typischen Diabetesparametern (HbA1c, Nüchternblutzucker, Gewicht, Lipide) kam. In jedem Fall sollten AD bei Typ-2-Diabetikern gewichtsneutral bis -reduzierend sein, außerdem müssen selbstverständlich die körperlichen Komorbiditäten beachtet und Interaktionen mit der somatischen Medikation weitgehend vermieden werden.

Auch hier gilt, dass interaktions- und nebenwirkungsarme AD zu bevorzugen sind.

Fazit

Bei der Auswahl eines geeigneten AD sollte man sich nicht nur an der möglichen antidepressiven Wirkung, sondern auch an den sonstigen erwünschten und unerwünschten Wirkungen orientieren. Rationaler Einsatz von AD bedeutet, von Fall zu Fall zu prüfen, welches AD für den jeweiligen Patienten das geeignetste ist, wobei beim Vorliegen von Komorbiditäten nebenwirkungs- und interaktionsarme AD zu bevorzugen sind.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Dahlgren KG. Klinische Erfahrungen mit Marsilid. *Psychiatr Neurol* 1960; 140: 103–5.
2. Stahl et al. SNRIs: Their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spect* 2005; 10: 732–47.
3. Bauer M et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders in primary care: Summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatr Clin Pract* 2017; April: 10.1080/13651501.2017.1306082 (epub ahead of print).
4. Kasper S et al. Depression – Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2012. *Clinicum Neuropsych* 2012; Sonderheft November.
5. IFPA 2016. Depression & Krebs. www.depression-krebs.at
6. Jensen KB et al. Segregating the cerebral mechanisms of antidepressants and placebo in fibromyalgia. *J Pain* 2014; 15: 1328–37.
7. Pharmig. Daten und Fakten 2015.
8. Greiner C. Interaktionen. *NeuroTransmitter* 2009; 11.
9. <https://www.psiac.de/>
10. Uhr et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 2008; 57: 203–9.
11. <http://aerzte.abcb1-test.de>
12. Abrahamian H et al. Diabetes mellitus and comorbid depression: improvement of both diseases with milnacipran. *Neuropsych Dis Treatm* 2012; 8: 1–6.

Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder

Oberärztin an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Wien. Zu ihren Forschungsschwerpunkten gehören *Diagnose, Therapie und Brain Imaging bei depressiven Störungen und Schizophrenie*. Sie ist, gemeinsam mit Prof. Matthäus Willeit, *Researcher of the Month Oktober 2009 der Medizinischen Universität Wien*.



Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie, Wien

Lecture Board:

Prim. Dr. Elmar Windhager, Wels
Dr. Markus Dold, Wien

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert werden.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche OK



Aktuelles

E-Learning

DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

» Fortbildungen
» Statistik

DFP-Konto

» Übersicht
» Kontodetails
» Punkte buchen
» Diplome

Rationaler Einsatz von Antidepressiva

AUTOR
Univ.-Prof. Dr. Nicole
Praschak-Rieder

[Abmelden](#)

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

Frage 1: Nach welchen Kriterien sollte die Auswahl eines Antidepressivums erfolgen? (2 richtige Antworten)

- ☐ Bestmögliche Wirkung
- ☐ Geringste Belastung des Patienten bei bestmöglicher Wirkung
- ☐ Vorerfahrungen des Patienten
- ☐ Duale Wirkweise des Antidepressivums

Frage 2: Bei welchen Antidepressiva ist bei Rauchern ein verminderter Wirkspiegel zu erwarten? (2 richtige Antworten)

- ☐ Mirtazapin
- ☐ Agomelatin
- ☐ Bupropion
- ☐ Duloxetin

Frage 3: Welches Medikament unterliegt nicht dem CYP450-Metabolismus? (2 richtige Antworten)

- ☐ Escitalopram
- ☐ Tianeptin
- ☐ Milnacipran
- ☐ Duloxetin
- ☐ Bupropion

Frage 4: Welche Antidepressiva sollen bei onkologischen Patienten bevorzugt werden? (1 richtige Antwort)

- ☐ mit geringem Interaktionspotential
- ☐ mit schmerzlindernder Komponente
- ☐ sedierende Antidepressiva
- ☐ antiemetisch wirkende Antidepressiva

Frage 5: Welche Antidepressiva sollen bei Typ 2 Diabetikern vermieden werden? (1 richtige Antwort)

- ☐ mit gastrointestinalen Nebenwirkungen
- ☐ mit antihistaminergem Wirkung
- ☐ mit CYP 2D6-Hemmung
- ☐ mit Einfluss auf die Thrombozytenaggregation

Frage 6: Welche Antidepressiva sind für ältere, multimorbide Patienten besonders ungeeignet? (1 richtige Antwort)

- ☐ SSRI
- ☐ NARI
- ☐ SNRI
- ☐ TZA

Schnelleinstieg

- » Fortbildungen suchen
- » Veranstaltungen
- » E-Learning Angebot
- » ÖÄK-Arztnummer abfragen

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)