

Tianeptin – ein Antidepressivum mit „untypischem“ Wirkungsmechanismus

Hans-Peter Volz, Werneck

Tianeptin ist ein seit vielen Jahren in Frankreich und anderen Ländern zugelassenes Antidepressivum, das einen interessanten, zu allen anderen Antidepressiva unterschiedlichen Wirkungsmechanismus aufweist. Zum einen bewirkt die Substanz eine Erniedrigung der extrazellulären Serotonin-Konzentration, was unter anderem mit einer Verstärkung der Serotonin-Aufnahme in Verbindung gebracht wurde, zum anderen zeigt sie in präklinischen Studien Wirkung auf die Neuroplastizität, synaptische Funktionen, glutamaterge sowie kognitive Prozesse. In einer Reihe von klinischen Studien konnte die Placebo überlegene und im Vergleich mit Standardantidepressiva (v. a. SSRI und Trizyklika) mindestens ebenso gute antidepressive Effektivität von Tianeptin gezeigt werden. Auch positive Langzeituntersuchungen liegen vor. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem der SSRI, allerdings gibt es Hinweise, dass gastrointestinale Nebenwirkungen, Tremor und Palpitationen vergleichsweise seltener auftreten, trockener Mund häufiger. Somit wird in absehbarer Zeit auch in Deutschland eine interessante neue Möglichkeit der pharmakologischen Depressionstherapie zur Verfügung stehen.

Schlüsselwörter: Tianeptin, Pharmakodynamik, Wirkprinzip, Effektivität, Verträglichkeit

Psychopharmakotherapie
2012;19:253–9.

Die genauen neurobiologischen Mechanismen der Ätiopathogenese der Depression sind nicht klar, aber es wird davon ausgegangen, dass eine ganze Reihe Faktoren beteiligt sind, darunter Veränderung im Neurotransmittersystem [25]. Die Monoaminhypothese der Depression, die im Wesentlichen eine Dysbalance der serotonergen, noradrenergen und möglicherweise auch der dopaminergen Transmission postuliert, hat seit der Entdeckung der antidepressiven Wirksamkeit der Monoaminoxidase-Inhibitoren und der Trizyklika die Diskussion seit den 50er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts dominiert [31]. Die genannten Neurotransmitter sind sicherlich an der Genese der Störung beteiligt, allerdings mehren sich seit Jahren die Hinweise, dass die Monoaminhypothese die Ätiologie der Erkrankung bei weitem nicht umfassend erklären kann.

In den letzten Jahren häufen sich die Hinweise, dass die Depression nicht nur mit der Imbalance von Neurotransmittern zu erklären sein kann, vielmehr scheint eine Störung der Neuroplastizität und zellulären Resilienz ebenfalls beteiligt zu sein, Antidepressiva scheinen teilweise auch diese Mechanismen zu beeinflussen [33, 39].

Tianeptin weist einen von anderen Antidepressiva abweichenden Wirkungsmechanismus auf. So konnte in frühen Arbeiten [18, 33] gezeigt werden, dass die Substanz die extrazelluläre Serotonin-Konzentration senkt, was im Sinne einer Verstärkung der Serotonin-Wiederaufnahme interpretiert wurde, wobei dieser Effekt indirekt ausgelöst sein muss, da die Substanz nur eine schwache Affinität für den Serotonin-Transporter aufweist [31]. In der eng-

lischesprachigen Literatur wird dieser postulierte Wirkungsmechanismus mitunter als „selective serotonin reuptake enhancement“ (SSRE) bezeichnet, in Deutschland wird von Serotonin-Reuptake-Enhancement bzw. -Enhancer (SRE) gesprochen.

Im Folgenden werden zunächst, der Struktur von [25] folgend, die Kernbefunde zur Wirksamkeit der Substanz in Bezug auf Gehirnstruktur und Neuroplastizität, synaptische Funktion, glutamaterges System sowie Kognition dargestellt. Dann werden, entsprechend der klassischen Einteilung eines solchen Übersichtsartikels, die pharmakokinetischen Kerndaten und die Befunde zur Wirksamkeit und Verträglichkeit aus klinischen Studien vorgestellt und es wird eine kritische Wertung der Befunde vorgenommen.

Gehirnstruktur und Neuroplastizität

An dieser Stelle wird nicht auf die mittlerweile recht breite Datenbasis zur Rolle der Neuroplastizität im Rahmen der Depressionsgenese eingegangen (für eine Übersicht hierzu siehe [25] sowie [31]). Für *Tianeptin* konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass die Substanz die negativen Effekte von Stress auf die Gehirnsubstanz antagonisiert. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Tianeptin die durch chronischen Stress ausgelösten strukturellen Änderungen im Hippocampus in Spitzhörnchen (*Tupaia belangeri*) verhinderte und den neurona-

Prof. Dr. med. Hans-Peter Volz, Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin Schloß Werneck, Balthasar-Neumann-Platz 1, 97440 Werneck, E-Mail: hans-peter.volz@kh-schloss-werneck.de

len Metabolismus sowie die neuronale Funktion in diesem Gehirngebiet modifizierte [11]. In Tierstudien konnte für Tianeptin auch gezeigt werden, dass es die Stress-induzierte und Glucocorticoid-vermittelte Dendritenatrophie der hippocampalen CA3-Pyramidenzellen verhindern bzw. sogar rückgängig machen konnte [29, 52]. Ähnliches wurde auch für die Stress-induzierte Zunahme der Dendritenlänge und Verzweigung in der Amygdala gezeigt [38]. Eine Reihe weiterer assoziierter Befunde in diese Richtung liegt vor, diese werden aber an dieser Stelle nicht weiter dargestellt.

Wirkungen von Tianeptin auf ZNS-Funktionen

Synaptische Funktion

Hier liegen die meisten Befunde für synaptische Prozesse im Hippocampus und präfrontalen Kortex vor. In diesen Gehirngebieten verstärkte Tianeptin die synaptische Plastizität, ohne die spezifische Funktion der Amygdala bei Tiermodellen für chronischen Stress zu beeinträchtigen. Diese Daten können in dem Sinne gedeutet werden, dass die Substanz Gedächtnisprozesse, vermittelt durch den Hippocampus und den präfrontalen Kortex, unter Stress bessern könnte [13, 43, 44, 49].

Glutamaterges System

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter des ZNS. Seine Freisetzung wird unter anderem durch Glucocorticoide, die im Rahmen der Stressaktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA-)Achse freigesetzt werden, reguliert [16]. Eine Reihe von Befunden, wie kürzlich zusammengefasst [54], weisen auf eine Rolle von Glutamat bei der Genese der Depression hin, auch auf den Einfluss dieses Transmitters auf die Neuroneogenese.

Die verschiedenen Effekte von Tianeptin auf die glutamaterge Transmission sind von McEwen et al. [31] zusammenfassend dargestellt worden. Diese Effekte werden nicht über einen direkten Angriff auf die Glutamat-Rezeptoren im Sinne eines Agonismus oder

Antagonismus vermittelt. Vielmehr scheint der Phosphorylierungsstatus der Glutamat-Rezeptoren im Zentrum der Wirkungsweise von Tianeptin zu stehen, und zwar im Sinne einer Erhöhung der Phosphorylierung intrazellulärer Kinasen, was auch den Effekt von Tianeptin auf die Neurogenese erklären könnte [31, 53].

Den wohl bisher schlagendsten Hinweis für einen Effekt von Tianeptin auf den Glutamat-Stoffwechsel erbrachten Reznikow et al. [40]. Sie konnten mit Mikrodialyse zunächst zeigen, dass akuter Stress die extrazelluläre Glutamat-Konzentration im basolateralen und zentralen Amygdala-Kern erhöht und – sodann – dass Tianeptin im basolateralen Amygdala-Kern diese erhöhte extrazelluläre Konzentration vermindert.

Kognition

Da glutamaterge Rezeptoren mit räumlichem Lernen, Stimulus-Lernen, Arbeitsgedächtnisprozessen sowie anderen höheren kognitiven Funktionen in engem Zusammenhang stehen (für eine Zusammenfassung dieser Befunde, siehe [42]) und Tianeptin in der kurz geschilderten Art und Weise in glutamaterge Prozesse eingreift, war die Vermutung naheliegend, dass die Substanz auch günstige Einflüsse auf kognitive Funktionen ausübt. In der Tat konnte in einer Reihe von Tiermodellen ein kurzfristiger positiver Effekt von Tianeptin auf kognitive Funktionen gezeigt werden [6, 9, 22], wobei allerdings der Beweis, dass dieser positive Effekt tatsächlich durch die Wirkung von Tianeptin auf glutamaterge Prozesse vermittelt wird, bisher noch aussteht [25]. Gute Übersichten über dieses Thema finden sich auch bei [31, 32, 47].

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Tianeptin (**Abb. 1**) zeigt strukturelle Ähnlichkeiten mit trizyklischen Antidepressiva, weist aber ein andersartiges neurochemisches Profil auf. Der Hauptunterschied zu anderen Antidepressiva besteht in seiner Wirkung auf Serotonin. Wie McEwen et al. [31] aus-

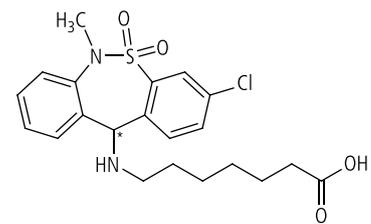


Abb.1. Tianeptin

führen, zeigten frühe Befunde [18, 33], dass Tianeptin die extrazelluläre Serotonin-Konzentration senkt, was zur Hypothese einer Steigerung der Serotonin-Aufnahme durch Tianeptin führte (dieses Prinzip wird auch mit dem Akronym SRE = „serotonin reuptake enhancer“ umschrieben). Aufgrund der geringen Affinität der Substanz für den Serotonin-Transporter ist ein direkter Einfluss auf diesen Transporter nicht wahrscheinlich.

Allerdings sind diese Befunde, die auf der Beobachtung einer erniedrigten extrazellulären Serotonin-Konzentration nach Tianeptin-Gabe basierten, in den letzten Jahren infrage gestellt worden; neuere Untersuchungen [30, 36] fanden nämlich weder im Akut- noch im Langzeitversuch Änderungen der extrazellulären Serotonin-Konzentration in der wachen Ratte. So hat sich die Diskussion des pharmakodynamischen Wirkungsmechanismus, vor allem in neuester Zeit [25, 31], sehr auf die Modifikation des glutamatergen Systems durch Tianeptin fokussiert (s. o).

Die hauptsächlichsten pharmakodynamischen Effekte in Bezug auf Neuroplastizität und Stress-vermittelte Reaktionen sowie Einflussnahme auf das glutamaterge System sind in der Einleitung zusammenfassend bereits dargestellt worden. Eine Zusammenfassung der pharmakodynamischen Effekte der Substanz gibt **Tabelle 1**.

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Daten sind weitgehend der Übersicht von Wagstaff et al. [50] entnommen.

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Tianeptin beträgt 0,3 mg/l, die Zeit bis C_{max} erreicht wird (t_{max}) 0,94 Stunden, die Bioverfügbarkeit nach einer Einfachdosis von 12,5 mg

Tab. 1. Das aus präklinischen Studien gewonnene Profil von Tianeptin [mod. nach 31, 50]

Erniedrigung der extrazellulären Serotonin-Konzentration im Gehirn
Verminderte Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA-)Achse infolge Stress (verminderte Konzentrationen von Corticotropin-Releasing-Faktor und Corticotropin) und Antagonisierung Stress-induzierten Verhaltens und der Atrophie von neuronalen Dendriten
Obwohl es keinen direkten Effekt auf die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin gibt, sind diese Neurotransmitter nach Tianeptin-Gabe in mehreren Gehirngebieten erhöht
Klassische Screening-Tests und Tiermodelle für die Depression (zusätzlich zu den oben erwähnten Modellen für Stress-Reaktionen) haben eine antidepressive Aktivität der Substanz gezeigt
Die Aktivität scheint vom (-)-Enantiomer abhängig zu sein
Der vorherrschende Metabolit (MC ₅ , Pentansäure) scheint antidepressive Aktivität in Tiermodellen der Depression aufzuweisen, aber signifikant weniger als die Muttersubstanz
Eine anxiolytische Aktivität, die von gleichzeitig gegebenem Fluvoxamin antagonisiert wurde, konnte in einigen (aber nicht allen) Tiermodellen gezeigt werden
Keine sedierenden Effekte in Tiermodellen
Die Aktivität scheint selektiv für serotonerge Mechanismen zu sein und präsynaptisch lokalisiert zu sein. In vitro bindet die Substanz nicht oder nur mit sehr geringer Affinität an: α_{1A} , α_{1A} , α_{1B} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 , 5-HT ₁ , 5-HT ₂ , 5-HT ₃ , 5-HT ₄ , 5-HT ₅ , 5-HT ₆ , 5HT ₇ , D ₂ , NMDA-, AMPA-, Kainat-, Benzodiazepin-, GABA _B -Rezeptoren sowie muscarinerge, nicotinerge, histaminerge, Adenosin A ₁ - sowie A ₂ - Rezeptoren sowie Calcium-Kanäle
Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses in Tiermodellen
Verminderung der Alkoholaufnahme und Verminderung der Effekte des Alkoholentzugs in Tiermodellen

betrug bei gesunden Probanden 99%. Die Substanz unterliegt keinem First-Pass-Effekt. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert C_{max} und verlängert t_{max}, aber die Absorption insgesamt bleibt unverändert. Obwohl die Verteilung von Tianeptin schnell ist (Verteilungshalbwertszeit 0,7 Stunden), ist die Protein-Bindung hoch (95%), was zu einem niedrigen Verteilungsvolumen (0,5 bis 0,8 l/kg) bei gesunden Probanden führt.

Die Substanz wird extrarenal verstoffwechselt und weist eine kurze Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2β}; 2,5 Stunden in gesunden Freiwilligen) auf. Der hauptsächliche Abbauweg besteht in einer zweistufigen Beta-Oxidation der aliphatischen Kette, was zu der Bildung der beiden Hauptmetaboliten MC₅ und MC₃ (mit Pentansäure bzw. Propionsäure als Seitenkette) führt. MC₃ ist der Hauptmetabolit von Tianeptin im Urin, MC₅ im Plasma. Tianeptin wird nur in vernachlässigbarem Ausmaß durch das Cytochrom-P450-System metabolisiert, somit besteht hier ein relativ geringes Interaktionsrisiko.

Das pharmakokinetische Profil bei depressiven Patienten unterscheidet sich nicht wesentlich von jenem gesunder Freiwilliger. Steady-State-Bedingungen sollten angesichts der kurzen

Halbwertszeit bei dreimaliger täglicher Gabe nach wenigen Tagen erreicht werden, allerdings gibt es Beobachtungen [41], dass erst nach einem Monat Steady-State-Bedingungen erreicht werden können.

Bei niereninsuffizienten Patienten steigt die Eliminationshalbwertszeit sowie die Area under the curve (AUC) des Metaboliten MC₅, was auf eine verminderte Clearance dieses Metaboliten bei niereninsuffizienten Patienten hinweist. Obwohl die Bioverfügbarkeit auch bei älteren Menschen hoch ist (85%), ist die Clearance im Vergleich zu Jüngeren vermindert. Das pharmakokinetische Profil von Tianeptin ist unverändert bei Patienten mit einer alkoholbedingten Leberzirrhose und bei depressiven Patienten.

Klinische Studien: Wirksamkeit

Die üblicherweise angewandete Dosis von Tianeptin in den kontrollierten Studien betrug 37,5 mg/Tag (3-mal 12,5 mg/Tag). Es wurden depressive Patienten oder Patienten mit einer Depression mit gleichzeitiger Angstsymptomatik untersucht, doppelblind wurden Studien bis zu einer Beobachtungsdauer von 18 Monaten durchgeführt.

Vergleiche versus Placebo

In zwei multizentrischen, doppelblinden, 6-wöchigen Studien wurde die Effektivität von Tianeptin (25–50 mg/Tag) versus Placebo bei 18- bis 60-jährigen depressiven Patienten, die an einer Major Depression litten, untersucht; der initiale Montgomery-Åsberg-Depressionsskala-Gesamtwert musste mindestens 25 betragen (n=127 bzw. 123) [7, 10]. Es zeigte sich eine Abnahme des MADRS-Gesamtwert um 28 bzw. 38% unter Placebo und um 44 bzw. 54% unter Tianeptin (Abb. 2). Die Verbesserung zeigte sich innerhalb der ersten sieben Tage nach Beginn der Studie, der dort bereits vorhandene statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen blieb bis zur Woche 6, dem Ende der Studie, bestehen. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tianeptin – Placebo) betrug in beiden Studien >4 Punkte und ist somit nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant.

Vergleiche mit trizyklischen und tetrazyklischen Antidepressiva

Es sind eine ganze Reihe von Studien – ohne Placebo-Arm – im Vergleich mit einer Reihe anderer Antidepressiva durchgeführt worden. So liegen Ver-

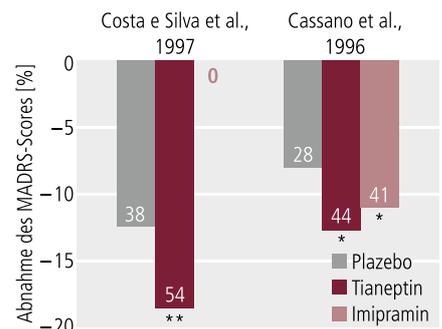


Abb. 2. Vergleichende Effektivität von Tianeptin und Placebo in Patienten mit einer Major Depression. Darstellt ist die Veränderung des Gesamtwerts in der Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (MADRS) von Woche 0 bis Woche 6 in Relation zum Ausgangswert. Die Patienten erhielten zwischen 25 und 50 mg Tianeptin/Tag. In der Studie von Cassano et al. [7] wurde noch ein Imipramin-Arm mitgeführt (100–200 mg/Tag). Dargestellt sind die Ergebnisse der Intent-to-treat-Population (*p < 0,05, **p < 0,01 vs. Placebo) [nach 7, 10, 50].

gleiche versus Amitriptylin [19, 21, 27], versus Clomipramin [37], versus Dosulepin (Dothiepin) [45], versus Imipramin [s. o.; 7, 23], versus Maprotilin [8] und versus Mianserin [2, 4] vor. Nicht alle diese Untersuchungen wurden seinerzeit adäquat publiziert.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Tianeptin (25 bis 50 mg/Tag) eine ähnliche antidepressive Wirksamkeit aufwies wie 50 bis 100 mg Amitriptylin/Tag (4 oder 6 Wochen), 100 bis 200 mg Clomipramin/Tag (6 Monate), oder 30 bis 80 mg Mianserin/Tag (1,5 oder 6 Monate) und einen größeren Effekt hatte als Maprotilin 75 mg/Tag (2 Monate), aber eine geringere Wirksamkeit als Dosulepin 150 bis 225 mg/Tag (1 Monat).

Diese Resultate zeigten sich in den meisten der verwendeten Messinstrumente, so auch in den Responder-Quoten, so dass insgesamt von robusten Ergebnissen ausgegangen werden kann, wengleich die eingeschlossenen Patienten mitunter heterogen zu sein schienen.

In einer Reihe dieser Untersuchungen wurde auch die Angstsymptomatik dieser primär depressiven Patienten erfasst und es konnte gezeigt werden, dass die anxiolytische Aktivität von Tianeptin ähnlich ausgeprägt war wie jene der Vergleichstri- bzw. -tetrazyklika [50].

Vergleiche mit SSRI

Die antidepressive Aktivität von Tianeptin (25 bis 37,5 mg/Tag) scheint ähnlich ausgeprägt wie jene folgender SSRI zu sein: Fluoxetin [1, 17, 28, 35], Paroxetin [16, 51] sowie Sertralin [46]. In einem Vergleich von 37,5 mg Tianeptin/Tag versus 20 mg Fluoxetin/Tag in älteren Patienten zeigte sich in einigen Wirkparametern eine Überlegenheit von Fluoxetin [20]. In einem Teil der Studien (zwei versus Fluoxetin und der Vergleich versus Sertralin) konnte eine mindestens ebenso gute Wirksamkeit von Tianeptin wie jene der einzelnen SSRI gezeigt werden [50].

Kasper und Olié veröffentlichten eine Metaanalyse der Head-to-Head-Studien mit Tianeptin versus SSRI [24], die zwei Studien im Vergleich zu Fluoxe-

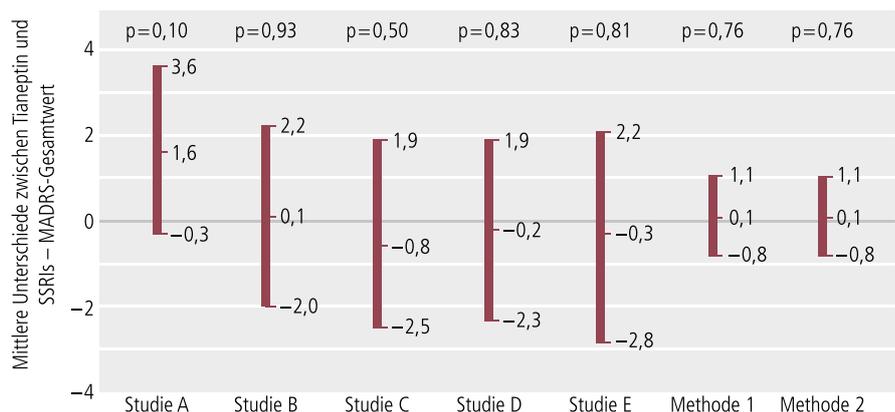


Abb. 3. Metaanalyse von fünf Head-to-Head-Studien in der Akuttherapie der Depression. Es wurden zwei Studien versus Fluoxetin [17, 28], zwei versus Paroxetin [26, 51] und eine gegen Sertralin [46] eingeschlossen. Dargestellt sind die mittleren Unterschiede im Gesamtwert der Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (MADRS) zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall der einzelnen Studien. Rechts die Ergebnisse der Metaanalyse, einmal unter der Voraussetzung gerechnet, dass der Behandlungseffekt in allen eingeschlossenen Studien homogen ist (Methode 1), einmal unter der Voraussetzung, dieser sei inhomogen (Methode 2) [mod. nach 24].

tin, zwei Studien im Vergleich zu Paroxetin und eine Studie im Vergleich zu Sertralin einschloss. Die Metaanalyse mit einer Gesamtpatientenzahl von 1348 Patienten zeigte, dass nach sechswöchiger Behandlung die gleiche Wirksamkeit erreicht wurde (**Abb. 3**).

Langzeitstudien

Mehrere offene Studien zeigten eine gute Langzeitwirksamkeit von Tianeptin (für einen Überblick, siehe [50]). Es wurde auch eine Langzeitstudie über 1,5 Jahre durchgeführt [12], die auch modernen methodischen Kriterien genügt. Depressive Patienten (n=268), die eine mittelschwere bis schwere depressive Episode hatten und mindestens an einer weiteren depressiven Episode in den vorausgegangenen fünf Jahren gelitten hatten, wurden zunächst für sechs Wochen mit 25 bis 50 mg Tianeptin/Tag behandelt; Responder (Verminderung des Gesamtwerts der Hamilton-Depressionsskala [HAMD] $\geq 50\%$) wurden dann doppelblind, randomisiert entweder auf Plazebo (n=74) umgestellt oder mit Tianeptin (n=111) weiterbehandelt und für weitere 16,5 Monate beobachtet. „Relapse“ (erneute Symptomatik in den ersten sechs Monaten nach Randomisierung) bzw. „Recurrence“ (erneute Symptomatik nach den ersten sechs Monaten nach Randomisierung) wurde definiert als ein CGI-

Wert ≥ 4 und/oder ein HAMD-Gesamtwert ≥ 15 . In der Tianeptin-Gruppe kam es zu 18 (16%) Rückfallereignissen, in der Plazebo-Gruppe zu 27 (36%) ($p < 0,01$). In der Überlebenszeitanalyse, die neben dem Ereignis an sich auch die Zeit bis zu dem Ereignis mit berücksichtigt, war das Signifikanzniveau mit $p < 0,001$ noch höher. Auch nach Stratifizierung nach der Zahl der vorangegangenen depressiven Episoden blieb das Ergebnis statistisch signifikant (**Abb. 4**).

Eine Reihe von offenen, aber auch doppelblinden, randomisierten Studien befasste sich auch mit der Effektivität der Substanz bei älteren Patienten und bei depressiven Patienten mit einer komorbiden Alkoholabhängigkeit. Hier

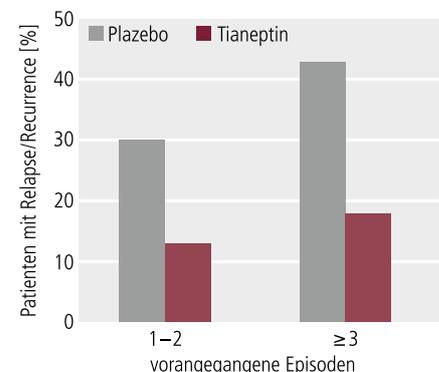


Abb. 4. Effekt von Tianeptin im Vergleich zu Plazebo auf die Zahl der Relapses/Recurrences in Abhängigkeit von der Zahl der vorausgegangenen (in den letzten fünf Jahren) depressiven Episoden. In beiden Gruppen war der Unterschied statistisch signifikant ($p < 0,002$) [nach 12].

zeigte die Substanz ebenfalls eine gute Wirksamkeit. Für eine Übersicht siehe Wagstaff et al. [50].

Klinische Studien: Verträglichkeit

Die von Tianeptin ausgelösten Nebenwirkungen sind insgesamt leicht bis allenfalls mittelschwer ausgeprägt. Bisher war das Nebenwirkungsprofil ähnlich jenem von Placebo, lediglich Kopfschmerzen waren signifikant häufiger als bei Placebo [7, 10, 12] (Abb. 5).

Wagstaff et al. [50] berichten, dass die am häufigsten unter Tianeptin in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen den Gastrointestinaltrakt (z. B. Übelkeit, Obstipation, Bauchschmerzen) oder das ZNS (z. B. Kopfschmerzen, Benommenheit, vermehrtes Träumen, Schlafstörungen) betrafen; auch Mundtrockenheit wurde berichtet. Die Nebenwirkungshäufigkeit nimmt mit zunehmender Einnahmedauer ab.

Eine Metaanalyse zweier sechswöchiger doppelblinder Studien [7, 10] bezüglich sexueller Funktionsstörungen unter Tianeptin-Gabe [14] zeigte, dass Tianeptin (25 bis 50 mg/Tag) die Libido nicht beeinflusste. In diesem Zusammenhang kann auch das Ergebnis einer großen retrospektiven Erhebung in Frankreich [3] berichtet werden; hier wurde bei 4557 ambulant behandelten Patienten eine Spontanerregungsquote sexueller Dysfunktionen von 35% berichtet, diese Quote erhöhte sich nach gezielter Fragebogen-gestützter Anamnese auf 67%. Die Häufigkeit sexueller Dysfunktionen war bei behandelten Patienten höher als bei unbehandelten (71 vs. 65%, $p < 0,01$). Unter der Behandlung mit Tianeptin war diese Häufigkeit statistisch signifikant geringer als unter Behandlung mit SSRI oder Trizyklika.

Unterstützung finden diese Beobachtungen durch eine Untersuchung von El-Shafey et al. [15] an 68 Männern mit einer Depression und gleichzeitiger erektiler Dysfunktion (ED), die im Rahmen eines aufwendigen, doppelblinden, kontrollierten Cross-over-Designs für

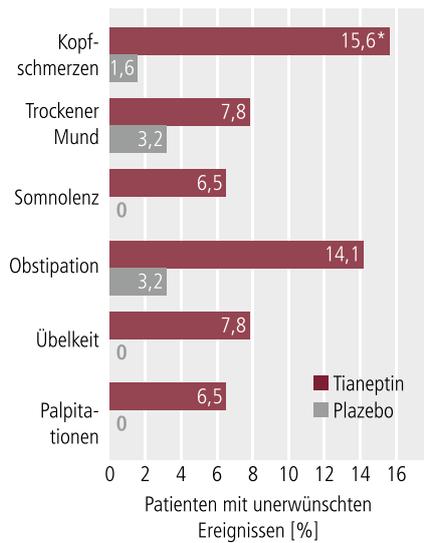


Abb. 5. Darstellung der Nebenwirkungshäufigkeit (in Prozent der Patienten) unter Tianeptin bzw. Placebo in einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie über sechs Wochen [10]. In diese Studie wurden insgesamt 123 Patienten eingeschlossen, Tianeptin wurde in einer Dosis von 25 bis 50 mg/Tag verabreicht. Eine Nebenwirkung ist dann in dieser Abbildung aufgeführt, wenn in mindestens einer Gruppe mindestens 3% der Patienten über diese Nebenwirkung berichteten; * $p = 0,01$ [mod. nach 50].

acht Wochen entweder zunächst Tianeptin oder Placebo für acht Wochen erhielten, dann für weitere acht Wochen jeweils die andere Substanz. Hier besserte sich auch die ED während der Tianeptin-Behandlungsphase statistisch signifikant im Vergleich zur Placebo-Behandlungsphase.

Da die Substanz die Enzyme der mitochondrialen Beta-Oxidation in der

Leber blockiert, könnte sie hepatotoxisch wirken, allerdings ist die Rate der Leberwertenzym erhöhungen sehr gering.

Im Vergleich mit Trizyklika zeigt die Substanz ein klar überlegenes Nebenwirkungsprofil, besonders die ZNS-Effekte einer Reihe von Trizyklika (Müdigkeit, kognitive Beeinträchtigung) treten unter Tianeptin nicht auf. Zudem ist die Substanz (anders als viele Trizyklika) nicht kardiotoxisch, auch besitzt sie keinen Einfluss auf das Körpergewicht [50].

In **Tabelle 2** ist das komparative Nebenwirkungsprofil im Vergleich mit tri- und tetrazyklischen Substanzen zusammenfassend dargestellt.

Das Nebenwirkungsprofil von Tianeptin ist ähnlich dem Profil der SSRI Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin, allerdings gab es Tendenzen (die aber keine statistische Signifikanz erreichten), dass gastrointestinale Nebenwirkungen, Tremor und Palpitationen im Vergleich mit Fluoxetin unter Tianeptin seltener auftraten, während trockener Mund unter Tianeptin häufiger registriert wurde [50]. In einer Studie im Vergleich mit Paroxetin [26] war Tianeptin statistisch signifikant verträglicher.

In den Langzeitstudien [4, 37] zeigte sich ein vergleichbares Bild. Dies trifft auch bei Gabe der Substanz bei älteren Patienten (25 bis 37,5 mg/Tag) oder bei depressiven Patienten mit komorbider Alkoholabhängigkeit zu [50].

Tab. 2. Übersicht über Nebenwirkungen, die statistisch signifikant ($p < 0,05$) häufiger bzw. seltener unter den jeweiligen Vergleichssubstanzen als unter Tianeptin in randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien registriert wurden [nach 50]

Nebenwirkung	Vergleichssubstanz
Nebenwirkungen, die unter Tianeptin signifikant seltener vorkommen als unter der Vergleichssubstanz	
• Autonome Nebenwirkungen (trockener Mund, Hitzewallungen)	Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Maprotilin
• ZNS-Nebenwirkungen (Somnolenz, Schwindel, verminderte Vigilanz)	Amitriptylin, Maprotilin, Mianserin
• Gastrointestinale Störungen	Clomipramin, Imipramin
• Körpergewichtszunahme	Amitriptylin, Maprotilin
• Herzfrequenzzunahme	Amitriptylin
• Tremor	Dosulepin
Nebenwirkungen, die unter Tianeptin signifikant häufiger vorkommen als unter der Vergleichssubstanz	
• Schlafstörungen (Insomnie, Alpträume)	Amitriptylin

Nach Wagstatt et al. [50] fanden sich keine Hinweise für Absetzphänomene oder eine Abhängigkeitsentwicklung. Allerdings wurden in der französischen Fachinformation auf Veranlassung der französischen Zulassungsbehörden Hinweise zu solchen Phänomenen aufgenommen.

Auch hohe Dosen Tianeptin (bis zu 1875 mg über mindestens sieben Monate genommen) zeigten keine toxischen Wirkungen [48].

Dosierung und Einnahme

Die Substanz wird als 12,5-mg-Tablette in den Handel kommen, die empfohlene Dosierung beträgt dreimal 12,5 mg/Tag, eingenommen zu den Mahlzeiten. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig. Bei Patienten älter als 70 Jahre sollte die Dosis auf zweimal 12,5 mg/Tag reduziert werden. Da ein Tianeptin-Metabolit (MC₅) renal eliminiert wird (s. o.), wird bei schwerer Niereninsuffizienz ebenfalls eine Dosisreduktion empfohlen. Die Substanz sollte nicht mit einem MAO-Hemmer kombiniert werden [34]. Desgleichen sollte vor und nach der Therapie mit einem MAO-Hemmer ein Sicherheitsabstand von 15 Tagen eingehalten werden. Die Warnungen vor dieser Kombination sowie der empfohlene Sicherheitsabstand sind in diese Übersicht eingefügt worden, da sie in der Fachinformation (2012) aufgeführt sind; aus pharmakokinetischen und -dynamischen Gesichtspunkten ist dies nicht nachvollziehbar.

Diskussion

Tianeptin wurde 1988 in Frankreich zugelassen, in der Folge in einer Reihe von europäischen Ländern, vor allem in Mittel- und Osteuropa. Somit liegen breite Erfahrungen in der klinischen Anwendung vor. Nun wird diese Substanz auch in nächster Zukunft in Deutschland erhältlich sein.

Neben den in dieser Übersicht dargestellten Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit erscheint der von anderen Antidepressiva verschiedene Wirkungsmechanismus von Interesse.

Außer der Beobachtung, dass die extrazelluläre Konzentration von Serotonin unter Tianeptin abnimmt, verdienen die Beobachtungen zur Modulation der glutamatergen Transmission, ohne dass die Substanz relevante Affinitäten zu einzelnen Glutamat-Rezeptoren aufweist, besonderes Interesse. Diese Modulation glutamaterger Prozesse könnte auch in Zusammenhang stehen mit – im Tierversuch – beobachteten positiven Effekten auf die zerebrale Neurogenese in einzelnen Hirnstrukturen und mit Verbesserungen kognitiver Leistungen. Wenngleich hier schlüssige Beweise in Bezug auf einzelne Stellglieder noch ausstehen, sind dies Beobachtungen, wie sie zu keinem anderen verfügbaren Antidepressivum vorliegen.

Tianeptine, an antidepressant compound with an „atypical” mode of action

Tianeptine is an antidepressant compound approved for several years in France and in some other countries. It shows an interesting mechanism of action, different from all known antidepressants. On the one side the compound leads to a decrease of extracellular serotonin which was associated with an enhanced serotonin uptake, on the other side tianeptine showed in preclinical models a positive influence on neuroplasticity, synaptic function, glutamatergic and cognitive processes. In a considerable number of clinical trials tianeptine showed a superior efficacy compared to placebo and an at least comparable efficacy to standard antidepressants, namely SSRIs and tricyclics. Also positive long-term trials are published. The side effect profile is similar to SSRIs, however, gastrointestinal disturbances, tremor and palpitations are comparatively lower, dryness of mouth higher. Insofar, a new, interesting pharmacological treatment option for depression will also be available in Germany.

Key words: Tianeptine, pharmacodynamics, principle of action, efficacy, tolerability

Literatur

1. Alby JM, Ferreri M, Cabanne J, et al. Efficacy of tianeptine (StablonTM) for the treatment of major depression and dysthymia with somatic complaints. A comparative study versus fluoxetine (ProzacTM) [in French]. *Ann Psychiatr* 1993;8:136–44.
2. Ansseau M, Batallie M, Briole G, et al. Controlled comparison of tianeptine, alprazolam and mianserin in the treatment of adjustment disorders with anxiety and depression. *Hum Psychopharmacology* 1996;11:293–8.
3. Bonierbale M, Lancon C, Tignol J. The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4,557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin* 2003;19:114–24.
4. Brion S, Audrain S, de Bodinat C. Episodes of severe depression in subjects over 70 years

of age. Efficacy and acceptability of tianeptine and mianserin [in French]. *Presse Med* 1996;25:461–8.

5. Brink CB, Harvey BH, Brand L. Tianeptine: a novel atypical antidepressant that may provide new insights in to the biomolecular basis of depression. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2006;1:29–41.
6. Campbell AM, Park CR, Zoladz RR, et al. Pre-training administration of tianeptine, but not propranolol, protects hippocampus-dependent memory from being impaired by predator stress. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:87–98.
7. Cassano GB, Heinze G, L o H, et al. A double-blind comparison of tianeptine, imipramine and placebo in the treatment of major depressive episodes. *Eur Psychiatry* 1996;11:254–9.
8. Chaby L, Grinsztajn A, Weitzmann JJ, et al. Anxio-depressive disorders in menopausal and pre-menopausal women. Double-blind study of tianeptine vs. maprotiline [in French]. *Presse Med* 1993;22:1133–8.
9. Conrad CD, Lalea LA, Kuroda Y, et al. Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment. *Behav Neurosci* 1996;110:1321–34.
10. Costa e Silva JA, Ruschel SI, Caetano D, et al. Placebo-controlled study of tianeptine in major depressive episodes. *Neuropsychobiology* 1997;35:24–9.
11. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:12796–801.
12. Dalery J, Dagens-Lafont V, DeBodin C. Efficacy of tianeptine vs. placebo in the long-term treatment (16.5 months) of unipolar major recurrent depression [in French]. *Encephale* 1997;23:56–64.
13. Diamond DM, Campbell A, Park CR, et al. Preclinical research on stress, memory, and the brain in the development of pharmacotherapy for depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(Suppl 5):S491–5.
14. Ducrocq F. Depression and sexual disorders [in French]. *Encephale* 1999;25:515–6.
15. El-Shafey H, Atteya A, el-Magd SA, Hassanein A, et al. Tianeptine can be effective in men with depression and erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006;3:910–7.
16. Erecinska M, Silver IA. Metabolism and role of glutamate in mammalian brain. *Prog Neurobiol* 1990;35:245–96.
17. Faltus F, Novotny V, Raboch J, Zucha I. Tianeptine for the treatment of major depressive episode: a double-blind study versus fluoxetine. *Eur Psychiatry* 2000;15(Suppl 2):419S.
18. Fattaccini CM, Bolanos-Jimenez F, Gozlan H, Hamon M. Tianeptine stimulates uptake of 5-hydroxytryptamine in vivo in the rat brain. *Neuropharmacology* 1990;29:1–8.
19. Guelfi JD, Pichot P, Dreyfus JF. Efficacy of tianeptine in anxious-depressed patients: results of controlled multicenter trial versus amitriptyline. *Neuropsychobiology* 1989;22:41–8.

20. Guelfi JD, Bouhassira M, Bonett-Perrin E, et al. Study of the efficacy of fluoxetine versus tianeptine in the treatment of elderly depressed patients followed in general practice [in French]. *Encephale* 1999;25:265–70.
21. Invernizzi G, Aguglia E, Bertolino A, et al. The efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorder: results of a controlled double-blind multi-center study vs. amitriptyline. *Neuropsychobiology* 1994;30:85–93.
22. Jaffard R, Mocaer E, Poignant JC, et al. Effects of tianeptine on spontaneous alternation, simple and concurrent spatial discrimination learning and on alcohol-induced alternation deficits in mice. *Behav Pharmacol* 1991;2:37–46.
23. Kamoun A, Delalleau B, Ozun M. Can a serotonin uptake agonist be an authentic antidepressant? Results of a multicenter, multinational therapeutic trial [in French]. *Encephale* 1994;20:521–5.
24. Kasper S, Olié JP. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2002;17(Suppl 3):331–40.
25. Kasper S, McEwen BS. Neurobiological and clinical effects of the antidepressant tianeptine. *CNS Drugs* 2008;22:15–26.
26. Lepine JP, Altamura C, Ansseau M, et al. Tianeptine and paroxetine in major depressive disorder, with a special focus on the anxious component in depression: an international, 6-week double-blind study. *Hum Psychopharmacol* 2001;16:219–27.
27. Lôo H, Malka R, Defrance R, et al. Tianeptine and amitriptyline: controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients. *Neuropsychobiology* 1988;19:79–85.
28. Lôo H, Saiz-Ruiz J, Costa-e-Silva JACE, et al. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *J Affect Disord* 1999;56:109–18.
29. Magarinos AM, Deslandes A, McEwen BS. Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur J Pharmacol* 1999;371:113–22.
30. Malagie I, Deslandes A, Gardier AM. Effects of acute and chronic tianeptine administration on serotonin outflow in rats: comparison with paroxetine by using in vivo microdialysis. *Eur J Pharmacol* 2000;403:55–65.
31. McEwen B, Chattary S, Diamond DM, Jay TM, et al. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry* 2010;15:237–49.
32. McEwen BS, Olié JP. Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine. *Mol Psychiatry* 2005;10:525–37.
33. Mennini T, Mocaer E, Garattini S. Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1987;336:478–82.
34. Neuraxpharm. Fachinformation Tianeptine® (Stand 2012).
35. Novotný V, Faltus F. Tianeptine and fluoxetine in major depression: a 6-week randomised double-blind study. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:299–303.
36. Pineyro G, Deveault L, de Montigny C, Blier P. Effect of prolonged administration of tianeptine on 5-HT neurotransmission: an electrophysiological study in the rat hippocampus and dorsal raphe. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1995;351:119–25.
37. Paes de Sousa M, Figueira L, Ferreira L, et al. Efficacy and acceptability of tianeptine in the long-term treatment of major depression. Double-blind trial: tianeptine vs. clomipramine. Portugal: Servier Especialidades Farmacêuticas, Lda. 2000. (Data on file).
38. Pillai AG, Munoz C, Chattarji S. The antidepressant tianeptine prevents the dendritic hypertrophy in the amygdala and increase in anxiety induced by chronic stress in the rat [abstract no. 762.1]. 34th Annual Meeting of the Society of Neuroscience, 2004, Oct 21–22, San Diego (CA).
39. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:88–109.
40. Reznikov LR, Grillo CA, Piroli GG, et al. Acute stress-mediated increases in extracellular glutamate levels in the rat amygdala: differential effects of antidepressant treatment. *Eur J Neurosci* 2007;25:3109–14.
41. Riché C. The pharmacokinetics of tianeptine and its MC5 metabolite on repeated dosing in depressed adults. Servier, PMH 1574 01 021; Aug. 1991 (Data on file).
42. Robbins TW, Murphy ER. Behavioural pharmacology: 40+ years of progress, with a focus on glutamate receptors and cognition. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:141–8.
43. Rocher C, Spedding M, Munoz C, et al. Acute stress-induced changes in hippocampal/pre-frontal circuits in rats: effects of antidepressants. *Cereb Cortex* 2004;14:224–9.
44. Shakesby AC, Anwyl R, Rowan MJ. Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents. *J Neurosci* 2002;22:3638–44.
45. Švestka J, Synek O. Tianeptine versus desulepine in the treatment of acute depressive disorders. A controlled study [abstract]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10(Suppl 3):S252–3.
46. Szádóczy E, Füredi J. Efficacy and acceptability of tianeptine and sertraline in acute treatment phase of depression. *Neuropsychopharmacologia Hungaria* 2000;II:171–7.
47. Uzbay TI. Tianeptine: potential influences on neuroplasticity and novel pharmacological effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;15:915–24.
48. Vandel P, Regina W, Bonin B, et al. Abuse of tianeptine. A case report [in French]. *Encephale* 1999;25:672–3.
49. Vouimba RM, Munoz C, Diamond DM. Differential effects of predator stress and the antidepressant tianeptine on physiological plasticity in the hippocampus and basolateral amygdala. *Stress* 2006;9:29–40.
50. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine. A review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs* 2001;15:231–59.
51. Waintraub L, Septien L, Azoulay P. Efficacy and safety of tianeptine in major depression: evidence from a 3-month controlled clinical trial versus paroxetine. *CNS Drugs* 2002;16:65–75.
52. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, et al. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Pharmacol* 1992;222:157–62.
53. Wu GY, Cline HT. Stabilization of dendrite arbor structure in vivo by CaMKII. *Science* 1998;279:222–6.
54. Zarate Jr. CA, Du J, Quiroz J, et al. Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1003:273–91.

Die Psychopharmakotherapie im Internet:
<http://www.ppt-online.de>

Für Abonnenten mit Volltextzugriff!