

Sulpirid in der Depressionsbehandlung

Ein Review zu Wirksamkeit und Verträglichkeit

Eckart Rüther, Göttingen/München, Frank Schreyger und Ute Vögtle-Junkert,
Sankt Augustin

Sulpirid (Mereso[®], Meresa[®] forte) ist ein selektiver Antagonist prä- und postsynaptischer Dopamin-D₂-Rezeptoren. Über diesen Wirkungsmechanismus besitzt es neben dem bekannten neuroleptischen Effekt eine antidepressive, aktivierende Wirkung, die sich in niedrigeren Dosierungen bis etwa 400 mg einstellt. Die Vielzahl kontrollierter klinischer Studien zeigt, dass Sulpirid bei depressiven Störungen Placebo deutlich überlegen ist und die Wirksamkeit mit der von trizyklischen Antidepressiva verglichen werden kann, bei meist deutlich schnellerem Wirkungseintritt.

Die jahrzehntelange Erfahrung in der ärztlichen Praxis und umfangreiche Anwendungsbeobachtungen aus den letzten Jahren belegen, dass Sulpirid gut verträglich ist: Die typischen anticholinergen Nebenwirkungen der trizyklischen Antidepressiva oder die unerwünschten Effekte auf die Kreislaufregulation der MAO-Hemmer kommen deutlich seltener vor. Auch ist die Gefahr von Überdosierungen gering, zumal die empfohlene Dosis bei Psychosen das 3- bis 4fache der empfohlenen Dosierung bei Depressionen beträgt.

Die nachgewiesene, antriebssteigernde antidepressive Wirkung, der rasche Wirkungseintritt, das Fehlen von Carry-over-Effekten bei Beendigung der Behandlung, die gute Verträglichkeit und sichere Anwendung machen Sulpirid zu einem Mittel der Wahl in der Behandlung der Depres-

sion und zu einer sinnvollen Alternative bei mangelnder Wirksamkeit oder Verträglichkeit anderer Antidepressiva.

Schlüsselwörter: Antidepressiva, Sulpirid, Depression, Wirksamkeit, Verträglichkeit

Psychopharmakotherapie 2007;14: 3–13.

Rückblick und Einleitung

Das in den 60er Jahren in Frankreich entwickelte Sulpirid ist einer der wenigen Wirkstoffe in der Medizin, die in völlig verschiedenen Indikationsgebieten zur Anwendung kommen:

- Als Benzamid-Derivat besitzt es wie das strukturverwandte Metoclopramid (z. B. Paspertin[®]) antiemetische Eigenschaften und wird auch bei anderen gastroenterologischen Beschwerden wie Colon irritabile oder gastroduodenalen Ulzera eingesetzt [36, 38].
- Es ist wirksam bei Schwindel aufgrund peripherer vestibulärer Störungen wie Morbus Menière [29, 58].
- Selbst in der Psychiatrie, dem Hauptanwendungsgebiet, verfügt Sulpirid über ein weites Wirkungsspektrum, das von der Höhe der verwendeten Dosis abhängt: Neben seinem Einsatz als Neuroleptikum in hohen Dosen bis 1 600 mg täglich bei Schizophrenie, in mittlerer Dosierung bis 400 mg täglich bei Depressionen, kommt es bei Angstzuständen, psychosomatischen und autistischen Störungen, Essstörungen und Alkoholabhängigkeit zur Anwendung [19, 22, 54, 72].

- Außerdem bestehen Verwendungsmöglichkeiten bei neurologischen Erkrankungen wie Chorea Huntington, Spätdyskinesien und Schmerzsymptomatiken [25, 27, 39] sowie in der Gynäkologie bei Laktationsstörungen.

Während der Einsatz von Sulpirid bei den meisten Krankheitsbildern im Laufe der Zeit an Bedeutung verloren hat oder obsolet geworden ist, konnte sich die Anwendung bei Morbus Menière, Schizophrenie und Depressionen behaupten. Allerdings ist es gerade wegen der vielfältigen Indikationen schwer, die Substanz im starren Klassifikationsschema der Psychopharmaka eindeutig in eine der drei großen Gruppen einzuordnen, die der Neuroleptika, der Antidepressiva und der Anxiolytika. Aufgrund der chemischen Struktur hat sich Sulpirid schließlich am nachhaltigsten als atypisches Neuroleptikum etabliert. Als solches wird es seit langem mit gutem Erfolg bei schizophrenen Psychosen eingesetzt; Wirksamkeit und Verträglichkeit sind in diesem Bereich auch gut dokumentiert [12, 18, 44, 46, 78, 83]. Wegen des antriebsnormalisierenden, stimmungsaufhellenden Effekts in Tagesdosen bis 400 mg wird es ebenfalls seit langem zur Behandlung depressiver Störungen angewendet. Dieser Indikation ist weit weniger Interesse geschenkt worden als der neuroleptischen Indikation. Sulpirid wird überdies als einziges Benzamid-Derivat bei Depressionen eingesetzt.

Prof. Dr. Eckart Rüther, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München,
Dr. med. Frank Schreyger, Dr. med. Ute Vögtle-Junkert, Dolorgiet GmbH & Co. KG, Otto-von-Guericke-Str. 1, 53757 Sankt Augustin

Pharmakodynamische Eigenschaften und antidepressiver Wirkungsmechanismus

Psychiatrische Erkrankungen wie Depression und Schizophrenie sind auf biochemischer Ebene durch ein gestörtes Gleichgewicht der Neurotransmitter gekennzeichnet. Sulpirid reguliert die Störung, indem es selektiv mit einer hohen Affinität die zentralen Dopamin-D₂- und -D₃-Rezeptoren im mesolimbischen und mesokortikalen System blockiert (**Abb. 1**). Es zeigt keine Affinität zu D₁-Rezeptoren und nur eine geringe zu D₄- und D₅-Rezeptoren [20, 32, 82, 90].

Die Ergebnisse tierexperimenteller Prüfungen belegen die selektive Rezeptorenblockade: Sulpirid bindet sich nicht an Adenylatcyclase-abhängige Dopamin-D₁-, histaminerge H₁-, serotonerge HT₅-, adrenerge Alpha₁- und Alpha₂-, cholinerge (muskarinerge) und GABA-Rezeptoren [32]. In dem Racemat Sulpirid ist das linksdrehende Enantiomer Levosulpirid in den psychiatrischen Anwendungsgebieten pharmakologisch deutlich aktiver als die rechtsdrehende Form.

Sein dosisabhängiger dualer Wirkungsmechanismus im psychiatrischen Bereich wird heute wie folgt erklärt:

Die antidepressive, aktivierende Wirkung bei niedrigeren Dosierungen bis etwa 400 mg stellt sich dadurch ein, dass präferenziell erst die präsynaptischen Dopamin-D₂-Rezeptoren blockiert werden und somit Dopamin im synaptischen Spalt vermehrt vorhanden ist. Das erhöhte Dopamin-Angebot lässt die Blockade der postsynaptischen Rezeptoren funktionell unvollständig, so dass Dopamin als Neurotransmitter am Neuronenende verfügbar bleibt [3, 16]. Auf welchem pathophysiologischen Weg das durch Sulpirid wieder vermehrt zur Verfügung stehende Dopamin in das Wechselspiel der Neurotransmitter eingreift und depressionslösend wirkt, ist unbekannt. Schon die Pathogenese depressiver Erkrankungen auf molekularer und biochemischer Ebene an sich ist nicht geklärt und wird nur teilweise verstanden: Unter anderem werden erniedrigte Konzentrationen verschiedener

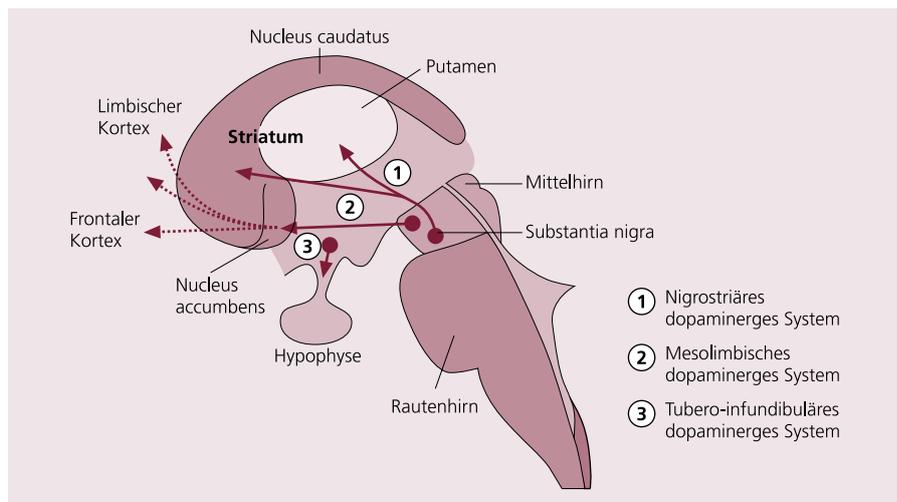


Abb. 1. Darstellung der verschiedenen dopaminergen Systeme im Bereich des Gehirns [nach: Benkert, 15 Jahre Erfahrung mit Dogmatil®, München: W. Zuckschwerdt, 1983]

Neurotransmitter wie Serotonin, Dopamin, Noradrenalin und GABA diskutiert, wobei unklar bleibt, was zu dieser Abnahme der Botenstoffe führt [63, 64, 68, 85]. Auch ist nicht ausreichend untersucht, wie die Neurotransmitter zueinander im Wechselspiel stehen: So ist zum Beispiel bekannt, dass es unter einer Antagonisierung der Dopamin-D₂/D₃-Rezeptoren durch Sulpirid ebenfalls zu einer Erhöhung der Serotonin-Plasmaspiegel kommt, möglicherweise indirekt über noradrenerge Neuronen.

Die neuroleptische Wirkung mit Besserung der produktiv-psychotischen Symptome setzt ab einer Tagesdosis von 400 mg ein und beruht auf einer zunehmenden Hemmung der postsynaptischen Rezeptoren, was zu einer dämpfenden, typisch antipsychotischen Wirkung führt [5].

In den nichtpsychiatrischen Anwendungsbereichen kommt die antivertiginöse und antiemetische Wirkung durch eine Hemmung dopaminergischer Rezeptoren in der Area postrema zustande [15]. Die Blockade auch der im Magen-Darm-Trakt lokalisierten peripheren D₂-Rezeptoren erklärt seine Anwendung in gastroenterologischen Indikationen.

Dopamin-Antagonisten wie Sulpirid, Haloperidol und Metoclopramid verursachen charakteristischerweise eine Hyperprolaktinämie. Über eine Blockade der D₂-Rezeptoren im tubero-infundibulären System kommt es zu einer verminderten Freisetzung des

Prolactin Inhibiting Factor (PIF) und infolgedessen zu einer verstärkten Prolactin-Ausschüttung. Die Erhöhung des Plasma-Prolactinspiegels ist dosisunabhängig und normalisiert sich meist spätestens nach Absetzen von Sulpirid [48, 49].

Das 1999 eingeführte strukturell ähnliche Amisulprid bindet wie Sulpirid selektiv an Dopamin-D₂- und -D₃-Rezeptoren, jedoch spezifischer im limbischen System. In niedriger Dosierung (50–300 mg/d) wirkt Amisulprid auf die negativen Symptome bei akuter Schizophrenie, in hoher Dosierung (400–800 mg/d) auch auf die positiven Symptome der Krankheit. Amisulprid weist eine lineare Pharmakokinetik auf, die Bioverfügbarkeit beträgt 48%. Die Proteinbindung ist niedrig (17%), die Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa 12 Stunden. Zusammenfassend haben Studien am Menschen gezeigt, dass Amisulprid keine Verhaltenstoxizität bei Dosen, die die deutliche antipsychotische Wirksamkeit übersteigen, aufweist und haben bestätigt, dass die ZNS-Effekte dosisabhängig variieren können [71].

Erfahrungen mit Sulpirid als Antidepressivum

Die langjährige klinische Praxis mit Sulpirid und eine Reihe von Studien mit Referenzsubstanzen lieferten bereits bis Ende der 80er Jahre Belege für

Tab. 1. Studien aus den 70er und 80er Jahren mit Sulpirid in der Indikation Depression

Autoren, Jahr	Indikation	Fallzahl	Studiendesign, Dauer	Tagesdosis [mg/d]	Wirksamkeit	Verträglichkeit
Wada, 1974 [87]	Psychosomatische u. anxiodepressive Störungen	62	Randomisiert, doppelblind vs. Plazebo, 3 Wochen	300 Sulpirid	Sulpirid > Plazebo ($p < 0,05$)	Sulpirid = Plazebo
Rimon, 1974, [70]	Reaktive Depression bei Rheumatikern	37	Randomisiert, offen, kontrolliert, 3–8 Wochen	200–500 Sulpirid 50–75 Chlorimipramin	Response Sulpirid = Chlorimipramin	Nicht berichtet
Niskanen et al., 1975 [65]	Psychotische u. neurotische Depressionen	20	Randomisiert, einfachblind, 4 Wochen	400–1 000 Sulpirid 75–200 Amitriptylin	Sulpirid = Amitriptylin Sulpirid > Amitriptylin bei Retardierung	Sulpirid: 2 extrapyramidale NW; Amitriptylin: 3 anticholinerge NW
Yura et al., 1976 [91]	Depressives Syndrom	137	Randomisiert, doppelblind 4 Wochen	150–450 Sulpirid 30–90 Imipramin	Sulpirid = Imipramin	Sulpirid > Imipramin, mehr anticholinerge NW unter Imipramin
Salminen et al., 1980 [76]	Endogene u. sekundäre Depression	14	Offen, 4 Wochen	150–300 Sulpirid	10 Responder (Beck-Score < 14)	3x Galaktorrhö
Aylward et al., 1981 [6]	Endogene u. neurotische Depression	50	Randomisiert, doppelblind, 6 Wochen	400–1 000 Sulpirid 75–200 Amitriptylin	Sulpirid = Amitriptylin	Sulpirid: 6 extrapyramidal-motorische/endokrinologische NW; Amitriptylin: 13 anticholinerge NW
Lestynek, 1983	Mittelschweres depressives Syndrom	17	Offen, 4 Wochen	150 Sulpirid	4-stuf. Globalurteil: 76,5 % sehr gut u. gut	1 orthostatische Hypotonie, 5 moderate Gewichtszunahmen
Standish-Barry et al., 1983 [80]	Major Depression (DSM-III)	36	Randomisiert, doppelblind, 24 Wochen	400–1 000 Sulpirid 75–200 mg Amitriptylin	4, 6, 12 Wo.: Sulpirid = Amitriptylin; 24 Wo.: Amitriptylin > Sulpirid	Sulpirid: 8 extrapyramidal-motorische/endokrine NW; Amitriptylin: 12 anticholinerge NW
Benkert u. Holsboer, 1984 [8]	Endogene Depression (ICD-9)	11	Offen, 3 Wochen	150 Sulpirid	7 Responder (HAMD ≤ 50 % Ausgangswert)	1x Dysmenorrhö
Jaques, 1984 [31]	Depressives Syndrom	33	Offen, 45–90 Tage	50–100 Sulpirid	4-stuf. Globalurteil: 100 % sehr gut	Keine
Chassard et al., 1985	Asthenoanx.-Depression bei Älteren	36	Pat. > 65 J., offen, 6 Wochen	50–150 Sulpirid	4-stuf. Globalurteil: 76,5 % sehr gut u. gut	1x Somnolenz
Maier et al., 1986	Chronische Depression mit Angstsymptomen	6	Randomisiert, doppelblind, cross-over, 4 x 1 Woche	150 Sulpirid Plazebo	Antidepressiv u. anxiolytisch wirksam bei 5 von 6 Patienten	Nicht berichtet
Poinso et al., 1988	Reaktive Depression	66	Randomisiert, doppelblind, 30 Tage	150 Sulpirid 600 Toloxaton	Sulpirid = Toloxaton (HAMD-Mittelwerte)	Sulpirid: 4 NW; Toloxaton: 8 NW

Legende: \geq gleich oder überlegen; \leq gleich oder unterlegen; = gleichermaßen; NW Nebenwirkung

die Wirkung bei Depressionen (**Tab. 1**). In den 90er Jahren wurden größere Studien und Anwendungsbeobachtungen durchgeführt, um den geänderten Anforderungen an klinische Prüfungen Rechnung zu tragen. Diese bestätigten die in den Jahren zuvor gemachten Erfahrungen mit Sulpirid bei Depressionen (**Tab. 2**).

Kontrollierte klinische Studien

Die bedeutendsten Studien aus den 90er Jahren zum Beleg der Wirksamkeit sind die von Bruynooghe et al., 1992 [10], allerdings mit Einschränkung, da die Patientenzahl klein war und mit einer Tagesdosis von 300 mg Sulpirid und 75 mg Amitriptylin therapiert wurde. Rüther et al. [73] hingegen führten ei-

ne Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie durch.

Bruynooghe et al. verglichen in einer randomisierten, doppelblinden Studie die Wirksamkeit von Sulpirid und Amitriptylin bei Patienten mit reaktiver Depression (DSM-III 309.00). Je 25 Patienten erhielten über 4 Wochen täglich entweder 300 mg Sulpirid oder 75 mg Amitriptylin. Hauptzielparameter war der Summenscore der 21 Items umfassenden Hamilton-Depressionsskala (HAMD). Beide Wirkstoffe zeigten eine vergleichbare Wirkung, Sulpirid war jedoch in Bezug auf Wirkungseintritt und Verträglichkeit überlegen. Unter Sulpirid traten praktisch keine der für trizyklische Antidepressiva typischen anticholinergen Nebenwirkungen auf;

extrapyramidal-motorische Störungen unter Sulpirid waren selten und im Allgemeinen nur schwach ausgeprägt.

Da jedoch von Fachkreisen und Behörden, meist aus formalistischen Gründen, das Fehlen eines direkten Vergleichs mit Plazebo kritisiert wurde, konnte der Nachweis der Wirksamkeit von Sulpirid beim depressiven Syndrom erst mit der Studie von Rüther et al. geführt werden, mit der sowohl dieser Forderung als auch dem Bedürfnis nach einer weiteren größeren Studie auf GCP-Niveau nachgekommen wurde. Sie entspricht in ihrem Design den immer noch aktuellen Anforderungen, die an einen Nachweis der Wirksamkeit gestellt werden: prospektive Studie mit Prüfplan, Kontrolle der Verum-Behandlung durch eine Pla-

Tab. 2. Studien aus den 90er Jahren mit Sulpirid in der Indikation Depression

Autoren, Jahr	Indikation	Fallzahl	Studiendesign, dauer	Tagesdosis [mg/d]	Wirksamkeit	Verträglichkeit
Kaiya u. Takeda, 1990	Wahnhafte Depression	28	Retrospektiv, 5 Behandlungsschemata z.T. mehrfach pro Patient, 4–6 Wochen	Antidepressiva vs. Neuroleptika vs. Antidepressiva + Neuroleptika vs. Sulpirid vs. Sulpirid + Antidepressiva. Keine Dosisangabe	Sulpirid u. Sulpirid + Antidepressiva > alle anderen Behandlungen	Nicht berichtet
Mindham et al., 1991 [53]	Mittelschwere Depression	71	Randomisiert, doppelblind, 4 Wochen vs. Dothiepin, vs. Diazepam, vs. Plazebo	300 Sulpirid, 150 Dothiepin, 15 Diazepam	Sulpirid = Dothiepin = Diazepam; alle Verumgruppen > Plazebo in MADRS-Score	Kein Unterschied zwischen den Gruppen
Bruynooghe et al., 1992 [10]*	Reaktive Depression (DSM III 309.00)	50	Randomisiert, doppelblind vs. Amitriptylin, 4 Wochen	300 Sulpirid, 75 Amitriptylin	Sulpirid \geq Amitriptylin	Sulpirid = Amitriptylin; mehr anticholinerge NW unter Amitriptylin
Maier u. Benkert, 1994 [47]	Dysthymie u. Major Depression (DSM-III R)	10	Randomisiert, doppelblind, cross-over vs. Plazebo, 4 x 6 Tage	100–200 Sulpirid	7 Sulpirid-Responder	2x extrapyramidal-motorische NW, 1x gastrointestinale NW
Tsakamoto et al., 1994	Major Depression (DSM-III R)	24	Randomisiert, offen, Einmalgabe morgens vs. abends, 4 Wochen	200 Sulpirid	Kein Unterschied in HAMD-Score	Kein Unterschied zwischen den Gruppen
Fervers et al., 1994 [23]*	Reaktive Depression/psychovegetative Erschöpfung	2 793	Offen (AWB), 6 Wochen	200–400 Sulpirid	Wirkungseintritt rasch; Arzt-Globalurteil: 83 % gut	NW bei 5,8 % der Patienten, Arzt-Globalurteil: 95 % gut
Hortmann u. Tehti, 1996 [30]*	Mittelschwere Depression (ICD-10: F32.1/F33.1)	2 379	Offen (AWB), 6 Wochen	200–400 Sulpirid	Wirkungseintritt rasch; Arzt-Globalurteil: 85 % sehr gut u. gut	NW bei 1,7 % der Patienten, Arzt-Globalurteil: 97 % sehr gut u. gut
Rüther et al., 1999 [73]*	Leichte/mittelschwere Depressionen (ICD-10: F32.0–1 /F33.0–1)	171	Randomisiert, doppelblind vs. Plazebo, 6 Wochen	150–300 Sulpirid	Sulpirid > Plazebo ($p < 0,007$; HAMD u. CGI)	Plazebo \leq Sulpirid mehr endokrine NW unter Sulpirid
N.N., 2000 [61]*	Leichte bis schwere Depressionen (ICD-10: F32.0–2/F33.0–2)	1 040	Offen (AWB), 6 Wochen	200–400 Sulpirid	Wirkungseintritt rasch; Arzt-Globalurteil: 85 % sehr gut u. gut	NW bei 2,8 % der Patienten, Arzt-Globalurteil: 97 % sehr gut u. gut

Legende: \geq gleich o. überlegen; \leq gleich o. unterlegen; = gleichermaßen; NW Nebenwirkung; * = von der Fa. Dolorgiet gesponserte Studien

zebo-Gruppe, Randomisierung der Studienteilnehmer, doppelblinde Anlage und Durchführung. Ziel dieses multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Parallelgruppenvergleichs war der Nachweis der Überlegenheit von Sulpirid (150–300 mg/d) gegenüber Plazebo beim leichten bis mittelschweren depressiven Syndrom (ICD-10: F32.0, F32.1, F33.0, F33.1). Hauptzielgröße war der HAMD-Score, dessen Verlauf in den beiden Gruppen von Tag 1 bis Tag 42 betrachtet wurde. Die Behandlung dauerte 6 Wochen, ihr ging eine einwöchige Plazebo-Run-in-Phase voraus. Vor, während und am Ende der Studie wurden die HAMD-, CGI- (Clinical global impression) und KUSTA-Scores (Kurzskala Stimmung/Aktivierung) ermittelt, die Verträglichkeit beurteilt sowie Laborparameter und Serum-Prolactin bestimmt. 177 ambulante Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit einem Score von 18 bis

27 Punkten auf der 21-Item-HAMD-Skala wurden randomisiert, von denen 171 (Sulpirid: n = 83; Plazebo: n = 88) in die Intention-to-treat-Analyse eingeschlossen werden konnten. Die Ausgangswerte in den beiden Gruppen waren vergleichbar.

Die Senkung des HAMD-Scores von Tag 1 zu Tag 42 war in der Sulpirid-Gruppe 2,5 Punkte größer als in der Plazebo-Gruppe. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0007$). Vergleichbare Werte zeigten die Auswertungen der Fälle, die mindestens 14 Tage oder 42 Tage (per protocol) behandelt wurden. Die Analyse der CGI-Werte erbrachte ähnlich deutliche und klinisch relevante Unterschiede für Sulpirid gegenüber Plazebo. Die Auswertung der KUSTA-Scores ergab überwiegend vergleichbare Werte für beide Gruppen.

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Gruppen in ungefähr gleicher Art

und Häufigkeit auf, wobei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nur bei zwei Plazebo-Patienten auftraten. Die Laborwerte ließen mit Ausnahme der Prolactin-Werte, die bei 50 % der Sulpirid-Patienten leicht über dem Normbereich lagen, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennen. Trotz der hohen Response unter Plazebo-Gabe bei depressiven Störungen ist gerade dessen Verwendung in klinischen Studien aber sehr umstritten und gilt bisweilen als unethisch, insbesondere wegen der Gefahr von Suiziden [24, 86]. Nur sorgfältig geplante Prüfungen mit höchstens mittelschweren Erkrankungen und beschränkter Behandlungsdauer von maximal 4 bis 6 Wochen können ein positives Votum der Ethikkommission erhalten. Dieser Grundforderung ist in der Studie von Rüther et al. entsprochen worden [24, 86]. Diese Studie belegt, dass Sulpirid in einer mittleren Dosie-

zung von 180 mg pro Tag bei leichten und mittelschweren depressiven Zuständen wirksam und gut verträglich ist.

Anwendungsbeobachtungen

Anwendungsbeobachtungen (AWB) gelten nicht als stringenter wissenschaftlicher Nachweis einer Wirksamkeit, ebenso wie offene, unkontrollierte Studien, da ein Vergleichsarm fehlt. Sie stellen aber eine Unterstützung für den Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels unter Alltagsbedingungen dar. Die Wirksamkeit von Sulpirid bei Depressionen wurde durch die Ergebnisse von drei Anwendungsbeobachtungen mit insgesamt mehr als 6000 Patienten bestätigt:

- In der ersten AWB [23] wurden 2793 Patienten mit reaktiver Depression und psychovegetativem Erschöpfungssyndrom über 4 Wochen behandelt. Die Ausprägung von sieben Symptomen der beiden Krankheitsbilder, wie beispielsweise Traurigkeit/Freudlosigkeit, wurde anhand einer vierstufigen Verbalskala (0–3 Punkte) vor und wöchentlich während der Behandlung beurteilt. Während der Summenscore vor Behandlungsbeginn für beide Gruppen zusammen im Mittel bei 12,14 ($\pm 3,77$) Punkten lag, verbesserte er sich unter 4-wöchiger Therapie auf 3,09 ($\pm 3,23$) Punkte bei Studienende.

- Die zweite AWB [30] schloss 2373 Patienten mit der Indikation mittelschwere Depression ein, die nach ICD-10 definiert war (F32.1 u. F33.1: Episoden und Rezidive). Die Ausgangslage und der Behandlungserfolg wurden anhand der nach ICD-10 vorgegebenen Symptomatik und deren Ausprägung (vierstufige Verbalskala: 1–4 Punkte) jeweils vor sowie 1, 2, 3, 4 und 6 Wochen nach Behandlungsbeginn beurteilt. Die Hauptsymptome „gedrückte Stimmung, Interessenverlust und verminderter Antrieb“ verbesserten sich im Schnitt von einem Ausgangswert um 3 Punkte (mittlerer Schweregrad) nach 3 Wochen auf durchschnittlich 2 Punkte (leichte Ausprägung). Die Verbesserung der Symptomatik hielt im weiteren Verlauf der Behandlung an. Das Globalurteil zur Wirksamkeit des Arzneimittels,

ebenfalls auf einer vierstufigen Verbalskala ermittelt, wurde von über 84 % der Patienten mit sehr gut und gut angegeben.

- In der dritten, bislang unveröffentlichten AWB [61] wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer 6-wöchigen Monotherapie mit Sulpirid bei depressiven Episoden und rezidivierenden depressiven Störungen gemäß ICD-10 (F33.0–2 und F32.0–2) ohne Einschränkung des Schweregrades untersucht. Die Bewertungskriterien entsprachen bewusst denen der zweiten AWB. Die Ergebnisse nach Auswertung von 1040 Fällen zeigen, dass eine erste Besserung unter der Behandlung mit Sulpirid rasch, im Schnitt nach 12 Tagen, eintritt. Am Ende der AWB zeigten 55 bis 60 % der Patienten eine Vollremission (völliges Verschwinden) und 31 bis 37 % eine Teilremission der Hauptsymptome. Auch die Gruppe der Fälle mit schweren depressiven Störungen wies eine den anderen Gruppen analoge Entwicklung der Symptomatik auf, konnte also mit Sulpirid als Monotherapeutikum zufriedenstellend behandelt werden. Der ebenfalls erhobene CGI-Index zeigt ähnlich konsistente Ergebnisse: Bereits nach 2 Wochen ist bei 46 % der Patienten eine deutliche Besserung des Zustands festzustellen, nach 6 Wochen ist dies bei 79 % der Fall. Die globale Wirksamkeit von Sulpirid bei Behandlungsende wurde von den Prüfärzten insgesamt in 84 % der Fälle mit sehr gut und gut angegeben.

Daten zum Wirkungseintritt

In allen Studien fällt insbesondere der relativ schnelle Wirkungseintritt von Sulpirid auf: Nach 1, spätestens nach 2 Wochen Behandlung berichten Patienten in der Regel über eine deutliche Besserung der Beschwerden. Mit Ausnahme der Bruynooghe-Studie wurden die relevanten Parameter in allen anderen Studien bereits nach 7 Tagen erhoben. Es zeigte sich, dass die depressive Symptomatik schon nach 1 Woche nachhaltig beeinflusst wird. In der Rüther-Studie lässt sich sogar eine Korrelation zum Hamilton-Score nach 7 Tagen aufzeigen.

Dies ist ein bedeutender Befund, da depressive Patienten stark unter ihrer Krankheit leiden, ähnlich wie Schmerzpatienten: Je früher sich daher eine erste Besserung einstellt, desto eher ist eine gute Compliance gesichert. Eine rasche Besserung ist so relevant, dass die Forderung nach sehr kurzen Studien von nur 2 Wochen zum Nachweis der Wirksamkeit laut wurde: Substanzen, deren Wirksamkeit postuliert wird, sollten bis zu diesem Zeitpunkt anhand einer sensitiven Methode den entsprechenden Nachweis erbringen; überdies könnte so auch die Diskussion um die Notwendigkeit von Placebo entschärft werden [57]. Auch ist ein frühes Einsetzen der Wirkung ein wichtiger Hinweis auf einen erfolgreichen Abschluss der Behandlung: Mehr als zwei Drittel aller Patienten mit früher Besserung werden als so genannte Responder definitiv auf die Behandlung ansprechen [81].

Allerdings fehlt ein Konsensus darüber, welches Kriterium für einen raschen Wirkungseintritt verwendet wird und wie „hart“ es sein soll [55, 57, 81].

Die jahrzehntelange therapeutische Praxis hat erbracht, dass Sulpirid insbesondere bei leichten bis mittelschweren Depressionen rasche Therapieerfolge aufweist, während schwere Depressionen nur ungenügend ansprechen, wie eine 1984 durchgeführte Studie gezeigt hat [8]. Auch andere Autoren schätzen die Beeinflussung der Depression bei Sulpirid verglichen mit den SSRI als eher geringer ein [41].

Studien zur Langzeitanwendung

Die Langzeitanwendung von Sulpirid ist lediglich in einer Studie von Standish-Barry et al., 1983 [80] untersucht worden. Nach 3-monatiger Anwendung zeigten beide Wirkstoffe eine deutliche Wirksamkeit auf die Symptomatik, die auch nach 6 Monaten anhält. Amitriptylin wies bei Behandlungsende eine etwas bessere Wirkung als Sulpirid auf. Allerdings war die Fallzahl mit 18 Patienten pro Gruppe nicht sehr umfangreich.

Die Tagesdosierung von Sulpirid zwischen 150 und 400 mg, in zwei bis drei Einzelgaben von 50 bis 200 mg ge-

ben, hat sich über all die Jahre als effektiv und ausreichend erwiesen, um Depressionen wirksam und rasch behandeln zu können. Insbesondere bei Langzeitbehandlung und zur Rezidivprophylaxe verwenden behandelnde Ärzte Sulpirid in noch geringeren Tagesdosierungen von 50 bis 100 mg.

Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit

Die Ergebnisse vieler klinischer Prüfungen über einen langen Zeitraum haben erbracht, dass Sulpirid bei leichten und mittelschweren depressiven Erkrankungen wirksam ist, aber auch bei schweren Krankheitszuständen zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik führt. Sein jahrzehntelanger Einsatz in der täglichen Praxis bekräftigt die Überzeugung der behandelnden Ärzte, dass Sulpirid auch im Vergleich zu den „modernerer“ Substanzen seinen Platz als Antidepressivum, auch in der Langzeittherapie, hat.

Verträglichkeit

Eine Gelegenheit, die Inzidenz von Nebenwirkungen von Sulpirid in niedrigerer Dosierung zu bestimmen, bietet die Analyse der drei mit relativ großen Patientengruppen durchgeführten Anwendungsbeobachtungen bei Depressionen: Fervers et al., 1994 [23]; Hortmann u. Tehti, 1996 [30]; N.N., 2000 [61].

Tabelle 3 gibt die Art der dort aufgetretenen Nebenwirkungen wieder, gliedert nach Organsystemen, sowie deren Häufigkeit. Letztere wird gemäß der gültigen europäischen Guideline on Summary of Product Characteristics [92] folgendermaßen festgelegt:

- sehr häufig ($\geq 10\%$)
- häufig ($\geq 1\% - < 10\%$)
- gelegentlich ($\geq 0,1\% - < 1\%$)
- selten ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)
- sehr selten ($< 0,01\%$)

Beobachtungsabbrüche wegen Verstärkung der depressiven Symptomatik oder mangelnder Wirksamkeit wurden 41-mal vorgenommen und wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei 67 Patienten. Schwerwiegende Nebenwirkungen ließen sich bei keinem der etwa 6000 Patienten beobachten.

Tab. 3. Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen aus Anwendungsbeobachtungen

Nebenwirkungen	Fervers [23] (n = 2397)	Hortmann [30] (n = 2373)	N. N. [61] (n = 1040)	Gesamt (n = 5810)
Generalisierte Störungen				
Allergische Reaktionen	0	0	1	1 (>0,01%)
Asthenie	0	0	1	1 (>0,01%)
Kardiovaskuläres System				
Herzrhythmusstörungen	3	1	0	4 (>0,01%)
Hypertonie	0	1	1	2 (>0,01%)
(Orthostatische) Hypotonien	2	0	1	3 (>0,01%)
Palpitationen	1	0	1	2 (>0,01%)
Gastrointestinaltrakt				
Magenschmerzen, -beschwerden	12	3	0	15 (>0,1%)
Übelkeit und Erbrechen	7	0	2	9 (>0,1%)
Verdauungsstörungen	3	0	1	4 (>0,01%)
Nervensystem				
Angst, Alpträume	5	0	0	5 (>0,01%)
Anticholinerge NW (Mundtrockenheit)	12	1	0	13 (>0,1%)
Appetitzunahme	2	6	0	8 (>0,1%)
Extrapyramidal-motorische Störungen	2	2	1	5 (>0,01%)
Kopfschmerzen	7	3	0	10 (>0,1%)
Müdigkeit	5	3	1	9 (>0,1%)
Nervosität, Unruhe, Erregung	18	5	1	24 (>0,1%)
Parästhesien/Geschmackstörung	2	0	0	2 (>0,01%)
Schwindel	6	4	3	13 (>0,1%)
Schwitzen	7	1	0	8 (>0,1%)
Sehstörung	0	1	0	1 (>0,01%)
Schlafstörungen	7	2	2	11 (>0,1%)
Tremor/Zittern	6	0	0	6 (>0,1%)
Haut				
Hautreaktionen	2	0	2	4 (>0,01%)
Urogenitaltrakt				
Miktionsstörungen	1	0	1	2 (<0,01%)
Potenz-/Libidostörung	0	1	0	1 (>0,01%)
Stoffwechsel				
Gewichtszunahme	11	0	3	14 (>0,1%)
Endokrin bedingte Störungen				
Galaktorrhö, Zyklusstörungen, Mastopathien	17	6	7	30 (>0,1%)
Gesamt	138 (5,8%)	40 (1,7%)	29 (2,8)	207 (3,6%)

Analysiert man die Häufigkeit der in den drei Anwendungsbeobachtungen aufgetretenen Nebenwirkungen, so finden sich höchstens „gelegentlich“ auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Prolactin-bedingte Nebenwirkungen, extrapyramidal-motorische Störungen aller Art und Nervosität und Unruhe. Allerdings wurden, dem Charakter von Anwendungsbeobachtungen entsprechend, Prolactin-Plasmakonzentrationen nicht bestimmt, so dass eine Häufigkeitsabschätzung

dieser Nebenwirkung nicht vorgenommen werden konnte.

Damit bestätigen auch die drei Anwendungsbeobachtungen die niedrige Rate von 3,6% an unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Sulpirid, die in der niedrigeren Dosierung bei Depressionen deutlich günstiger ist als die bei Schizophrenie. Für diese Indikation existieren mehrere Übersichtsarbeiten zur Verträglichkeit von Sulpirid unter Kurzzeit- und Langzeitbehandlung [4, 11, 42, 50]. Trotz der in der Schizophrenie verwen-

Tab. 4. Nebenwirkungsprofile von Antidepressiva

Nebenwirkungen	Sulpirid	Trizyklika Amitriptylin	MAO- Hemmer, Moclobemid	SSRI Fluoxetin	SSNRI Venlafaxin
Generalisierte Störungen					
Allergische Reaktionen		xx			
Asthenie				xxxx	xxx
Kardiovaskuläres System					
Herzrhythmusstörungen	xxx	xxxx			xx
Hypertonie	xx		x		xxx
(Orthostatische) Hypotonien	xx	xxxx	x		xx
Palpitationen				xxxx	
Gastrointestinaltrakt					
Bauchschmerzen			x		
Übelkeit und Erbrechen	xxx		xxx	xxxx	xxxx
Verdauungsstörungen	xxx	xxxx	x	xxxx	xxx
Nervensystem					
Aggression		xxxx			
Angst			xx	xxxx	
Appetitlosigkeit				xxxx	xxx
Appetitzunahme	xx				
Benommenheit		xxxx	xxx	xxxx	
Extrapyramidal-motorische Störungen	xx			xx	
Kopfschmerzen	xxx		xxx	xxxx	
Müdigkeit	xxx	xxxx		xxxx	xxx
Mundtrockenheit	xxx	xxxx	xxx	xxxx	xxx
Nervosität, Unruhe	x	xxx	xx	xxxx	xxx
Parästhesie/Polyneuropathie		x			xxx
Schlafstörungen	xx		xxx	xxxx	xx
Schwindel	xxx	xxxx	xx	xxxx	xxx
Schwitzen	xxx	xxxx		xxxx	xxx
Sehstörungen	xx	xxxx		xxxx	xxx
Sprachstörungen		xxxx			
Verwirrtheit/ Konzentrationsstörungen	xx	xxx	x	xxx	
Tremor/Zittern		xxxx		xxxx	xxx
Haut					
Hautreaktionen		xxx	xxx	xxx	xx
Urogenitaltrakt					
Miktionsstörungen	xx	xxx		xxx	xxx
Potenz-/Libidostörungen	xx	xxx		xxxx	xxx
Stoffwechsel					
Gewichtsabnahme				xxxx	xxx
Gewichtszunahme	xx	xxxx			xx
Endokrin bedingte Störungen					
Galaktorrhö, Amenorrhö	xxx	xx			
Laboranomalien					
Hyperprolaktinämie	xxxx				
Hyponatriämie		xxx		xx	xx
Blutbildveränderungen		xx			xx
Transaminasenanstieg		xxxx	xx	xx	xx

xxxx = sehr häufig ($\geq 10\%$); xxx = häufig ($\geq 1\% - < 10\%$); xx = gelegentlich ($\geq 0,1\% - < 1\%$); x = selten ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)

deten hohen Dosen von in der Regel 600 bis 1 600 mg/d attestieren alle Autoren eine gute Verträglichkeit und eine Unbedenklichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Sulpirid.

Tabelle 4 gibt eine vergleichende Übersicht über das Nebenwirkungsprofil von Sulpirid und den jeweiligen Leitsubstanzen der bekanntesten Wirkstoffklassen der Antidepressiva. Als Grundlage für diese Übersicht dienten die Fachinformationen und Mustertexte aus dem Jahr 2002 und 2005. Die Quantifizierung der dort angegebenen Nebenwirkungen erfolgte unter Anpassung an die Vorgaben der oben genannten Leitlinie zur Erstellung der zusammenfassenden Produkt-Merkmale. Nicht erfasst sind Nebenwirkungen, die nur sehr selten oder vereinzelt auftreten.

Anhand der Tabelle kann die gute Verträglichkeit von Sulpirid im Vergleich zu den anderen Antidepressiva, das relativ enge Nebenwirkungsspektrum und die niedrige Nebenwirkungsrate leicht abgelesen werden. Die gute Verträglichkeit als Antidepressivum könnte möglicherweise noch deutlicher ausfallen, wenn in die Mustertexte von Sulpirid nicht auch die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen mit eingeflossen wären, die unter der Behandlung mit den hohen antipsychotischen Dosierungen verursacht wurden. Neben Sulpirid weist auch Moclobemid (z. B. Aurorix®) ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf. Dennoch muss die Frage nach der Gewinnung der Inzidenzzahlen in den Mustertexten und Fachinformationen gestellt werden: So haben die Anwendungsbeobachtungen mit Sulpirid deutlich geringere Raten an Nebenwirkungen ergeben als die in den Mustertexten aufgeführten Prozentangaben. Dasselbe gilt auch für die verglichenen Wirkstoffe, insbesondere die neueren Wirkstoffe wie die SSRI: In großen Drug-Monitoring-Studien wie der AMÜP-Studie (Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie) mit über 15 000 Patienten und der AMSP-Studie (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) mit fast 50 000 Fällen konnte eine Inzidenz von 10% und mehr für eine bestimmte unerwünschte Arzneimittelwirkung nicht

festgemacht werden. Bei entweder nahezu identischer Nebenwirkungsrate oder bei allenfalls leichten Vorteilen in der Verträglichkeit zugunsten der neueren Wirkstoffe fand sich vor allem ein Unterschied im Nebenwirkungsprofil [26]: Während toxische Delirien und erhöhte Leberenzyme die häufigsten Nebenwirkungen unter trizyklischen Antidepressiva waren, stellten psychische und neurologische Reaktionen die prominentesten Nebenwirkungen unter den SSRI dar.

Sowohl aus den Tabellen als auch aus der Literatur sind für Sulpirid im Vergleich zu den anderen antidepressiv wirkenden Substanzen folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen typisch:

Gewichtszunahme

Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung ist ein typisches Problem bei der Behandlung mit Sulpirid und Neuroleptika [84]. Aber auch die klassischen Antidepressiva einschließlich der SSRI und MAO-Hemmer besitzen diese Nebenwirkung, wenn auch in deutlich geringerem Ausmaß [89].

Da nur eine geringe Zahl der Patienten unter einer Sulpirid-Behandlung an Gewicht zunimmt, ist wie auch bei anderen Nebenwirkungen, eine genetische Prädisposition erforderlich. Hinzu kommt, dass die Adipositas bereits häufig ein Symptom der Grunderkrankung darstellt und übergewichtige Depressive für eine weitere Gewichtszunahme anfälliger sind als depressive Patienten mit Normgewicht [9, 35]. Andererseits kann eine Gewichtszunahme ein Indiz für eine beginnende Besserung sein, wenn vor der Behandlung die Depression zu einem Gewichtsverlust geführt hat.

Der Pathomechanismus, der zur Gewichtszunahme führt, ist nicht geklärt. Sie wird wohl in der Regel hauptsächlich über eine Appetitsteigerung verursacht, die auf dem Boden einer Interaktion mit neuronalen Dopamin-, Serotonin- und Histamin-Rezeptoren entsteht. Aber auch endokrin-metabolische Störungen des Stoffwechsels und der Gewichtsregulierung spielen eine zusätzliche Rolle. Hier scheinen eine

Hyperprolaktinämie und gegebenenfalls eine erhöhte Insulin-Resistenz involviert zu sein, obwohl Sulpirid keine Hyperglykämien verursacht [7]. Andere Hormone wie Estrogene, Testosteron, thyreotrope Hormone und Cortison sowie Lipide bleiben unter Sulpirid-Behandlung unbeeinflusst und tragen nicht zu einer Gewichtszunahme oder Appetitsteigerung bei [7].

Nebenwirkungen aufgrund erhöhter Plasma-Prolactin-Werte

Ein weiteres typisches Merkmal der Therapie mit Sulpirid ist die regelmäßige Erhöhung der Plasma-Prolactin-Werte. Durch Dopamin-Antagonisten wie Sulpirid, Haloperidol und Metoclopramid wird die hemmende Wirkung des Dopamins auf die Prolactin-Ausschüttung funktionell antagonisiert, so dass es zur vermehrten Prolactin-Freisetzung kommt. Selbst nach oraler oder parenteraler Einmalgabe niedriger therapeutischer Dosen von Sulpirid treten schon innerhalb einer Stunde Normüberschreitungen der Prolactin-Spiegel auf, die bei chronischer Gabe innerhalb von 1 bis 2 Wochen ihre maximale Höhe und ein Plateau erreichen. Danach fallen sie und normalisieren sich bereits vor oder spätestens nach Absetzen vollständig [48, 49]. Eine Korrelation zwischen der Höhe der Sulpirid-Dosis und der Höhe des Plasma-Prolactin-Spiegels und auch zwischen der Höhe des Prolactin-Spiegels und der Häufigkeit entsprechender klinischer Symptome besteht nicht [51, 13].

Selbst hohe Plasma-Prolactin-Konzentrationen müssen nicht zwangsläufig zu den entsprechenden klinischen Symptomen (Galaktorrhöen und Amenorrhöen) führen. Mastodynien oder Potenz- und Libidostörungen beim Mann treten nur gelegentlich auf [4, 37, 51]. Diese Erkenntnis bestätigte sich in der Studie Rütther et al. [73], in der die Patienten mit den höchsten gemessenen Werten (max. 213,7 ng/ml) symptomfrei blieben, und die wenigen Fälle mit Galaktorrhö oder Mastodynien eher mäßig erhöhte Werte von max. 71,8 ng/ml aufwiesen. Im Grunde können fast alle Psychopharmaka durch Veränderung

der Neurotransmitterwirkung die Prolactin-Ausschüttung provozieren, wenn auch in geringerer Ausprägung. Antidepressiva wie SSRI und MAO-Hemmer regen die Hormonsekretion an und lösen die entsprechenden Symptome aus, indem sie indirekt hemmend auf die Dopamin-Übertragung wirken [17, 67].

Extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen

Eine Vielzahl von Wirkstoffen, unter ihnen beispielsweise Calciumkanalblocker und Antiparkinson-Mittel, kann extrapyramidal-motorische Störungen mit Früh- und Spätdyskinesien verursachen [33, 56].

Dennoch werden meist Neuroleptika und mit ihnen Benzamid-Derivate wie auch Metoclopramid mit diesen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. So findet sich auch Sulpirid in dieser Reihe, obwohl es selbst gelegentlich als ein Mittel zur Therapie von Dyskinesien eingesetzt wird. Im Gegensatz zu den klassischen Neuroleptika werden sie unter den Benzamiden deutlich seltener beobachtet [4].

Der Pathomechanismus Neuroleptika-induzierter extrapyramidal-motorischer Störungen ist unklar: Hypothesen sind eine Dysregulation auf dem Niveau striataler Dopamin-Rezeptoren im Sinne einer Rezeptor-Überempfindlichkeit und eine Fehlfunktion nichtdopaminerg Neurotransmittersysteme wie beispielsweise eine GABAerge Hypofunktion [69, 75].

Stets reversible und meist gut auf Anticholinergika ansprechende Frühdyskinesien können innerhalb weniger Stunden bis Tage nach Behandlungsbeginn auftreten und äußern sich in Blickkrämpfen, Torticollis und Halbseitenkrämpfen. Nach mehreren Wochen, selten früher, kann ein akinetisches Syndrom (medikamentöses Parkinsonoid) auftreten oder auch eine Sitzunruhe (Akathisie).

Spätdyskinesien treten erst nach monatelanger Behandlung oder erst dann nach Absetzen der Medikation auf und können irreversibel bleiben. Die Symptome sind vielfältig, meist handelt es sich um Hyperkinesen, vor allem im

Mundbereich und an den Extremitäten [2, 21].

Risikofaktoren für das Entstehen extrapyramidal-motorischer Störungen werden in der Literatur widersprüchlich angegeben: Der Einfluss von Alter, Tagesdosis, Dauer der Behandlung, Art des Arzneimittels oder Grunderkrankungen wird kontrovers beurteilt [60, 79]. Allerdings wird dafür eine starke genetische Komponente geltend gemacht, umso mehr, als auch nach vergleichsweise niedrigen Dosen und kurzer Therapie-dauer Symptome beobachtet werden, während selbst nach langer Anwendung in hoher Dosierung Patienten symptomfrei bleiben [59].

Die langjährige Erfahrung mit Sulpirid zeigt, dass es sich hierbei um ein nicht häufiges Ereignis handelt: In Studien und Anwendungsbeobachtungen liegt die Inzidenz unter 1%, in der Literatur werden in der Regel Einzelfälle oder Sammlungen von Einzelfällen geschildert [1, 21, 34, 45, 52]. In sehr seltenen Einzelfällen trat unter Sulpirid in Kombination mit anderen Neuroleptika, welche für sich mit einem MNS-Risiko behaftet sind, ein malignes neuroleptisches Syndrom auf. Auch einzelne Fälle von späten Dyskinesien sind beobachtet worden [28].

Die von Alberts 1985 [4] angegebene Häufigkeit von 13% konnte nicht bestätigt werden. Außerdem unterliegen Berichte von schizophrenen Patienten meist einer schwierigen Beurteilung, da Patienten über Jahre oft mit verschiedenen Antipsychotika behandelt werden [11].

Die unter Sulpirid beobachteten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen wie Sitzunruhe und Tremor sind meist leichter Ausprägung und bilden sich oft noch im Laufe der Therapie zurück. Irreversible Spätdyskinesien sind Raritäten. Außerdem dient Sulpirid selbst als Mittel gegen Neuroleptika-induzierte Dyskinesien [77].

In Analogie zum Auftreten von Galaktorrhöen unter Psychopharmaka können fast alle diese Substanzen durch Veränderung der Neurotransmitterwirkung ebenfalls extrapyramidal-motorische Störungen verursachen. So findet sich

beispielsweise auch für SSRI eine Reihe von einschlägigen Veröffentlichungen [43].

Toxizität bei Überdosierung

Auch die Toxizität von Sulpirid ist gering – selbst Dosen, die um das Zehnfache über der als therapeutische Obergrenze empfohlenen Dosis von 1600 mg liegen (bis zu 16 g), haben nicht zu Todesfällen geführt.

Schlussfolgerungen zur Verträglichkeit

Ein seit Jahrzehnten angewendeter Wirkstoff hat in der Regel ein umfangreiches Spektrum an Nebenwirkungen, da auch seltene Nebenwirkungen und Einzelfälle in dieser Zeit bekannt und veröffentlicht werden. Sulpirid hat dennoch ein günstiges Nebenwirkungsprofil und kann, wie der Vergleich mit neueren Substanzen zeigt, als ein sicheres Antidepressivum angesehen werden. Die besonderen und für die Substanzklasse typischen unerwünschten Arzneimittelreaktionen wie Gewichtszunahme, endokrin bedingte Symptome und extrapyramidal-motorische Störungen werden ebenfalls unter einer Behandlung mit anderen Antidepressiva beobachtet, wenn vielleicht auch seltener. Im Allgemeinen sind diese typischen Nebenwirkungen nicht häufig, leicht und reversibel und führen selten zum Abbruch der Behandlung. Andererseits verursacht Sulpirid viel seltener anticholinerge Nebenwirkungen als die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, Angstzustände wie bei den SSRI oder Transaminasenanstiege. Insgesamt kann Sulpirid als ein ebenso sicheres Arzneimittel angesehen werden wie die anderen antidepressiven Substanzen, wenn auch mit einem unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil.

Fazit und Empfehlungen für die Therapie

Sulpirid ist seit über 20 Jahren in Deutschland im Handel und hat in dieser Zeit als Neuroleptikum, als Antidepressivum und als Antivertiginosum Verwendung gefunden. Während Sul-

pirid seit langem als Neurothymoleptikum allgemein anerkannt ist und seine Wirksamkeit bei der Behandlung von Schizophrenien außer Frage steht, ist der depressiven Indikation weit weniger Interesse geschenkt worden.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Sulpirid wurde dementsprechend in Übersichtsarbeiten überwiegend in der Indikation Schizophrenie beurteilt [50, 66, 74]. Es liegen aber auch Übersichtsarbeiten vor, in denen Sulpirid gezielt als Antidepressivum begutachtet wird [28]. In ihnen wird Sulpirid zur Behandlung von Depressionen aufgrund seiner antriebsfördernden, positiv-stimmungsaffinen und antidepressiven Eigenschaften empfohlen. Die hier vorliegende Arbeit aktualisiert das Wissen über Sulpirid bei Depressionen und schließt die neueren Studien und Anwendungsbeobachtungen ein, die seit Mitte der 90er Jahre durchgeführt wurden.

Die meisten Übersichtsarbeiten zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit von Antidepressiva führen Sulpirid nicht auf. Diese Tatsache verdeutlicht, dass Sulpirid immer noch primär als Neuroleptikum angesehen wird und seine antidepressive Wirkung weniger präsent ist [40]. Dennoch existiert eine in Fachkreisen bekannte Einteilung aller neueren und älteren Antidepressiva, die einen direkten Vergleich dieser Wirkstoffe untereinander ermöglicht. Diese von einem Gremium führender deutscher Psychiater erstellte Klassifikation, das so genannte *Asolo-Schema*, bewertet quantitativ die Wirkung auf die einzelnen Symptome der Depression. Dass sich Sulpirid als Antidepressivum etablieren konnte, beweist seine Aufnahme in dieses Schema. Danach besitzt Sulpirid eine starke Wirkung auf die Stimmungsaufhellung, auf die Besserung der Antriebsstörung und der somatischen Angst. Ohne Einfluss ist es auf den Schlaf, es provoziert keine Sedierung und führt zu keiner Essstörung im Sinne einer Gewichtsabnahme, eher zu einer Gewichtszunahme.

Da die Wirksamkeit von Sulpirid bei der Indikation „depressives Syndrom“ im Gegensatz zur Indikation „Schizophrenie“ weniger gut belegt ist, haben Fach-

kreise und Behörden immer wieder eine Plazebo-kontrollierte Studie mit ausreichender Fallzahl und Behandlungsdauer gefordert [28]. Der Forderung nach einer weiteren, konfirmatorisch angelegten, Plazebo-kontrollierten, doppelblinden Studie mit ausreichend großer Patientenzahl zum Wirksamkeitsnachweis ist nachgekommen worden.

Umfangreiche Anwendungsbeobachtungen jüngerer Datums belegen die gute Verträglichkeit von Sulpirid in niedriger Dosierung. Die manchmal irrational gefürchteten extrapyramidal-motorischen und Prolactin-bedingten Nebenwirkungen treten in geringer Zahl auf, sind leichter Ausprägung und spätestens nach Absetzen der Medikation voll reversibel.

Für Sulpirid wurde durch jahrelange Anwendung und in zahlreichen Studien die Wirksamkeit bei depressiven Zuständen bewiesen, es steht daher auch als Mittel der Wahl zur Verfügung. Die Verträglichkeit ist gut und mit der Verträglichkeit neuerer Antidepressiva vergleichbar. Sein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis rechtfertigt weiterhin den Einsatz in dieser Indikation. Künftige Langzeitstudien sollten diese Tatsache weiter untermauern helfen.

Danksagung

Apotheker Ralf Rickert, Dolorgiet, sei für die sorgfältige Manuskript-Korrektur gedankt.

Sulpiride in the treatment of depression – a review on safety and efficacy

Sulpiride (Meresa®) is a selective antagonist of pre- and postsynaptic dopamine D₂ receptors. Via this mechanism of action it has, in addition to its known neuroleptic effect, an antidepressive, activating effect arising in rather low dosages up to approx. 400 mg. The multitude of controlled clinical studies show that sulpiride is intelligibly superior to placebo in depressive disorders and its efficacy comparable to the one of tricyclic antidepressants with a distinctly more rapid onset of action in most cases.

The long lasting experience in medical practice as well as extensive post-marketing surveillance studies from recent years support that sulpiride is well tolerated: the typical anticholinergic side-effects of tricyclic antidepressants or the undesired effects on the circulatory regulation of MAO inhibitors occur much rarer. The risk of overdose is also low, the more so as the recommended dose for psychoses is 3- to 4-fold higher than the one for depressions.

The proven drive-enhancing, antidepressive effect, the quick onset of action, the lack of carry-over effects upon treatment cessation, the good tolerability and safe administration make sulpiride a drug of choice in the treatment of depression and a sensible alternative if the efficacy or tolerability of other antidepressants is unsatisfactory.

Keywords: Antidepressives, sulpiride, depression, efficacy, tolerability

Literatur

- Achiron A, Zoldan YE. Tardive dyskinesia induced by sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1990;13:248–52.
- Akbostanci MC, Atbasoglu EC, Balaban H. Tardive dyskinesia, mild drug-induced dyskinesia, and drug-induced parkinsonism: risk factors and topographic distribution. *Acta Neurol Belg* 1999;99:176–81.
- Alander T, Anden N, Grabowska-Anden M. Metoclopramide and sulpiride as selective blocking agents on pre- and postsynaptic dopamine receptors. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1980;312:145–50.
- Alberts JL, François F, Jossierand F. Etudes des effets secondaires rapportés à l'occasion de traitements par dogmatil. *Sem Hôp Paris* 1985;19:1351–7.
- Alfredsson G, Harnryd C, Wiesel FA. Effects of sulpiride and chlorpromazine on autistic and positive symptoms in schizophrenic patients – relationship to drug concentrations. *Psychopharmacology* 1985;85:8–13.
- Aylward M, Maddock J, Dewland PM, Lewis PA. Sulpiride in depressive illness. *Adv Bio Psychiatr* 1981;7:154–65.
- Baptista T, Alastre T, Contreras Q, et al. Effects of the antipsychotic drug sulpiride on reproductive hormones in healthy men: relationship with body weight regulation. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:250–5.
- Benkert O, Holsboer F. Effect of sulpiride in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:43–8.
- Britz B, Siegfried W, Ziegler A, et al. Rates of psychiatric disorders in a clinical study group of adolescents with extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1707–14.
- Bruynooghe F, Geerts S, van Maele G, Vögtle-Junkert U. Behandlung reaktiver Depressionen mit Sulpirid. *Fortschr Med* 1992;27:498–502.
- Caley CF. Extrapyramidal reactions and the selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 1997;31:1481–9.
- Cassano G, Castrogiovanni P, Conti L, Bonollo L. Sulpiride versus haloperidol in schizophrenia: a double-blind comparative trial. *Curr Ther Res* 1975;17:189–201.
- Clemens JA, Smalstig EB, et al. Antipsychotic drugs stimulate prolactin release. *Psychopharmacologia* 1974;40:123–7.
- Dago PL, Quitkin FM. Role of the placebo response in the treatment of depressive disorders. *CNS Drugs* 1995;4:335–40.
- Darmani NA, Zhao W, Ahmad B. The role of D₂ and D₃ dopamine receptors in the mediation of emesis in *Cryptotis parva* (the least shrew). *J Neural Transm* 1999;106:1045–61.
- Drago F, Arezzi A, Virzi A. Effects of the acute or chronic administration of substituted benzamides in experimental models of depression in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:437–42.
- Dunn NR, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Galactorrhoea with moclobemide. *Lancet* 1998;351:802.
- Edwards JG, Alexander JR, Alexander MS, et al. Controlled trial of sulpiride in chronic schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1980;137:522–9.
- Elizur A, Davidson S. The evaluation of the anti-autistic activity of sulpiride. *Curr Ther Res* 1975;18:578–84.
- Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, et al. Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538–44.
- Fava GA. Sulpiride and tardive dyskinesia. *CNS Drugs* 1995;3:237.
- Ferreri M, Florent C, Gerard D. Sulpiride: study in 669 patients presenting with pain of psychological origin (Originaltext auf französisch). *Encephale* 2000;26:58–66.
- Fervers F, Lungela A, Becker A, Vögtle-Junkert U. Rasche Hilfe für den gehemmt-depressiven Patienten. *Psycho* 1994;20:424–7.
- Fritze J, Möller HJ. Design of clinical trials of antidepressants: should a placebo control arm be included? *CNS Drugs* 2001;15:755–64.
- Gerlach J, Casey D. Sulpiride in tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69 (Suppl):93–102.
- Grohmann R, Rütther E, Engel RR, Hippus H. Assessment of adverse drug reactions in psychiatric inpatients with the AMSP drug safety program: methods and first results for tricyclic antidepressants and SSRI. *Pharmacopsychiatry* 1999;32:21–8.
- Haggstrom J. Sulpiride in tardive dyskinesia. *Curr Ther Res* 1980;27:164–9.
- Hippus H. Der Stellenwert von Sulpirid in der ambulanten und klinischen Depressionsbehandlung. *Notab Med* 1996;5:244–5.
- Hofferberth B, Grottemeyer KH. Flunarizin und Sulpirid – ein Vergleich zweier gebräuchlicher Antivertiginosa bei vertebrobasilär bedingtem Schwindel. *Nervenarzt* 1985;56:553–9.
- Hortmann E, Tehti GP. Therapie mittelschwerer Depressionen in der Praxis. *Psycho* 1996;22:753–7.
- Jaques R. Contribution à l'étude de l'action du dogmatil sur les dépressions post-opératoires. *Ann Chir* 1984;38:693–7.
- Jenner P, Marsden C. Multiple dopamine receptors in brain and the pharmacological action of substituted benzamide drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69(Suppl):109–24.
- Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-Ruiz PJ, Molina JA. Drug-induced movement disorders. *Drug Saf* 1997;16:180–204.
- Kai S, Kai H, Tashiro H. Tardive dyskinesia affected by occlusal treatment – a case report. *Cranio* 1994;12:199–203.
- Khaodhriar L, McCowen KC, Blackburn GL. Obesity and its comorbid conditions. *Clin Cornerstone* 1999;2:17–31.
- Komarov FI, Rapoport SI, Ivanov SV, et al. Sulpiride treatment of irritable colon syndrome

- (Originaltext auf russisch). *Klin Med (Mosk)* 2000;78:22–6.
37. König MP, Kopp P. Hyperprolactinämien. *Schweiz Med Wochenschr* 1986;9:265–70.
 38. Lanfranchi GA, Bazzocchi G, Marzio L, et al. Inhibition of postprandial colonic motility by sulpiride in patients with irritable colon. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:769–72.
 39. Langemark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An explanatory double-blind trial. *Headache* 1994;34:20–4.
 40. Laux G, Broich K. Sulpirid – ein atypisches Neurothymoleptikum. *Fundam Psychiatr* 1994;8:50–9.
 41. Laux G, Möller HJ, Rüther E, Hippus H. MMW Letter: Neue Einteilung der Antidepressiva. *Wasserburg*, 24.09.1998.
 42. Lemoine P. Traitement au long cours de patients schizophrènes par le dogmatil. *Sem Hôp Paris* 1985;19:1331–6.
 43. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996;57:449–54.
 44. Lepola U, Koskinen T, Rimón R, et al. Sulpiride and perphenazine in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:92–6.
 45. Lopez de Munain A, Pozza JJ, Gorospe A, et al. Tardive dyskinesia due to sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:481–3.
 46. Mahadevan K, Gadhvi HM, Suri AK, et al. A multicenter comparison of oral zuclopenthixol dihydrochloride and oral sulpiride in the treatment of acute schizophrenia. *Br J Clin Res* 1991;2:13–30.
 47. Maier W, Benkert O. Treatment of chronic depression with sulpiride: evidence of efficacy in placebo-controlled single-case studies. *Psychopharmacology* 1994;366:1–7.
 48. Männistö PT, Korttila K, Seppälä T. Serum prolactin levels after a single and subchronic oral administration of chlorpromazine and sulpiride. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1978;28:76–8.
 49. Massara F, Camanni F. Studies with sulpiride on thyrotropin and prolactin secretion in man. In: Spano PF, et al. (eds). *Sulpiride and other benzamides*. Milan: Ital Brain Res Found Press 1979:207–13.
 50. Mauri MC, Bravin S, Bitetto A, et al. A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. *Drug Saf* 1996;14:288–98.
 51. Mielke DH, Gallant DM, Kessler C. An evaluation of a unique new antipsychotic agent, sulpiride: effects on serum prolactin and growth hormone levels. *Am J Psychiatry* 1977;134:1371–5.
 52. Miller L, Jankovic J. Sulpiride-induced tardive dystonia. *Mov Disord* 1990;5:83–4.
 53. Mindham RHS, Jerram TC, Cole HL, et al. A comparison of sulpiride, dothiepin, diazepam and placebo in depressed out-patients. *J Psychopharmacol* 1991;5:259–62.
 54. Mizuki Y, Suetsugi M, Ushijima I, Yamada M. Differential effects of dopaminergic drugs on anxiety and arousal in healthy volunteers with high and low anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:573–90.
 55. Möller HJ, et al. How to assess the onset of antidepressant effect: comparison of global ratings and findings based on depression scales. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:57–62.
 56. Montastruc JL, Llau ME, Rascol O, Senard JM. Drug-induced parkinsonism: a review. *Fundam Clin Pharmacol* 1994;8:293–306.
 57. Montgomery SA. Fast-onset antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(Suppl 3):S1–5.
 58. Mulch G. Wirkungsvergleich von Antivertiginosa im Doppelblindverfahren. Zum Einfluss von Diazepam, Dimenhydrinat und Sulpirid auf den Spontannystagmus des Menschen. *Laryng Rhinol* 1976;55:392–9.
 59. Muller DJ, Schulze TG, Knapp M, et al. Familial occurrence of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:375–9.
 60. Muscoletta G, Barbato G, Pampallona S, et al. Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:203–8.
 61. N.N. Anwendungsbeobachtung mit Meresa® forte. Gesamtauswertung von 1040 Anwendungsbeobachtungen von Patienten mit depressiver Episode oder rezidivierender depressiver Störung. Nicht veröffentlichter Ergebnisbericht, 2000.
 62. N.N. Are placebos effective antidepressants? *SCRIP* 1998;2354:26.
 63. Naranjo CA, Tremblay LK, Busto E. The role of the brain reward system in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:781–823.
 64. Neumeister A, Willeit M, Praschak-Rieder N, et al. Dopamine transporter availability in symptomatic depressed patients with seasonal affective disorder and healthy controls. *Psychol Med* 2001;31:1467–73.
 65. Niskanen P, Tamminen T, Viukari M. Sulpiride in the treatment of depression. *Curr Ther Res* 1975;17:281–4.
 66. Pani L, Gessa GL. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7:247–53.
 67. Peterson MC. Reversible galactorrhea and prolactin elevation related to fluoxetine use. *Mayo Clin Proc* 2001;76:215–6.
 68. Prakash HM, Sumant K. The biology of depression. *J Indian Med Assoc* 2000;98:228–31.
 69. Rascol O, Fabre N. Dyskinesia: L-Dopa-induced and tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:313–23.
 70. Rimón R. Depression in rheumatoid arthritis. *Ann Clin Res* 1974;6:171–5.
 71. Rosenzweig P, Canal M, Patat A, Bergougnan L, et al. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2002;17:1–13.
 72. Rouillon F, Rahola G, van Moffaert M, et al. Sulpiride in the treatment of somatoform disorders: results of a European observational study to characterize the responder profile. *J Int Med Res* 2001;29:304–13.
 73. Rüther E, Degner D, Munzel U, et al. Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double-blind trial. *Pharmacopsychiatry* 1999;32:127–35.
 74. Rzewuska M. Sulpiride: the best known atypical, safe neuroleptic drug. Review of literature (Originaltext auf polnisch). *Psychiatr Pol* 1998;32:655–66.
 75. Sachdev PS. The current status of tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:355–69.
 76. Salminen J, Lehtonen V, Allonen H, Kanto J. Sulpiride in depression – plasma levels and effects. *Curr Ther Res* 1980;27:109–15.
 77. Schwartz M, Moguillansky L, Lanyi G, et al. Sulpiride in tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:800–2.
 78. Soni SD, Mallik A, Schiff A. Sulpiride in negative schizophrenia: a placebo-controlled double-blind assessment. *Hum Psychopharm* 1990;5:233–8.
 79. Spila-Alegiani S, Diana G, Menniti-Ippolito F, Raschetti R. Anticholinergic antiparkinson therapy in outpatients treated with neuroleptic drugs: a prescription survey. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:513–7.
 80. Standish-Barry HMAS, Bouras N, Bridges PK, Watson JP. A randomized double-blind group comparative study of sulpiride and amitriptyline in affective disorder. *Psychopharmacology* 1983;81:258–60.
 81. Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A. Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of results of Zurich meta-analyses. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:87–96.
 82. Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D₅ receptor with higher affinity for dopamine than D₁. *Nature* 1991;350:614–9.
 83. Svestka J, Rysanek R, Ceskova E, et al. Cross-over comparison of the therapeutic effects of sulpiride and perphenazine in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Acta Nerv Super* 1989;31:35–6.
 84. Theisen FM, Linden A, Geller F, et al. Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication. *J Psychiatr Res* 2001;35:339–45.
 85. Verbeek WJ, Berk M, Paiker J, Jersky B. The prolactin response to sulpiride in major depression: the role of D₂-receptor in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:215–20.
 86. Vickers A. Use of hypericum as antidepressant. Use of placebo in depression trial was unethical. *BMJ* 1999;320:1142–3.
 87. Wada T. Essai du sulpiride en médecine interne. *J Med Chir Prat* 1974;145:10–7.
 88. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression. *JAMA* 2002;287:1840–7.
 89. Wetterling T, Mussigbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:316–21.
 90. Willner P. The mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(Suppl):S7–14.
 91. Yura R, et al. A double-blind comparative study of the effects of sulpiride and imipramine on depression. *Clin Psychiatry* 1976;18:89–92.