

Arzneimittel in der psychiatrischen Praxis

Ein neues Antidepressivum?



Seit November 2012 ist in Deutschland ein neues Arzneimittel mit dem Wirkstoff Tianeptin auf dem Markt. Der Hersteller wirbt mit der Einzigartigkeit des Wirkprinzipes und der guten Verträglichkeit. Es handelt sich um den Wirkstoff Tianeptin, ein trizyklisches Antidepressivum. Tianeptin ist bereits 1988 in Frankreich und etwas später auch in Österreich zugelassen worden.

Owohl es pharmazeutisch-chemisch den Trizyklika nahesteht, folgt Tianeptin (in Deutschland Tianeptin[®]) offensichtlich pharmakologisch anderen Wirkmechanismen als die bekannten Antidepressiva.

Diskutierte Wirkmechanismen

Postuliert wird aus Veränderungen der Konzentrationen von Serotonin und seinem Stoffwechselprodukt in Rattengehirnen ein „Serotonin-Reuptake-Enhancement“ (SRE), also eine verstärkte Serotonin-Wiederaufnahme. Dadurch kommt es zu einer Absenkung der extrazellulären Serotinkonzentration [1, 2]. Dieses Wirkprinzip steht im Gegensatz zum Mechanismus der SSRI, welche die Serotoninwiederaufnahme selektiv hemmen. Der Mechanismus des SRE wird jedoch durch neuere Untersuchungen in Frage gestellt.

Stress, Neuroplastizität, Depression

Es gibt immer mehr Hinweise [3], dass chronischer Stress, eine dadurch bedingte beeinträchtigte Neuroplastizität und Depressionen in einem engen Zusammenhang stehen. Die Neuroplastizität, also die Fähigkeit des Gehirns sich funktionell und strukturell an Umwelteinflüsse anzupassen, ist bei depressiven Patienten eingeschränkt. Chronischer Stress führt ebenfalls zu morphologischen Veränderungen im Gehirn. So kommt es im Hippocampus zum Beispiel zu einer Dendritenatrophie von CA3-Pyramidenzellen, die in Beziehung zu einer extrazellulären Erhöhung von Glutamat gebracht wurden, die auch im basolateralen und zentralen Amygdalakern dokumentiert wurde. Derartige Veränderungen werden in Zusammenhang mit der verminderten geistigen

Leistungsfähigkeit und Angstsymptomen bei Depression diskutiert. In der Amygdala hingegen kann eine vermehrte Dendritenausbreitung beobachtet werden, die jedoch in Tiermodellen ebenfalls ein gesteigertes Angstverhalten auslöst.

Gedächtnisleistung

Aktuelle Studien liefern nun Hinweise auf eine modulierende Wirkung von Tianeptin auf das glutamaterge System.

Tianeptin ist wohl in der Lage den Phosphorylierungsstatus von Glutamat-Rezeptoren zu verändern und somit eine Erniedrigung der Glutamatkonzentrationen zu induzieren. Dies verhindert die zuvor genannten Veränderungen in den Gehirnregionen [4]. Da glutamaterge Prozesse auch beim Lernen eine Rolle spielen, wird diskutiert, ob sich die Gabe von Tianeptin auch fördernd auf die Gedächtnisleistung auswirkt [4].

Welchen Stellenwert hat der Wirkstoff Tianeptin in der Therapie von Depressionen?



© IS Stock/ValueLine / Thinkstock

Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Antidepressiva

Klinisch verbessert sich der psychopathologische Befund depressiver Patienten im Vergleich zu Placebo unter Tianeptin signifikant. In zwei multizentrischen, doppelblinden Studien über sechs Wochen wurde eine Abnahme des MADRS-(Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale-)Gesamtwertes um 48,5 respektive 38% unter Placebo und 62,3 respektive 54% unter Tianeptin beobachtet ($p < 0,05$, $n = 129$ respektive 123). Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 60 Jahre alt, hatten eine Major-Depression und bei Studienbeginn mindestens einen MADRS-Wert von 25 [5–7].

In Langzeitstudien über bis zu eineinhalb Jahren wurden weniger Rückfälle als unter Placebo dokumentiert. 268 Patienten wurden zunächst über sechs Wochen mit Tianeptin behandelt. Respondern (Verminderung des HAMD-[Hamilton Rating Scale for Depression]-Wertes um 50%) wurde entweder weiterhin Tianeptin ($n = 111$) oder ein Placebo ($n = 74$) verabreicht. Unter der Einnahme von Tianeptin kam es zu 18 Rückfallereignissen (16%), bei Placebogabe zu 27 Rückfällen (36%, $p < 0,01$) [5, 8]. Auch bei älteren Patienten [9, 10] und bei zusätzlich alkoholabhängigen Patienten wurde die Wirksamkeit in Studien belegt [5, 11].

In direkten Vergleichsstudien mit anderen Antidepressiva wurde aus der Gruppe der trizyklischen und tetrazyklischen Antidepressiva ein ähnliches antidepressives Potenzial wie für Amitriptylin, Clomipramin und Mianserin belegt und aus der Gruppe der SSRI ein ähnliches antidepressives Potenzial wie für Fluoxetin, Sertralin und Paroxetin [12]. Tianeptin ist wirksamer als Maprotilin, jedoch weniger effektiv als Doxelamin [13]. Die angstlösende Wirkung von Tianeptin kann als vergleichbar mit den zuvor genannten Stoffen angesehen werden [13].

Verträglichkeit

Das Nebenwirkungsprofil von Tianeptin ist ähnlich dem der SSRI. Am häufigsten wurden Beeinträchtigungen des Gastrointestinaltrakts wie Obstipation, Übelkeit oder Bauchschmerzen dokumentiert. Im Bereich des ZNS sind vor

allem Kopfschmerzen, Benommenheit, vermehrtes Träumen und Schlafstörungen verzeichnet. Im Vergleich mit Fluoxetin treten Tremor, Palpitationen und gastrointestinale Nebenwirkungen weniger häufig, trockener Mund jedoch häufiger auf. Im Vergleich zu anderen trizyklischen Antidepressiva werden die Patienten weder müde noch sind sie kognitiv beeinträchtigt. Das hepatotoxische Potenzial von Tianeptin wird als sehr niedrig eingestuft, außerdem wurde keine Kardiotoxizität beobachtet und auch das Körpergewicht wird nicht beeinflusst [6, 7, 11]. Über Störungen der Blutgerinnung ist bislang nichts bekannt geworden [14]. Im Rahmen der Therapie von Depressionen kommt es unabhängig vom verordneten Wirkstoff häufig zu sexuellen Funktionsstörungen. Tianeptin scheint sich im Vergleich zu anderen Antidepressiva nicht negativ auf die Libido auszuwirken [13, 15].

Abhängigkeitspotenzial

In Frankreich werden Berichte über Abhängigkeit und Missbrauch von Tianeptin diskutiert, die vor allem Frauen, Personen unter 50 Jahre und Personen mit früherem Alkohol- oder Drogenmissbrauch betreffen (Arzneimittelmissbrauch und Abhängigkeit, besonders bei Patienten unter 50 mit früherem Alkohol- oder Drogenmissbrauch in einer Häufigkeit von 1–0,1% [14]). Die französische Arzneimittelbehörde sah sich deshalb dazu veranlasst, ab September 2012 die Verordnung von Tianeptin auf 28 Tage zu beschränken und hierfür besondere Rezeptformulare vorzuschreiben [16].

Reproduktionstoxikologie

Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Nur sehr geringe Mengen überschreiten die Plazentaschranke, es gibt keine Akkumulation im Feten [17]. Bisher liegen noch keine publizierten Erfahrungen mit der Anwendung von Tianeptin bei Schwangeren vor. Zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit wird aufgrund des Fehlens ausreichender klinischer Daten nicht geraten [14].

Pharmakokinetik

Tianeptin unterliegt keinem First-Pass-Effekt, besitzt eine hohe Bioverfügbar-

keit und ein niedriges Verteilungsvolumen. Das Applikationsintervall ist kurz, Tianeptin soll dreimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Seitenkette wird schnell durch β -Oxidation abgebaut, zu einem kleineren Anteil wird Tianeptin auch durch N-Demethylierung in der Leber verstoffwechselt, Cytochrom-P450-Isoenzyme spielen beim Abbau von Tianeptin kaum eine Rolle. Mindestens ein aktiver Metabolit hat therapeutische Bedeutung [5, 18]. Aus den aufgelisteten Stoffwechselwegen kann jedoch nicht gefolgert werden, dass Tianeptin die Leber nicht belastet.

Fazit für die Praxis

Insgesamt betrachtet sind Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tianeptin mit den bereits verfügbaren Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen vergleichbar, mit Unterschieden im Spektrum, die für die individuelle Therapie klinisch relevant werden können. Von einem neuen Medikament kann nicht die Rede sein, da es ja bereits seit über 20 Jahren im Ausland eingesetzt wird. Dies zeigt aber auch durchaus einen Stellenwert von Tianeptin in der Therapie von Depressionen. Da der Wirkmechanismus noch nicht vollständig verstanden ist, können aus ihm keine Rückschlüsse auf etwaige Vorteile gegenüber anderen Antidepressiva gezogen werden. □

LITERATUR

www.springermedizin.de/neurotransmitter

Angelika Pöllath

Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg
Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg
E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg

Diskussionsbeiträge von Lutz M Drach (Schwerin), Thomas Leitz (Höhenried), Susanne Markwort (Schlüchtern), Wolfgang Paulus (Ravensburg), Stefan Roeder (Bischofsgrün), Monika Singer (Agatharied), Hans-Peter Volz (Werneck)