

Zirkadianer Wirkmechanismus gegen Depressionen

Was versprechen Melatonin und Melatonin-Analoga?

Depressionen gehen häufig mit einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus einher. Melatonin-Analoga könnten eine vielversprechende therapeutische Option sein, möglicherweise nicht nur bei Depressionen, sondern auch bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen.

LANCET

Die meisten Antidepressiva beeinflussen den Stoffwechsel von Neurotransmittern wie Serotonin, Noradrenalin oder Dopamin. Erkenntnisse der Chronobiologie und die seit Langem bekannte Assoziation zwischen Schlaf-Wach-Störungen und Depressionen führten zur Entwicklung von Melatonin-Analoga, die nicht nur die zirkadiane Rhythmik beeinflussen, sondern auch eine antidepressive Wirkung entfalten sollen. Da überdies nicht wenige der bekannten Antidepressiva den zirkadianen Rhythmus und die Schlafarchitektur beeinträchtigen können, erhofft man sich, mit den neuen Substanzen zwei Fliegen mit einer Klappe schlagen zu können. In einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit fassen der Psychiater Ian B. Hickie und die Schlafforscherin Naomi L. Rogers von der Universität Sydney den aktuellen Stand des Wissens zur Bedeutung von Melatonin-Analoga für die Therapie bei Depressionen zusammen.

Zirkadiane Rhythmen können bei vielen neuropsychiatrischen Erkrankungen mehr oder minder gestört sein, so beispielsweise bei Psychosen, postinfektiösen Syndromen oder chronischer Fatigue. Fundamental ausser Takt sind jedoch viele Patienten mit chronischer Depression, atypischer

Depression und jahreszeitlich bedingten Befindlichkeitsstörungen. Auch in verschiedenen Phasen der bipolaren Störung sind beträchtliche Fluktuationen im Schlaf-Wach-Rhythmus zu beobachten. Neben den Schlafstörungen finden sich auch weitere Störungen zirkadianer Rhythmen, wie beispielsweise des diurnalen Auf und Ab von Körpertemperatur und Kortisolspiegel.

Physiologischer zirkadianer Rhythmus als therapeutisches Ziel

Viele Patienten mit Depressionen haben Probleme beim Einschlafen (Schlaflatenz), sie wachen im Lauf der Nacht häufig auf und liegen früh wach, ohne sich erholt zu fühlen. Veränderungen der Schlafarchitektur werden mittels Polysomnografie sichtbar. Demnach weisen depressive Patienten unter anderem weniger Slow-wave- und REM-Phasen auf. Ihr Schlaf ist sozusagen «flacher». Ziel einer antidepressiven Therapie sei nicht nur die Wiederherstellung physiologischer Schlaf-Wach-Muster, sondern auch eine Resynchronisation der gesamten zirkadianen Stoffwechselabläufe mit der Umgebung, betonen Hickie und Rogers.

Seit mehr als 50 Jahren ist die medikamentöse Therapie bei Depressionen auf das Zusammenspiel monoaminer Neurotransmitter ausgerichtet. Viele der älteren trizyklischen Antidepressiva haben darüber hinaus einen positiven Effekt auf Schlaflatenz und Schlafdauer, der in erster Linie auf histaminerge Mechanismen zurückzuführen ist. Allerdings unterdrücken Trizyklika den REM-Schlaf. Früher nahm man sogar an, dass dies einer der wesentlichen Wirkmechanismen dieser Substanzklasse sei.

Auch die heutzutage häufig verordneten Serotoninwiederaufnahmehemmer stören, zumindest kurzfristig, Slow-wave- und REM-Schlaf. Von diesen Substanzen dürfe man sich eine Wiederherstellung zirkadianer Rhythmen nicht notwendigerweise versprechen, so Hickie und Rogers. Auch klassische Schlafmittel sind hier wenig hilfreich, weil sie lediglich Schlaflatenz und Schlafdauer beeinflussen, nicht jedoch die zirkadiane Rhythmik. Darüber hinaus ist die langfristige Anwendung von Hypnotika wegen Toleranz- und/oder Suchteffekten problematisch.

Lichttherapie, Melatonin und Schlafentzug

Um den zirkadianen Rhythmus wieder herzustellen, gibt es mehrere Strategien. Dazu gehört die seit vielen Jahren etablierte Lichttherapie, die sich insbesondere bei der Behandlung der sogenannten Winterdepression etabliert hat. Weitere Optionen sind das Melatonin und der Schlafentzug. Im

Merksätze

- ❖ Depressionen gehen häufig mit Störungen des zirkadianen Rhythmus einher.
- ❖ Therapieziel bei Depressionen ist auch die Wiederherstellung eines normalen Schlaf-Wach-Rhythmus.
- ❖ Die antidepressive Wirkung des Melatonin-Analogons Agomelatin (Valdoxan®) erwies sich in Kurzzeitstudien als vergleichbar mit gängigen Antidepressiva.

Hinblick auf depressive Symptome bei Patienten mit bipolarer Störung gibt es positive Studienresultate, sofern diese drei Strategien mit einem Antidepressivum kombiniert werden. Bei Patienten mit nicht saisonalen Depressionen ergab eine Cochrane-Analyse moderate antidepressive Effekte, sowohl infolge einer alleinigen Behandlung mit hellem Licht (als optimal gilt heute ein eher bläuliches Licht mit der Längswelle 460 nm) als auch die Kombination von Lichttherapie mit Antidepressiva oder Schlafentzug.

Ein Schlafentzug, der komplett oder teilweise in der zweiten Nachthälfte erfolgt, hat bekanntlich eine antidepressive Wirkung. Diese verschwindet aber nach mehreren Schlafphasen, und wiederholter Schlafentzug hat aufgrund eines kumulierenden Schlafmangels auf vielerlei Weise negative Konsequenzen. Melatonin bindet mit hoher Affinität an zwei Rezeptoren (MT1 und MT2), die in vielen Regionen des Gehirns zu finden sind, darunter auch jene Regionen, die für den Schlaf-Wach-Rhythmus verantwortlich sind. Es gibt einen dritten Melatoninrezeptor (MT3), jedoch ist die Bindung eher schwach, und man weiss noch nichts über die physiologische Bedeutung. Melatonin (Circadin®) ist in der Schweiz als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren zugelassen.

Obwohl es in Tierversuchen entsprechende Anhaltspunkte gab, zeigte sich in Studien am Menschen mit einer Melatonin-Monotherapie keine antidepressive Wirksamkeit. Allerdings scheint die Kombination von Melatonin zusätzlich zu Antidepressiva zu einem besseren Resultat zu führen.

Melatonin-Analoga

Es gibt mehrere Melatonin-Analoga (Agomelatin, Ramelteon, Tasimelteon, TIK-301). Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer chemischen Struktur und der Bindungsaffinität für die Melatoninrezeptoren MT1 und MT2. Agomelatin (Valdoxan®), das einzige Melatonin-Analogon, welches zurzeit in der Schweiz zugelassen ist, bindet zusätzlich auch an die Serotoninrezeptoren 5HT2b und 5HT2c. Agomelatin wurde im Gegensatz zu den anderen Melatonin-Analoga primär im Hinblick auf die Indikation Depression untersucht.

Agomelatin unterliegt einem starken First-pass-Metabolismus in der Leber, was zu individuell recht grossen Unterschieden in der Bioverfügbarkeit führen kann. Die mittlere Halbwertszeit beträgt 140 Minuten. Agomelatin hat wie Melatonin und seine anderen Analoga einen Einfluss auf zirkadiane Rhythmen. Darüber hinaus wurden antidepressive und anxiolytische Wirkungen nachgewiesen. Man nimmt an, dass diese Wirkung auf einem synergistischen Effekt der gleichzeitigen Bindung an Melatonin- und Serotoninrezeptoren beruht. Möglicherweise sind jedoch auch weitere, nicht zirkadiane Effekte daran beteiligt, wie etwa die vermehrte Ausschüttung von BDNF (brain derived neurotrophic factor).

Studien mit Agomelatin

In 6- bis 12-wöchigen Studien zeigte sich für Agomelatin (25–50 mg) im direkten Vergleich mit gängigen Antidepressiva eine ähnliche (Venlafaxin 75–150 mg; Retardform: 150 mg) oder etwas bessere (Fluoxetin 20–40 mg; Sertralin 50–100 mg) antidepressive Wirksamkeit.

Im Vergleich mit Placebo fand sich mit Agomelatin eine um 14 bis 19 Prozent bessere Responderate (gemessen als 50%-iger Rückgang der Symptomatik gemäss Hamilton-Rating-Skala). Die Werte in den drei plazebokontrollierten Zulassungsstudien waren wie folgt: 14,8 Prozent (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,5–27,4), 15,2 Prozent (95%-KI 3,3–26,4) und 19 Prozent (95%-KI 6,5–31,5). Allerdings gebe es auch negative plazebokontrollierte Studien, so die Autoren der Übersichtsarbeit. Sie führen dies auf ein Phänomen zurück, das auch für andere Antidepressiva gilt: Der Wirksamkeitsnachweis ist bei schweren Depressionen leichter zu führen als bei leichten und mittelschweren. Ob Agomelatin bei Depressionen mit ausgeprägten Störungen des zirkadianen Rhythmus besondere Vorteile bietet, ist noch nicht bekannt.

Bezüglich der langfristigen Wirkung zitieren die Autoren eine 10- und eine 12-monatige Studie, jeweils im Vergleich mit Placebo. In der 10-monatigen Studie zeigte sich eine Rückfallrate von 23,9 versus 50 Prozent (95%-KI 12,7–39), in der 12-monatigen eine Rückfallrate von 20,6 versus 41,4 Prozent (95%-KI 11–30). In zwei weiteren Studien zeigte sich kein Unterschied in der Rückfallrate zwischen Agomelatin und Placebo.

Das Absetzen von Agomelatin scheint im Gegensatz zu Paroxetin nicht zu Entzugerscheinungen zu führen. Dies ergab eine plazebokontrollierte Studie mit Agomelatin und Paroxetin.

Da Agomelatin anders als andere Antidepressiva nicht zu erhöhten Serotoninspiegeln führt, rechnete man mit weniger unerwünschten Effekten. In elf Studien mit einem Vergleich gegen Placebo beziehungsweise ein anderes Antidepressivum berichteten jeweils mehr als 5 Prozent der Patienten unter Agomelatin über Kopfschmerzen, Fatigue, Benommenheit, Nasopharyngitis, Influenza, Diarrhö, Sedation, trockenen Mund, Schlaflosigkeit und Rückenschmerzen. Allerdings waren alle genannten Nebenwirkungen (mit Ausnahme von Übelkeit in einer Studie) nicht häufiger unter Agomelatin als unter Placebo oder dem jeweiligen Antidepressivum in der Vergleichsgruppe.

Schlussfolgerungen

Melatonin-Analoga seien eine neue und wirksame Option für Patienten mit Störungen des zirkadianen Rhythmus, so die Autoren der Übersichtsarbeit, Ian B. Hickie und Naomi L. Rogers. Obwohl sie in erster Linie für die Therapie von Schlafstörungen gedacht sind, könnten sie auch als Zusatztherapie bei Depressionen hilfreich sein. Als Monotherapie ist bis anhin nur für Agomelatin, welches nicht nur an Melatonin-, sondern auch an Serotoninrezeptoren bindet, eine antidepressive Wirksamkeit nachgewiesen. Da diese Substanz eine recht gute Verträglichkeit aufweist und zirkadiane Störungen lindern kann, könnte sie künftig eine besondere Rolle in die Behandlung depressiver Patienten spielen. ❖

Renate Bonifer

Hickie IB, Rogers NL: Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011; 378: 621–631.

Interessenkonflikte: Beide Review-Autoren geben an, Forschungsgelder und Vortragshonorare von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen erhalten zu haben, darunter auch der Hersteller von Agomelatin.