

8 Antidepressiva

Gerd Laux und Walter E. Müller

8.1 Pharmakologische Wirkung

Für die Therapie stehen heute über 20 unterschiedliche Antidepressiva zur Verfügung, die über unterschiedliche Angriffspunkte (Targets) in die chemische Neurotransmission des Gehirns eingreifen.

Diese **akuten Angriffspunkte** der Antidepressiva sind bis auf agonistische Effekte an Melatonin-Rezeptoren alle mit einer Veränderung der Neurotransmission in den zentralen noradrenergen, serotoninerger und dopaminergen Systemen verbunden:

- Blockade der Rücktransporter von Noradrenalin bzw. Serotonin (5-HT) bzw. Dopamin (Wiederaufnahmehemmung)
- Blockade präsynaptischer Autorezeptoren (α_2)
- Hemmung des Abbaus biogener Amine (MAO-Hemmung)
- 5-HT₂-Antagonismus
- Melatonin-MT₁- und MT₂-Agonismus

Diese akuten Angriffspunkte sind auch die Basis der aktuellen Klassifikation der Antidepressiva (■ Tab. 8.1). Der ursprüngliche Begriff trizyklische Antidepressiva (basierend auf der chemischen Grundstruktur) wird heute abgelöst durch die Bezeichnung nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer. Die zu den Trizyklika gezählten Substanzen Trimipramin und Opipramol, das heute eher als Anxiolytikum gesehen wird, sind allerdings keine Monoamin-Wiederaufnahmehemmer und passen in der neueren Klassifizierung am besten zu den Rezeptorantagonisten.

Nichtselektive, sogenannte trizyklische Antidepressiva (NSMRI, TZA) beeinflussen verschiedene Neurotransmittersysteme über eine Hemmung der Wiederaufnahmesysteme bzw. Hemmung verschiedener Rezeptoren; primärer Effekt für ihre therapeutische Wirkung ist die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin. Die zusätzliche Blockade verschiedener postsynaptischer Rezeptoren (z. B. Acetylcholin oder Histamin) führt zu weiteren Wirkeffekten und auch unerwünschten Arzneimittelwirkungen. (H_1 -Antagonismus und Sedierung; M_1 -Antagonismus und anticholinerge Effekte). Serotonin-selektive Antidepressiva (SSRI) bzw. Noradrenalin-selektive Substanzen (NARI) bewirken durch Blockade des präsynaptischen Serotonin- bzw. Noradrenalin-transporters eine selektive Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin bzw. Noradre-

■ **Tab. 8.1** Pharmakologische Einteilung von Antidepressiva

Substanzgruppen		Wirkstoffe, Handelsnamen [®] (Beispiele)
Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (NSMRI)	Trizyklische Antidepressiva (TZA)	z. B. Amitriptylin (Saroten), Doxepin (Aponal), Clomipramin (Anafranil)
Selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	z. B. Escitalopram (Ciprexal), Fluoxetin (Fluctin), Sertralin (Zoloft)
	Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI)	Reboxetin (Edronax)
	Duale Wiederaufnahmehemmer	SNRI: Venlafaxin (Trevilor), Duloxetin (Cymbalta), Milnacipran (Milnaneurax)
		NDRI: Bupropion (Elontril)
	Rezeptorantagonisten	(NaSSA): Mirtazapin (Remergil)
		Mianserin, Trazodon Trimipramin, Opipramol(?)
Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH)		Tranylcypromin (Jatrosom), Moclobemid (Aurorix)
Melatoninagonist/ Serotoninantagonist		Agomelatin (Valdoxan)

NaSSA: Noradrenalin-Serotonin selektives Antidepressivum; NDRI: selektiver Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitor; SNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor

nal. Infolgedessen kommt es zu erhöhten Konzentrationen dieser Transmitter im synaptischen Spalt. Sogenannte duale Substanzen (Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran) interagieren mit beiden Transporter-Proteinen (SNRI). Auch die Blockade des Transporters für Dopamin (NDRI), wie bei Bupropion, wird für antidepressive Effekte verantwortlich gemacht.

MAO-Hemmer erhöhen die Konzentration von Noradrenalin und Serotonin, indem sie das abbauende Enzym Monoaminoxidase (v. a. MAO-A) hemmen.

Ein weiteres Wirkprinzip ist die Hemmung präsynaptischer Alpha-2(α_2)-Autorezeptoren an der noradrenergen Synapse (Mirtazapin). Die zumindest teilweise Ausschaltung dieses physiologischen Bremsmechanismus, der die Freisetzung von Neurotransmittern reduziert, führt gleichfalls zu einer Erhöhung der synaptischen Verfügbarkeit der beiden Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin.

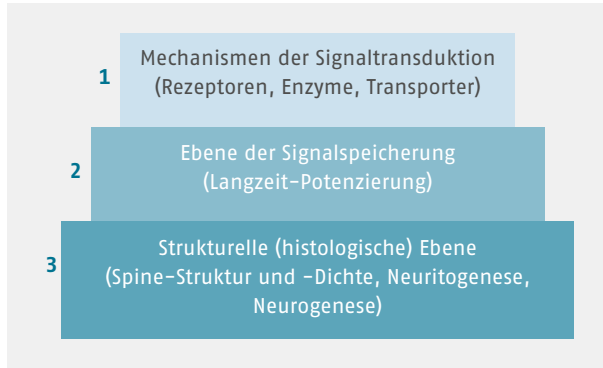
Agomelatin ist ein Agonist an Melatoninrezeptoren (M_1 und M_2) und ein Antagonist an 5-HT_{2C} Rezeptoren. Eine Sonderstellung nimmt **Tianeptin** ein: Es verstärkt die Serotonin-Wiederaufnahme und senkt so extrazelluläre Serotonin-Konzentrationen, es moduliert außerdem direkt die glutamaterge Neurotransmission. Als sogenanntes multimodales Antidepressivum wirkt **Vortioxetin** antagonistisch auf 5-HT₃-, 5-HT_{1D}- und 5-HT₇-Rezeptoren, partiell agonistisch auf 5-HT_{1B}-Rezeptoren, agonistisch am 5-HT_{1A}-Rezeptor und ist außerdem ein Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Die Subs-

tanz wurde vom Hersteller in Deutschland nach gescheiterten Preisverhandlungen vom Markt genommen.

Trimipramin, das zu den Trizyklika gezählt wird, bewirkt keine Monoamin-Wiederaufnahmehemmung, sondern wirkt antagonistisch an Histamin-, Acetylcholin-, Dopamin-, 5-HT₂- und anderen Rezeptoren. **Trazodon** wirkt an Serotonin-Rezeptoren und am Serotonin-Transporter, zusätzlich an H₁- und adrenergen Rezeptoren.

Es konnte gezeigt werden, dass für die Wirkung des **Johanniskrautextrakts** der Anteil an Hyperforin entscheidend ist, das eine Wiederaufnahmehemmung von Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, GABA und L-Glutamat bewirkt, aber auch direkte neurotrophe Eigenschaften über eine direkte Aktivierung eines bestimmten Ca²⁺-Kanals zeigt.

Praktisch alle akuten Angriffspunkte der Antidepressiva (■ Tab. 8.1) liegen in den synaptischen Mechanismen der zentralen serotonergen, noradrenergen und dopaminergen Neurotransmission, Systemen mit einer jeweils sehr kleinen Anzahl von Nervenzellen, die aber trotzdem praktisch alle Funktionen unseres Organismus im Gehirn modulieren. Störungen in diesen Strukturen könnten daher leicht mit der großen Breite des depressiven Syndroms von psychischen über psychomotorische zu somatischen Symptomen verbunden sein, die ja auch alle auf die Therapie mit einem Antidepressivum ansprechen. Die damit verbundene Vorstellung der Korrektur einer spezifischen Störung in diesen Systemen durch die Antidepressiva (z. B. serotonerge-noradrenerge Imbalance-Hypothese) konnte allerdings nie bestätigt werden. Man geht daher heute davon aus, dass diese akuten Effekte nicht direkt mit der antidepressiven Wirksamkeit im Zusammenhang stehen, zumal sie sehr schnell auftreten, die antidepressive Wirksamkeit sich aber langsam über ein bis drei Wochen entwickelt. Adaptive Veränderungen der Neurotransmission (Neuroplastizität), die im ähnlichen Zeitfenster ablaufen, werden daher heute mit der eigentlichen Wirksamkeit der Antidepressiva in Verbindung gesehen (● Abb. 8.1). Hierzu zählen nicht nur adaptive Veränderungen der eigentlichen Neurotransmission (z. B. die Downregulation von Betarezeptoren), sondern besonders auch adaptive Veränderungen an den neuronalen Strukturen (strukturelle Neuroplastizität). Diese betreffen die postsynaptischen Feinstrukturen (Spine-Struktur und Spine-Dichte), aber auch Veränderungen von Dendritenlänge und Dendritenverzweigung und die in wenigen hippocampalen Strukturen mögliche Neusynthese von Nervenzellen (Neurogenese; ● Abb. 8.1) und auf präsynaptischer Seite das Phänomen der Langzeitpotenzierung. Neuroplastizität ist ein wesentlicher Aspekt der Anpassungsfähigkeit unseres Gehirns und scheint bei chronischem Stress und auch Depression gestört zu sein. Eine Normalisierung gestörter Neuroplastizität gilt daher als gemeinsamer Nenner der sich langsam ausbildenden antidepressiven Wirkung der Antidepressiva, wobei, wie in ● Abb. 8.2 dargestellt, die initialen Angriffspunkte sehr unterschiedlich sein können. Ebenfalls unterschiedlich können die einzelnen Signalwege sein, die dann letztlich, bevor es zu den eigentlichen histologisch fassbaren Veränderungen kommt, den Transkriptionsfaktor CREB (cAMP response element-binding protein) als gemeinsame Endstrecke aktivieren. Der aktivierte Transkriptionsfaktor führt dann seinerseits zur Synthese neurotropher Faktoren und damit zum Anstoßen von Neuroplastizitätsphänomenen. Die gemeinsame Endstrecke erklärt, dass sich die im primären Wirkungsmechanismus sehr unterschiedlichen Antidepressiva in der finalen antidepressiven Wirksamkeit eher nicht unterscheiden. In dieses Schema passen sehr gut auch Tianeptin, das zusätzlich zu Effekten in der serotonergen Neurotransmission deutliche Effekte auf Neuroplastizitätsmechanismen über eine direkte Modula-



• **Abb. 8.1** Ebenen der synaptischen Plastizität. Synaptische Plastizität ist ein wichtiger Komplex von Mechanismen, mit denen die individuelle Empfindlichkeit von Synapsen programmiert wird und mit denen die synaptische Funktion adaptiv auf Perioden von Über- bzw. Unteraktivität reagieren kann.

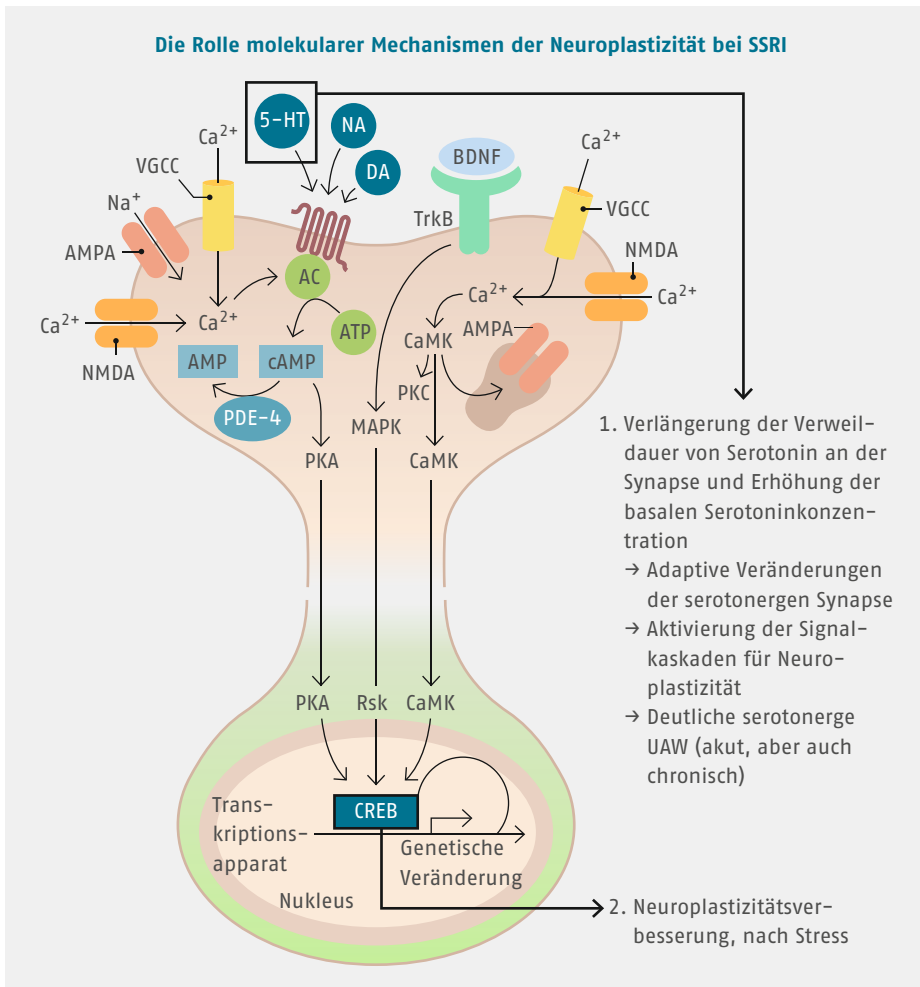
tion glutamaterger Mechanismen aufweist, und der glutamaterge (NMDA) Antagonist Ketamin mit ebenfalls typischen Neuroplastizitätseffekten.

Während damit der akute Wirkungsmechanismus eher nicht von Bedeutung für die finale antidepressive Wirksamkeit ist, scheint er für den individuellen Patienten doch eine wichtige Rolle zu spielen dahingehend, dass der Weg bis zur Verbesserung der synaptischen Plastizität individuell unterschiedlich sein kann. Daher ist es klinischer Standard, bei Nichtansprechen auf ein bestimmtes Antidepressivum alternativ eine Substanz mit unterschiedlichem biochemischem Angriffspunkt zu wählen. Die akuten Angriffspunkte der Antidepressiva (Wiederaufnahmetransporter, Rezeptoren, Enzyme) spielen aber eine sehr große Rolle für die große und sehr unterschiedliche Anzahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der individuellen Antidepressiva, die sehr häufig den Patienten sehr belasten und therapielimitierend sein können. Die Wahl eines bestimmten Antidepressivums für einen bestimmten Patienten ist daher auch sehr deutlich von der zu erwartenden Verträglichkeit im Hinblick auf die UAW, bezogen auf den akuten Wirkungsmechanismus, bestimmt.

8.2 Verhaltenspharmakologie: Möglichkeiten und Probleme

Die Entwicklung praktisch aller heutigen Psychopharmakaklassen geht auf eher zufällige Befunde am Patienten zurück. Das erste Antidepressivum Imipramin beispielsweise sollte ein Neuroleptikum werden und es ist der klinischen Beobachtung des Schweizer Psychiaters Dr. R. Kuhn zu verdanken, dass die antidepressive Wirksamkeit gesehen wurde. Natürlich hat man auf der Suche nach Tiermodellen, um auf ähnliche Substanzen zu testen, nicht auf Bekanntes zurückgreifen können, sondern musste solche Modelle erst entwickeln.

Veränderungen des Spontanverhaltens an gesunden (nicht depressiven) Tieren waren wenig aussagekräftig, zumal das Spontanverhalten deutlich durch die zusätzlichen Rezeptoreffekte geprägt ist, zum Beispiel durch die über den H_1 -Antagonismus ausgelöste Sedierung, die nicht im Bezug zur antidepressiven Wirkung steht. Die später entwickelten Tests zur Verstärkung der Catecholamin-Wirkung wie der **Antagonismus verschiedener Reserpin-Effekte** hatten zwar eine deutliche Vorhersagekraft („predictive validity“) für antidepressive Wirkung, aber nur für funktionelle Analoga der trizyklischen Antidepressiva (TZA) oder Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH) mit direkten Effekten auf die Verfüg-



• **Abb. 8.2** Aktivierung von Neuroplastizität als gemeinsame Endstrecke der Antidepressiva-Wirkung. Nach Aktivierung von unterschiedlichen Targets an der Zelloberfläche führen verschiedene intrazelluläre Signalwege letztlich zur Aktivierung von CREB, einem Transkriptionsfaktor, der zur Aktivierung vieler neurotropher Faktoren führt. Bei den SSRI wird die Signalkaskade durch die Erhöhung der synaptischen Serotoninkonzentration angestoßen, die aber auch gleichzeitig Ursache der vielen serotonergen UAW der SSRI ist (nach Pittenger et al., Neuropsychopharmacology 2008). Während SSRI glutamaterge Mechanismen nur indirekt (über die Aktivierung glutamaterger Neurone) beeinflussen können, hat Tianeptin einen direkten Effekt auf die glutamatergen Signalkaskaden, unter anderem über einen Effekt auf die Verfügbarkeit von AMPA- und NMDA-Rezeptoren (Müller, Psychopharmakotherapie 2016; 23: 102–17).

barkeit der Catecholamine. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind hier eher nicht wirksam. Bei den Neuroleptika waren es verschiedene Tests auf der Basis von durch dopaminerge Stimulation ausgelösten Stereotypen, die die antidopaminerge Wirkung der Neuroleptika abbilden, aber eben nicht die antipsychotischen Eigenschaften.

Eine deutliche Verbesserung in der Verhaltenspharmakologie der Antidepressiva war der **Behaviour-Despair-Test (Schwimmtest)**, in dem ermittelt wird, wie lange die Versuchstiere nach Eintauchen in einen oben offenen Wasserzylinder herumschwimmen, um eine Möglichkeit des Entkommens zu finden, bis sie aufgeben und ein immobiles Stadium (Rückenlage) annehmen. Dieses Aufgeben wird in Analogie zur Verzweiflung (despair) in der Depression gesehen. Damit hat der Test schon eine gewisse „face validity“ oder Augenscheinvalidität, da er ein Verhalten testet, das in Zusammenhang mit der Depression gesehen werden kann, wenn auch an gesunden „nicht depressiven“ Versuchstieren. Ursprünglich entwickelt für nur wenige Applikationen von TZA, spricht der Test aber auch auf andere Antidepressiva wie die SSRI an, wenn die Substanzen über mehrere Tage gegeben werden. Der Test ist relativ leicht durchführbar und reproduzierbar und hat eine deutliche prädiktive Validität, allerdings gibt es eine Reihe von Substanzen mit falsch-positivem oder falsch-negativem Testergebnis.

Einige andere Tests zeigen, was man als „construct validity“ oder theoretische Validität bezeichnet, da man hier Tiere mit Depressions-ähnlichem Verhalten einsetzt. Im **Separationsmodell** werden Jungtiere sozial isoliert (Trennung von den Elterntieren). Als Folge kommt es nach einiger Zeit zu Depressions-ähnlichen Symptomen mit reduzierter Aktivität und beispielsweise Veränderungen der Körperhaltung. Antidepressiva heben diese Verhaltensänderungen auf. Auch hier gibt es verschiedene falsch-positive Substanzklassen. Darüber hinaus bilden die Tiere bestenfalls über die Verhaltensänderungen nur einen kleinen Teil des depressiven Syndroms ab. Auch im **Modell des milden chronischen Stresses** nehmen die Tiere ein für die Depression typisches Verhalten ein. Hier werden die Tiere über längere Zeit einem milden chronischen Stress (Isolation, Lärm, Futterrestriktion) ausgesetzt. Nach einiger Zeit verlieren die Tiere ihre Präferenz für süßes Wasser über normales Trinkwasser. Dies wird als anhedones Verhalten interpretiert in Analogie zur häufig vorhandenen Anhedonie depressiver Patienten. Im Prinzip hat dieser Test damit eine gute theoretische Validität. Er ist aber schwierig durchzuführen und selbst im gleichen Labor zu standardisieren und zeigt große Variabilität von Labor zu Labor.

Ähnliches gilt für den **Test der erlernten Hilflosigkeit** (learned helplessness). In diesem Test erlernen die Tiere durch für sie unvermeidbare Stimuli eine Hilflosigkeit (Fehlen einer Vermeidungsreaktion), die sie auch nach dem Wegfall der Versuchssituation nicht mehr befähigt, Aufgaben durch eine Verhaltensreaktion zu beeinflussen. Diese Unfähigkeit zu reagieren wird durch Antidepressiva aufgehoben, nicht aber durch Neuroleptika und Anxiolytika. Der Test gilt als ein Beispiel für eine gute theoretische Validität, zumal nicht alle der so behandelten Tiere dieses hilflose Verhalten annehmen und biochemische Veränderungen zeigen, die man auch bei depressiven Patienten findet. Er wird damit nur an den Tieren durchgeführt, die „depressiv“ sind. Der Test ist sehr aufwendig, schwierig durchzuführen und zu standardisieren, sodass er in der Pharmaforschung keine große Rolle spielt.

In der Interpretation solcher verhaltenspharmakologischer Befunde muss man sich immer vor Augen halten, dass die Tiere analoge Verhaltensmuster zeigen, aber eben nicht „depressiv“ oder gegebenenfalls auch „psychotisch“ sind (► Kap. 9.1 zur Pharmakologie der Antipsychotika). Keiner der Tests ist allein ausreichend aussagekräftig, sodass man immer versucht, für neue Substanzen möglichst in mehreren Tests positive Effekte zu sehen.

8.3 Klinische Anwendung

8.3.1 Präparate-Übersicht

Die in Deutschland derzeit im Handel erhältlichen Antidepressiva sind in ■ Tab. 8.2 mit dem üblichen Dosierungsbereich aufgelistet.

Die ambulant meistverordneten Präparate in Deutschland waren 2019 Citalopram, Venlafaxin, Mirtazapin und Sertralin (Arzneiverordnungsreport 2020). Das atypische Antipsychotikum Quetiapin ist inzwischen auch zur Zusatzbehandlung (Add on) von (therapieresistenten) Depressionen zugelassen worden.

■ **Tab. 8.2** Derzeit in Deutschland im Handel erhältliche Antidepressiva

Freiname (INN)	Handelsname® (Beispiel)	Substanzklasse	Dosierung [mg/Tag]
Agomelatin	Valdoxan	MT-Agonist, 5-HT _{2c} -Antagonist	25–50
Amitriptylin	Saroten	TZA	50–225
Amitriptylinoxid	Amioxid	mod. TZA	60–150
Bupropion	Elontril	NDRI	150–300
Citalopram	Cipramil	SSRI	20–40
Clomipramin	Anafranil	TZA	50–225
Doxepin	Aponal	TZA	50–300
Duloxetin	Cymbalta	SNRI	30–120
Escitalopram	Cipralex	SSRI	10–20
Fluoxetin	Fluctin	SSRI	20–60
Fluvoxamin	Fevarin	SSRI	50–300
Imipramin	Imipramin-Generikum	TZA	50–300
Johanniskraut	Laif 900	Phytopharmakon (Trockenextrakte)	900
	Neuroplant		600
Maprotilin	Ludiomil	TeZA	50–225
Mianserin	Mianserin-Generikum	TeZA	30–90
Milnacipran	Milnaneurax	SNRI	25–100
Mirtazapin	Remergil	NaSSA	15–45
Moclobemid	Aurorix	RIMA	300–600

■ **Tab. 8.2** Derzeit in Deutschland im Handel erhältliche Antidepressiva (Fortsetzung)

Freiname (INN)	Handelsname® (Beispiel)	Substanzklasse	Dosierung [mg/Tag]
Paroxetin	Seroxat	SSRI	10–50
Reboxetin	Solvex	NARI	4–12
Sertralin	Zoloft	SSRI	50–200
Tianeptin	Tianeurax	SRE	25–37,5
Tranylcypromin	Jatrosom	MAOH	20–60
Trazodon	Trazodon-Generikum	Rezeptorantagonist	150–600
Trimipramin	Stangyl	TZA	100–400
Venlafaxin	Trevilor ret.	SNRI	75–375

MAOH: Monoaminoxidasehemmer; NARI: selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor; NaSSA: Noradrenalin-Serotonin selektives Antidepressivum; NDRI: selektiver Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitor; RIMA: reversibler Inhibitor Monoaminoxidase A; SNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor; SRE: Serotonin-Rückaufnahme-Enhancer; SSRI: selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor; TZA: trizyklisches Antidepressivum; TeZA: tetrazyklisches Antidepressivum; MT: Melatonin-Rezeptor; 5-HT Serotonin-Rezeptor

^a „Second-Line“ (Behandlung mit einem anderen Antidepressivum erfolglos)

Zur Prophylaxe von Depressionen werden neben Antidepressiva auch Stimmungsstabilisierer wie Lithium und Lamotrigin eingesetzt, bei bipolaren Depressionen kommt Quetiapin die derzeit beste Evidenz zu. Für die Rezidivprophylaxe unipolarer Depressionen ist Quetiapin nicht zugelassen, allerdings scheint es Studien nach auch wirksam zu sein.

Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Trizyklische Antidepressiva (= NSMRI, nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer) wie Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin oder Nortriptylin haben sich bei der Behandlung von Depressionen seit vielen Jahren bewährt und erwiesen sich bei etwa 70 % der Patienten in kontrollierten Studien als wirksam. Die Dosierung erfolgt in der Regel einschleichend (initial 50–75 mg/Tag) bis zu Tagesdosen von 150 mg, die bei schwereren depressiven Episoden ambulant nicht selten erforderlich sind. Trimipramin ist zwar chemisch ein TZA, hat aber keinen Effekt auf die Monoaminaufnahme. Es wirkt als Antagonist an Histamin-, Serotonin- und Dopaminrezeptoren.

Serotonin-selektive Antidepressiva

In vielen Ländern haben sich inzwischen Serotonin-selektive Antidepressiva als „First-Line“-Standard-Antidepressiva etabliert. In Deutschland sind derzeit sechs Serotonin-selektive Rückaufnahmehemmer (SSRI) verfügbar. Hinsichtlich ihrer Wirksamkeit sind diese Substanzen basierend auf Tagesdosen von 20 mg Fluoxetin/20 mg Paroxetin/20 mg Citalopram/10 mg Escitalopram/50 mg Sertralin/150 mg Fluvoxamin vergleichbar, wobei höhere Dosen in der Regel nicht zu einer erhöhten Wirksamkeit führen. Für Escitalopram

wurde in kontrollierten Vergleichsstudien eine Überlegenheit gegenüber Citalopram, Fluoxetin und Paroxetin belegt. Die einfache Verordnung (1 Tablette/Tag) impliziert, dass die in der ambulanten Praxis nicht seltene Unterdosierung von Antidepressiva bei diesen Substanzen kaum vorkommt.

Noradrenalin- und Serotonin-selektive Antidepressiva

Zu den Noradrenalin- und Serotonin-selektiven Antidepressiva (SNRI/NaSSA) gehören Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin und Milnacipran. Für diese sogenannten dualen Antidepressiva liegen Studien und Metaanalysen einer möglicherweise überlegenen Wirksamkeit gegenüber SSRI vor, auch wird eine Wirkungsäquivalenz mit Trizyklika angenommen.

Das Noradrenalin-selektive Reboxetin (in Deutschland keine GKV-Kostenerstattung mehr) wirkt eher aktivierend.

Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer

Seit 2007 ist der selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) Bupropion zur Depressionstherapie in Deutschland zugelassen. Die Substanz besitzt ein aktivierendes Profil und wird in den USA häufig zur Augmentation eingesetzt.

Melatonin- und Serotonin-selektive Antidepressiva

Seit 2009 ist in Deutschland Agomelatin verfügbar. Der Melatonin-MT₁/MT₂-Rezeptoragonist und Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptorantagonist scheint insbesondere den im Rahmen der Depression gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus zu normalisieren.

Das seit 1988 in Frankreich, seit 2012 in Deutschland verfügbare **Tianeptin** moduliert glutamaterge Mechanismen, verkürzt die Verweildauer von Serotonin an der Synapse durch eine Aktivierung der Serotonintrückaufnahme und aktiviert besonders deutlich die Neuroplastizität. Die Wirkung scheint derjenigen der SSRI vergleichbar.

Multimodale Antidepressiva

Diese Antidepressiva weisen eine Kombination unterschiedlicher Angriffspunkte und Wirkungsmechanismen im gleichen Transmittersystem auf. Im Falle der Substanz Vortioxetin sind dies Effekte auf prä- und postsynaptische Serotoninrezeptoren sowie eine Hemmung des Serotonintransporters. Besondere Wirkeffekte auf kognitive Funktionen wurden beschrieben. Der Hersteller hat die Substanz 2017 in Deutschland vom Markt genommen, da ihr kein Zusatznutzen attestiert und ein unwirtschaftlicher Erstattungspreis angeboten wurde (Tagestherapiekosten unter 10 Cent). Sie ist aber beispielsweise in Österreich oder der Schweiz verfügbar. Auch die Altsubstanz Trazodon hat multimodale Eigenschaften (Hemmung der Serotoninaufnahme und 5-HT₂-Antagonismus), ist aber auch ein Antagonist an Alpha-1- und Alpha-2-Rezeptoren.

MAO-Hemmer

Eine Sonderstellung unter den Antidepressiva nehmen die Monoaminoxidasehemmer (MAOH) ein. Verfügbar sind der irreversible, nichtselektive MAO-Hemmer Tranylcypromin sowie der reversible MAO-A-Hemmer (RIMA) Moclobemid. MAOH wird eine besondere Wirksamkeit bei sogenannten atypischen Depressionen attestiert, Tranylcypromin wird vor allem bei therapieresistenten Depressionen eingesetzt. Trotz entsprechender Expertenempfehlungen werden irreversible MAOH (zu) selten verordnet.

Phytopharmaka (pflanzliche Präparate)

Bei leicht- bis mittelgradigen Depressionen kann – insbesondere wenn beim Patienten eine entsprechende Attitüde und Präferenz besteht – ein Behandlungsversuch mit einem Johanniskrautpräparat (Hypericum-Extrakt) gemacht werden.

Kontrollierte Untersuchungen der letzten Jahre an ambulanten Patienten belegen eine vergleichbare Wirksamkeit für einige Hypericum-perforatum-Extrakte vs. Citalopram, Paroxetin und Sertralin u. a. Nur für zwei Präparate (Neuroplant[®], Laif[®] 900, Jarsin[®]) sind die Daten ausreichend für eine Zulassung zur Therapie leichter bis mittelschwerer depressiver Episoden. Diese drei Präparate werden auch durch die gesetzlichen Kassen erstattet. Für alle anderen Präparate liegen keine ausreichenden Belege für eine klinische Wirksamkeit vor. Zu bemerken ist, dass Johanniskraut zu den häufigen „Selbstmedikationen“ zählt (Over-the-Counter- bzw. OTC-Medikation) und über die Hälfte der Selbstanwender ihren Arzt über die Selbstmedikation nicht informiert. Dies ist angesichts möglicher Interaktionen zu beachten. Für andere zur „Stimmungsaufhellung“ propagierte Phytopharmaka liegt ebenso wie für homöopathische Präparate kein Wirksamkeitsbeleg vor.

8.3.2 Neuzulassungen und -entwicklungen

In den USA zur Depressionsbehandlung zugelassen wurden der nichtselektive irreversible MAO-Hemmer Selegilin (transdermal) und der Venlafaxin-Metabolit Desvenlafaxin. Experimentelle Studien liegen unter anderem mit dem antimuskarineren Scopolamin und dem N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonisten Ketamin (beide als schnell, aber kurz wirksame Substanzen nach i. v. Applikation), mit Botulinumtoxin(Botox)-Injektionen und dem COX-2-Hemmer Celecoxib vor.

Ketamin wird in subanästhetischen Dosen als i. v. Infusion (nur wenige Dosen) bei therapieresistenten Depressionen eingesetzt mit variabler Wirkung über wenige Tage. Esketamin (Spravato[®]) wurde als Nasenspray zur Reduktion depressiver Symptome, vor allem bei psychiatrischen Notfällen (stationär), kombiniert mit einem oralen Antidepressivum zur akuten Kurzzeitbehandlung bei mittelgradiger bis schwerer Major Depression zugelassen. Ketamin scheint bei Kurzzeitanwendung ähnliche Plastizitätsmechanismen anzustoßen wie Antidepressiva nach längerer Gabe.

Botulinumtoxin wird einmalig in die Glabellaregion injiziert und unterbricht die Facial-Feedback-Schleife durch gezielte Hemmung mimischer Muskeln.

Zur Behandlung postpartaler Depressionen wurde jüngst der GABA-Rezeptormodulator Brexanolon als Infusion des Progesteron-Metaboliten auch in Europa/Deutschland zugelassen.

Ein neuer Review von 14 Studien mit über 6200 Patienten ergab erste Hinweise für eine antidepressive Wirksamkeit antiinflammatorischer Substanzen. Die meisten Daten liegen hierbei für Celecoxib vor.

In Entwicklung sind Glutamat/NMDA-Rezeptorantagonisten/Modulatoren sowie neuronale Nicotin-Rezeptor-Modulatoren. Für einzelne Antidiabetika (Pioglitazon), Antibiotika (Minocyclin) und Darm-Mikrobiota („Psychobiotika“) wurden ebenfalls erste antidepressive Effekte beschrieben. Auch Omega-3-Fettsäuren (mehrfach ungesättigte Fettsäuren, PUFA) kommt möglicherweise eine antidepressive Wirksamkeit zu.

Perspektivisches Ziel ist eine personalisierte Antidepressiva-Therapie, basierend auf Biomarkern und Genotypen. Angesichts der Komplexität der Genregulation und der multiplen Interaktionen mit Umweltfaktoren, ist von einem weiten Weg auszugehen.