

aptischen Spalts der Nervenendigungen im ZNS beruht. Ob allein dadurch die Wirkung der Mittel erklärbar ist oder ob modulierende Einflüsse auf Monaminrezeptoren oder „Postrezeptoreffekte“ den eigentlichen Wirkmechanismus darstellen, ist offen. Antidepressiva führen entweder durch Hemmung des Abbaus (MAO-Hemmer) oder der Wiederaufnahme in die präsynaptischen Nervenendigungen (trizyklische und andere Antidepressiva) zu einer Konzentrationszunahme der Monamine. Wiederaufnahmememmer haben eine unterschiedliche Spezifität für einzelne Monamine (Dopamin, Serotonin, Noradrenalin), ohne daß sich daraus eine Spezifität hinsichtlich der Indikation ableiten läßt. Überwiegend hemmen sie die Noradrenalin-Wiederaufnahme, einige schwächer auch die von Serotonin.

Seit April des Jahres ist Fluoxetin (FLUCTIN) erhältlich. Die Markteinführung war begleitet von kritiklosen redaktionellen Beiträgen in den Laienmedien: „Nie mehr traurig“, „Psychodrops“ (Esquire), „Ich nahm die Glückspille. Der Himmel hat sie mir geschenkt“ (Bunte).

**WIRKUNGEN:** Das bizyklische Fluoxetin hemmt vor allem die neurale Wiederaufnahme von Serotonin in die präsynaptischen Nervenendigungen. In vitro ist dieser Effekt deutlicher als bei Zimelidin (NORMUD, außer Handel) und vergleichbar mit der von Fluvoxamin (FEVARIN) und Clomipramin (ANAFRANIL), in vivo dagegen 7mal, 25mal bzw. 40mal stärker ausgeprägt. Die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin wird in vivo nicht beeinflusst. Obwohl die Serotonin-Wiederaufnahme prompt gehemmt wird, sind antidepressive Effekte erst mit einer Latenz von Wochen nachweisbar. Fluoxetin hat keine Affinität zu Alpha- oder Beta-Rezeptoren oder zu Azetylcholin-, Serotonin-, Histamin-, Dopamin- und GABA-Rezeptoren. Eine „Down-Regulation“ von Beta-Rezeptoren, ein möglicher Wirkmechanismus von trizyklischen Antidepressiva, tritt nicht auf, wahrscheinlich aber von Serotonin-Rezeptoren.

Analgetische und hypotherme Wirkungen von Fluoxetin sind im Tierversuch nachgewiesen, klinisch aber wohl ohne Bedeutung. Die REM-Schlafdauer wird dosisabhängig vermindert. Ohne Toleranzentwicklung kommt es zu einer reversiblen Gewichtsabnahme. Die Plasmaspiegel der hypophysären Hormone FSH, LH, STH und Prolactin bleiben unbeeinflusst. Wahrscheinlich über eine Zunahme der Corticotropin-Releasing-Factor-Spiegel im hypophysären Portalvenensystem steigt der Plasma-Kortisolspiegel an. Bis auf eine diskrete Abnahme der Herzfrequenz hat Fluoxetin keine auffällige Wirkung auf Herz und Kreislauf, allerdings bewirkte die gleichzeitige Verwendung von Tryptophan (KALMA u.a., außer Handel) eine Blutdrucksenkung.<sup>1,2</sup> Wiederholt werden unter Fluoxetin Appetitminderung und signifikante Gewichtsabnahme beobachtet.<sup>6,8</sup>

**EIGENSCHAFTEN:** Fluoxetin wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme gut resorbiert, die Bioverfügbarkeit beträgt 72%. Plasmaspitzenkonzentrationen finden sich nach 6-8 Stunden. Bei Langzeittherapie erreichen die Plasmaspiegel erst nach 2-4 Wochen den „Steady State“. Ca. 94% von Fluoxetin sind an Plasmaeiweiß gebunden, ein Verteilungsvolumen von 20-40 l/kg spiegelt die ausgeprägte Gewebebindung wider.

Fluoxetin wird in der Leber ausgiebig metabolisiert, wobei ein Großteil der Metabolite bisher chemisch nicht definiert werden konnte. Wichtigster Metabolit ist Desmethyl-Fluoxetin, das ebenfalls die Serotonin-Wiederaufnahme spezifisch hemmt. Nach Gabe von radioaktiv markiertem Fluoxetin erscheinen 60% der Aktivität im Urin, 16% im Stuhl. Die Eliminations-Halbwertszeit von Fluoxetin beträgt 1-4 Tage, von Desmethyl-Fluoxetin ca. 7 Tage.

Im Alter oder bei eingeschränkter Nierenfunktion soll die Eliminations-Halbwertszeit nicht verlängert sein, bei Leberfunktionsstörungen wird dagegen eine Dosisreduktion notwendig. Daten über Dialysierbarkeit, Übertritt in die Muttermilch oder in den fetalen Kreislauf liegen nicht vor.<sup>1</sup>

**WIRKSAMKEIT:** Die Wirksamkeit von Fluoxetin wurde hauptsächlich an ambulanten Patienten mit mittelschwerer Symptomatik einer unipolaren endogenen Depression untersucht. Die kontrollierten Studien liefen in der Regel über 6 Wochen, die Wirksamkeit wurde anhand von Scores überprüft (Hamilton Rating Scale, Raskin Depression Scale, Covi Anxiety Scale, Clinical Global Impression). Eine Besserung der depressiven Symptomatik fand sich recht einheitlich wie bei den klassischen trizyklischen Antidepressiva bei ca. 70% der Patienten. Bemerkenswert ist, daß 30-50% der antidepressiv behandelten Personen und bis zu 60% der Patienten unter Placebo die Studien wegen fehlender Wirkung oder Störwirkungen vorzeitig beendeten.

Gegenüber **Imipramin** (TOFRANIL) beeinflusst Fluoxetin in mehreren Studien etwa gleich gut die globale depressive Symptomatik; im Gegensatz zu Imipramin werden jedoch Einzelkriterien wie Schlafstörungen oder Angstsymptome nicht immer besser als durch Placebo beeinflusst.<sup>3,4</sup> Eine signifikante Wirkung von Imipramin ließ sich gegenüber Placebo schon nach 2 Wochen nachweisen, von Fluoxetin erst nach 6 Wochen. In der globalen Wirksamkeit unterscheiden sich beide Medikamente nicht, jedoch weist Imipramin tendenziell Vorteile auf und bessert im Gegensatz zu Fluoxetin Schlafstörungen.<sup>5</sup>

**Amitriptylin** (SAROTEN u.a.; 50-200 mg) besitzt bei gleicher Besserung der globalen Symptomatik ebenfalls Vorteile bei Einzelkriterien gegenüber 40-80 mg Fluoxetin.<sup>6</sup> Nachteile von Fluoxetin bestehen auch hier bei der Beeinflussung von Schlafstörungen.<sup>7</sup>

Gegenüber **Doxepin** (APONAL, SINQUAN; durchschnittlich 230 mg) bessert Fluoxetin (durchschnittlich 70 mg) depressive Symptome und Angstsymptomatik etwa gleich gut. Die Wirkung setzt langsamer ein als bei Doxepin.<sup>1</sup>

Verglichen mit **Trazodon** (THOMBRAN; 50-400 mg) werden Hamilton Rating Scale und Clinical Global Impression durch 20-60 mg Fluoxetin nach 3 Wochen weniger gut beeinflusst. Nach 6 Wochen besteht kein Wirksamkeitsunterschied mehr.<sup>8</sup> Auch bei älteren Patienten (über 60 Jahre) wirken 20-80 mg Fluoxetin gleich gut wie trizyklische Antidepressiva (Doxepin, Imipramin, Amitriptylin mit 50-300 mg). Durch die geringere Inzidenz anticholinergischer Störwirkungen sind in der Fluoxetin-Gruppe Therapieabbrüche seltener (32/136 vs. 45/131).<sup>9</sup>

Über positive Effekte bei Erkrankungen mit Panikreaktionen und Zwangssymptomatik wurde bisher nur in unkontrollierten Studien an kleinen Patientenzahlen berichtet.<sup>12,13</sup> Langzeiteffekte von Fluoxetin bei Kranken mit endogener Depression sind nur in einer offenen Studie untersucht, wobei sich gleiche Rezidivraten und Zeiten bis zum Rezidiv wie bei Imipramin ergaben.<sup>1</sup>

**DOSIS:** Fluoxetin wurde in einem weiten Dosisbereich getestet: Täglich 5 mg\*, 20 mg und 40 mg wirken nach 2-5 Wochen gleich gut. 60 mg pro Tag sind nicht wirkstärker, führen jedoch signifikant häufiger zu Therapieabbrüchen.<sup>10,11</sup> Dosen über 40 mg/Tag sind nicht begründbar.

**UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN:** Diese spiegeln die stimulierenden Wirkungen von Fluoxetin wider. Am häufigsten sind mit 10-25% Übelkeit (25%), Erbrechen, Nervosität, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Angst, Schwindel, Schwitzen und Durchfall (10%), die an

\* FLUCTIN-Kapseln mit 20 mg Wirkstoff sind nicht teilbar.