FAZIT: Der vierte Serotonin (5-HT_3)-Antagonist Dolasetron (ANEMET) verhindert akutes Zytostatika-bedingtes Erbrechen ebenso gut wie Ondansetron (ZOFRAN) und Granisetron (KEVATRIL). Gegenüber Metoclopramid (PASPERTIN u.a.) ergibt sich ein Vorteil nur bei Cisplatin-haltiger hoch emetogener Chemotherapie.

Bei Übelkeit und Erbrechen nach Operationen ist Dolasetron unzureichend geprüft mit dürftigen Erfolgsraten von 25% im Vergleich zu 10% unter Plazebo. Ein Vergleich mit Standardregimen fehlt. Wir schätzen die Kosten-Nutzen-Bilanz für die postoperative Anwendung negativ ein. Der ältere 5-HT_3-Antagonist Ondansetron ist hierbei üblichen Therapieprinzipien nicht überlegen.

1 ANEMET-Fachinformation, Stand 6/97
2 FAUSER, A. A. et al.: Eur. J. Cancer **32A** (1996), 1523
3 HESKETH, P. et al.: J. Clin. Oncol. **14** (1996), 2242
4 AUDHUY, B. et al.: Eur. J. Cancer **32A** (1996), 807
5 CHEVALLIER, B. et al.: Support Care Cancer **5** (1997), 22
6 FAUSER, A. A. et al.: Cancer J. **9** (1996), 196
7 RUBENSTEIN, E. B. et al.: Cancer **79** (1997), 1216
8 KRIS, M. G. et al.: J. Clin. Oncol. **15** (1997), 2135
9 PATER, J. L. et al.: Ann. Oncol. **8** (1997), 181
10 Physicians' Desk Reference, Medical Economics Company Montvale, New Jersey, 1996, Seite 1214ff, 2490
11 DIEMUNSCH, P. et al.: Can. J. Anaesth. **44** (1997), 173
12 GRACZYK, S. G. et al.: Anesth. Analg. **84** (1997), 325
13 DIEMUNSCH, P. et al.: Anesthesiology **85**/3A (1996), A3
14 WARRINER, C. B. et al.: Anesthesiology **83**/3A (1995), A312
15 TRAMÈR, M. R. et al.: Brit. Med. J. **314** (1997), 1088
16 RUFF, P. et al.: Oncology **51** (1994), 113
17 SEYNAEVE, C. et al.: Brit. J. Cancer **66** (1992), 192

Übersicht

BEHANDLUNG DER DEPRESSION: SELEKTIVE SEROTONIN-WIEDERAUFNAHMEHEMMER (SSRI) ODER TRIZYKLIKA?

Selektive **S**erotonin-Wiederaufnahmehemmer (**R**euptake-**I**nhibitor; SSRI) werden bisweilen als Antidepressiva beschrieben, bei denen „der Hausarzt nicht viel falsch machen kann".[1] Während trizyklische Antidepressiva (TZA) üblicherweise einschleichend dosiert werden, um anticholinerge und sedierende Effekte gering zu halten, gibt es bei SSRI für die meisten Patienten eine Einheitsdosis. Angeblich fallen „bei Risikopatienten und Alterspatienten ... viele Probleme weg, die sich bei der Verordnung von Trizyklika stellen würden".[1] Lassen sich solche werbewirksamen Einschätzungen („Bei Depression einfach CIPRAMIL"[2]) untermauern? Immerhin finden sich im Warnbereich der britischen Spontanerfassung unerwünschter Wirkungen unter den sechs am häufigsten mit tödlicher Anwendungsfolge in Verbindung gebrachten Arzneimitteln drei SSRI (a-t 4 [1997], 40).[3] In den USA nimmt Fluoxetin (FLUCTIN u.a.) Rang 3 sowohl nach Verordnungswert (Dollar) als auch nach Meldehäufigkeit in der Nebenwirkungsstatistik[4] ein. Der erste SSRI Zimelidin (NORMUD) war nur 18 Monate lang auf dem Markt, bis er 1982 wegen immuntoxischer Schäden („Zimelidin-Syndrom") und GUILLAIN-BARRÉ-Syndrom vom Markt genommen werden musste (a-t 2 [1985], 15).

THERAPIEENTSCHEIDUNG: Mittelschwere oder schwere Depressionen mit regelmäßigen morgendlichen Schlafstörungen (typischerweise zwischen zwei und vier Uhr) und sorgenvoll-grübelndem Wachliegen, länger dauerndem Verlust des Antriebs, anhaltender innerer Unruhe, Herabstimmung des Affekts bzw. Verlust des Selbstwertgefühls erfordern eine Behandlung mit Arzneimitteln, unabhängig davon, ob zusätzlich eine wünschenswerte psychotherapeutische Intervention erfolgt. Unbehandelt steigt das Risiko von Suiziden. Somatische Symptome können auftreten oder sich verschlechtern.

Zur Therapie stehen neben tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva **M**ono**a**mino**o**xidase(MAO)-Hemmer und die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram (CIPRAMIL; a-t 11 [1996], 106), Fluoxetin, Fluvoxamin (FEVARIN), Paroxetin (SEROXAT, TAGONIS) und Sertralin (GLADEM, ZOLOFT; a-t 4 [1997], 40) zur Verfügung. Benzodiazepine eignen sich wegen fehlender antidepressiver Wirkung und rasch eintretender Gewöhnung nicht zur Behandlung depressiver Störungen (cave Niedrigdosisabhängigkeit), mit Ausnahme der kurzfristigen Überbrückung krisenhaft zugespitzter Situationen oder akuter Suizidalität.

Tabelle: Eigenschaften von SSRI und TZA im Vergleich

Wirkstoff	im Handel seit	Halbwertszeit (Tage) gesund	Leberzirrh.	Tage bis konst. Wirkspiegel	Autoinhibition
Citalopram	1996	1,5	3,5	6 - 7	nein
Fluoxetin	1990	2-15	7-12-?	30 -60	ja
Fluvoxamin	1984	0,6	1	3 - 5	schwach
Paroxetin	1992	0,5	1	4 - 5	ja
Sertralin	1997	1	2	4 - 5	nein
Amitriptylin	1962	1-2		4 -10	nein
Clomipramin	1968	1-1,5		7 -14	nein

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Amitriptylin: SAROTEN (A, CH)

Citalopram: SEROPRAM (A, CH)

Clomipramin: ANAFRANIL (A, CH)

Fluoxetin: FLUCTINE (A, CH)

Fluvoxamin: FLOXYFRAL (A, CH)

Imipramin: TOFRANIL (A, CH)

Nortriptylin: NORTRILEN (A, CH)

Paroxetin: SEROXAT (A) DEROXATE (CH)

Sertralin: TRESLEEN (A) GLADEM (CH)

WIRKWEISE: Der Einfluss von Antidepressiva auf Neurotransmitter ist gut untersucht, ohne dass sich damit ihr Wirkmechanismus hinreichend erklären lässt. Während TZA und SSRI die Wiederaufnahme von Noradrenalin und/oder Serotonin hemmen, erhöhen MAO-Hemmer die zerebrale Noradrenalin- und Serotoninkonzentration, indem sie die abbauenden Enzyme hemmen. Der Mechanismus der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung ist seit langem bekannt, vor allem von TZA wie Clomipramin (ANAFRANIL u.a.) sowie weniger ausgeprägt von Amitriptylin (SAROTEN u.a.), Imipramin (TOFRANIL u.a.) u.a.[5] Erst seitdem selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer vom Typ des Fluoxetin zur Verfügung stehen, findet das Wirkprinzip besondere Beachtung. Dass Serotonin jedoch nur einer unter mehreren Botenstoffen bei der Pathogenese der Depression sein kann, „ergibt sich auch aus den fehlgeschlagenen Versuchen, mit Tryptophan, der Serotonin-Vorstufe, über eine verstärkte Serotonin-Bildung im Gehirn einen erkennbaren antidepressiven Effekt zu erreichen".[6]

ANSPRECHRATEN UND WIRKSTÄRKE: In zahlreichen Studien liegen die Ansprechraten von SSRI (meist definiert als Verminderung des Punktwertes auf der HAMILTON-Depressions-Skala um die Hälfte) bei über 60%[5] und sind damit den TZA in etwa vergleichbar. Die therapeutische Wirksamkeit von SSRI entspricht daher bei **milden, ambulant behandelbaren Erkrankungen** der von TZA (a-t 4 [1993], 38). Allerdings vergleichen die Studien zum Teil nicht ausreichende Dosierungen von TZA mit Vollwirkdosen von SSRI. Zudem beinhalten SSRI-Studien oft ambulante und daher nicht wirklich schwerst depressive Patienten. In großen Metaanalysen lässt sich kein relevanter Unterschied zwischen TZA und SSRI finden.[7,8] In drei einwandfrei durchgeführten Studien wirken SSRI bei **schweren depressiven Störungen** jedoch eindeutig schlechter als TZA.[9-11] 14 (64%) von 22 schwer depressiven Therapieversagern auf das trizyklische Antidepressivum Nortriptylin (NORTRILEN) sprechen auf den hierzulande nicht erhältlichen MAO-Hemmer Phenelzin (Großbritannien: NARDIL) an, jedoch keiner der drei Patienten, die auf Fluoxetin umgestellt werden.[12]

Schwer Depressive leiden fast immer unter erheblicher innerer Agitiertheit sowie unter Schlafstörungen. Im therapeutischen Alltag fehlt den SSRI der dann erwünschte sedierende Effekt vieler TZA. Die empfohlene Komedikation[13] von Benzodiazepinen gefährdet die Patienten durch Abhängigkeit und Interaktionen mit unerwartet hohen Benzodiazepinspiegeln, die von sedierenden Neuroleptika durch extrapyramidale Symptome und Auslösung einer pharmakogenen Depression.

Für die verschiedenen SSRI ist kein Unterschied im klinischen Nutzen auszumachen. Ein Wechsel auf ein anderes Präparat bei Nichtansprechen lässt sich nicht durch Studien begründen.[5] 9 (50%) von 18 Patienten, bei denen Fluoxetin nicht wirkt, setzen nachfolgend auch Sertralin wegen mangelnder Wirksamkeit ab.[14]

NEBENWIRKUNGEN: Anticholinerge Störwirkungen wie Mundtrockenheit, Verstopfung, Miktions- und Sehstörungen treten im Vergleich zu TZA deutlich seltener und schwächer auf und lassen SSRI attraktiv erscheinen. Unter SSRI müssen jedoch häufig unangenehme Serotonin-typische

Fortsetzung auf Seite 97