

Venlafaxin ist kein SSRI, sondern ein SNRI, und das ist relevant

Jürgen Fritze^{1,2}, Barbara Schneider², Bernhard Weber²

¹Verband der privaten Krankenversicherung, Köln

²Zentrum der Psychiatrie, Universität Frankfurt am Main

psychoneuro 2003; 29 (5): 240–244

Venlafaxin ist ein selektives Antidepressivum, indem es – wie selektiv-serotonerge Antidepressiva (SSRI) – frei von den anticholinergen, antihistaminergen, antiadrenergen und kardiotoxischen Nebenwirkungen der trizyklischen Antidepressiva ist. Venlafaxin hemmt aber – anders als die SSRI – nicht nur die synaptische Wiederaufnahme von Serotonin, sondern insbesondere in höherer Dosis auch die von Noradrenalin (sog. duales Wirkprinzip der selektiven Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibition, SNRI). Gemäß mehrerer Meta-Analysen ist die Rate von Vollremissionen bei Depression unter Venlafaxin signifikant höher als unter SSRI. Dieser Überlegenheit liegt wahrscheinlich der duale Mechanismus zu Grunde. Venlafaxin ist als einziges Antidepressivum auch für die Indikation der Rückfall- und Rezidivprophylaxe formal zugelassen. Ob das duale Wirkprinzip auch hier Vorteile bietet, müsste durch Vergleichsstudien geprüft werden. Venlafaxin ist neben Paroxetin das einzige zur Behandlung der generalisierten Angststörung formal zugelassene Antidepressivum. Ob das duale Wirkprinzip in dieser Indikation Vorteile bietet, müsste auch hier durch Vergleichsstudien geprüft werden.

Seit Entdeckung der Antidepressiva und Klärung ihrer mutmaßlichen Wirkprinzipien in den 50er-Jahren des letzten Jahrhunderts ist klar geworden, dass sich ihre Wirksamkeit nicht auf Depressionen beschränkt, sondern sich auf zahlreiche andere Krankheiten, u.a. die Gruppe der Angstkrankheiten, erstreckt. Die ätiopathogenetische Bedeutung dieser anscheinend nicht krankheitsspezifischen Modulation der Neurotransmission wird bisher schlecht verstanden. Die Erweiterung des Indikationsspektrums stellt auch höhere Anforderungen an die Arzneimittelverträglichkeit und -sicherheit.

Beginnend Mitte der 80er-Jahre des letzten Jahrhunderts wurden eine Reihe selektiv-serotonerger Antidepressiva, die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zugelassen. Ihre Entwicklung basierte auf der Serotonin-Mangelhypothese der Depression. Sie verfolgte das Ziel, bei gleicher Wirksamkeit die unerwünschten Begleitwirkungen der traditionellen, tri- und tetrazyklischen, unselektiven Antidepressiva zu vermeiden. Dazu gehört insbesondere die Sedierung und Gewichtszunahme durch Histamin-Rezeptorblockade, Mundtrockenheit und Obstipation durch Blockade muskarinischer Acetylcholinrezeptoren, Kreis-

laufdysregulation durch Blockade α -adrenerger Rezeptoren, und die Modulation von Ionenkanälen mit resultierender Kardiotoxizität insbesondere bei Überdosierung.

Die Entwicklung von Venlafaxin (Trevilor® retard) folgte dem Konzept der Selektivität, aber nicht der – wohlgemerkt hypothetischen – Vorstellung, die serotonerge Transmission wäre in der Pathogenese der Depression entscheidend, sondern bezog die Noradrenalin-Mangelhypothese der Depression ins pharmakodynamische Konzept ein. Venlafaxin hemmt also hochselektiv die synaptischen Transporter von Serotonin und Noradrenalin: das duale Wirkprinzip der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (SNRI). Entsprechend ist Venlafaxin in der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC-System) der Weltgesundheitsorganisation ein eigener Kode (ATC Code: N06AX16) in einer Klasse „andere Antidepressiva“ (ATC-N06AX) zugewiesen worden in Abgrenzung zu den SSRI (ATC-N06A). Stellt sich die Frage: Hat das einen mehr als formalen Sinn? Unterscheidet sich Venlafaxin von den anderen selektiven Antidepressiva in klinisch relevanter Weise?

■ Zulassungsstatus

Venlafaxin ist zugelassen bei depressiven Episoden in der Behandlung von Patienten mit depressiven Erkrankungen, Depressionen mit begleitenden Angstzuständen, und in der Behandlung der generalisierten Angststörung. Venlafaxin ist damit – neben Paroxetin – das einzige Antidepressivum, für das Wirksamkeitsbelege bei generalisierter Angststörung vorliegen, die die Zulassung durch die europäische Behörde (EMA: European Medical Evaluation Agency) erlauben. Das soll nicht bedeuten, andere Antidepressiva einschließlich der SSRI wären in dieser Indikation unwirksam; jedoch haben sich die entsprechenden Hersteller nicht die Mühe des Wirksamkeitsnachweises in dieser hochprävalenten und damit wichtigen Indikation gemacht. Venlafaxin konfrontiert in dieser Indikation also nicht mit dem immer brisanter werdenden Problem des sog. Off-Label-Use, d.h. Arzneimittel nicht außerhalb der zugelassenen Indikationen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnen zu dürfen.

Venlafaxin ist als bisher einziges Antidepressivum zur Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe depressiver Erkrankungen zugelassen: Prävention eines Rückfalls (Relapse) nach Remission der depressiven Symptomatik bzw. Prävention des Wiederauftretens (Rezidiv) neuer depressiver Episoden (Recurrence). Das soll wiederum nicht bedeuten, andere Antidepressiva einschließlich der SSRI wären nicht rezidivprophylaktisch wirksam; jedoch haben sich die entsprechenden Hersteller – trotz einer Reihe positiver Studien – nicht die Mühe des abschließenden Wirksamkeitsnachweises gemacht. Angesichts der Tatsache, dass rund 60% der Kranken innerhalb eines halben Jahres nach pharmakotherapeutisch induzierter Remission einer Depression einen sog. Rückfall (Relapse) und wiederum rund 60% innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv (Recurrence) erleiden, kann die medizinische Bedeutung von Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe kaum hoch genug eingeschätzt werden (4).

Auch hier ist zu befürchten, dass die gesetzlichen Krankenkassen die

Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe mit anderen Antidepressiva als Venlafaxin als Off-Label-Use „entdecken“. Das könnte zumindest theoretisch bedeuten, dass mit den anderen Antidepressiva eine Therapie gemäß des Standes der Wissenschaft, der zumindest eine Erhaltungstherapie über sechs Monate nach Remission verlangt, unmöglich wäre. Venlafaxin konfrontiert mit diesem Problem nicht.

■ Pharmakodynamik: Duales Wirkprinzip

Venlafaxin und sein Hauptmetabolit O-Desmethylvenlafaxin (ODV) hemmen potent die synaptische Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin sowie schwächer auch Dopamin (16, 22). Die Inhibitionskonstante K_i ist für Venlafaxin am Serotonin-Transporter 210 nmol und am Noradrenalin-Transporter 640 nmol (zum Vergleich z.B. Citalopram 1,8 nmol bzw. 6100 nmol). Die Inhibitionskonstante K_i ist diejenige Konzentration des Antidepressivums, die benötigt wird um in vitro 50% der Transporter zu blockieren, also ein Maß für die Potenz, woraus sich die klinisch notwendige Dosis ableitet. Die Relationen der tierexperimentell in-vivo gemessenen ED_{50} -Werte sind vergleichbar (30).

Da klinisch die antidepressive Wirkung nicht unmittelbar nach Applikation eines Antidepressivums eintritt, sondern sich allmählich über Tage bis Wochen entwickelt, müssen adaptive Veränderungen bedeutsam sein. Diese werden bisher unvollständig verstanden. Gemäß der sog. Beta-Down-Hypothese könnte die Herabregulation β -adrenerger Rezeptoren zu diesen adaptiven Veränderungen gehören. Tierexperimentell regulieren Venlafaxin und sein Hauptmetabolit ODV die Empfindlichkeit β -adrenerger Rezeptoren bereits nach einmaliger Applikation (und auch bei chronischer Gabe) herunter (21). Demgegenüber regulieren trizyklische Antidepressiva (TCA) die Empfindlichkeit β -adrenerger Rezeptoren nur nach chronischer Gabe herunter. Dasselbe gilt für die β -adrenerg stimulierbare cAMP-Synthese als second messenger. Diese präklini-

schen Befunde weisen auf einen möglicherweise schnelleren Eintritt der klinisch-antidepressiven Wirkung unter Venlafaxin als unter TCAs hin.

Venlafaxin besitzt in-vitro keine relevante Affinität zu anderen Rezeptoren, sodass entsprechende Nebenwirkungen (z.B. anticholinerge, sedierende und kardiovaskuläre) nicht zu erwarten sind.

■ Pharmakokinetik

Venlafaxin wird in der Leber über das Cytochrom P_{450} -Isoenzym CYP2D6 metabolisiert. Hauptmetabolit ist O-Desmethylvenlafaxin (ODV), das vergleichbare pharmakodynamische Eigenschaften wie Venlafaxin besitzt; bei Komedikation mit Arzneimitteln, die CYP2D6 hemmen, kann die Konzentration der Muttersubstanz Venlafaxin ansteigen. Alle anderen Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Die metabolische Elimination von Venlafaxin erfolgt außer über CYP2D6 auch über das Cytochrom P_{450} -Isoenzym CYP3A4. Venlafaxin selbst hemmt CYP2D6 nur schwach. Die Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9 und CYP3A4 hemmt Venlafaxin in-vitro nicht. Für CYP2D6, CYP1A2 und CYP3A4 wurde dies beim Menschen in Interaktionsstudien bestätigt. CYP2C19 wird offenbar ebenfalls nicht gehemmt, da Venlafaxin keine entsprechende Interaktion mit dem CYP2C19-Substrat Diazepam zeigt. (22).

■ Klinische Relevanz

Effektstärke bei Depressionen:

In der Meta-Analyse von Smith et al. (31) wurden 32 doppelblinde, randomisierte Studien erfasst, die Venlafaxin mit anderen Antidepressiva verglichen. Hauptzielparameter waren die Unterschiede am Behandlungsende, ausgedrückt als standardisierte Effektstärke. Insgesamt war Venlafaxin signifikant wirksamer als die anderen Antidepressiva (standardisierte Effektstärke $-0,14$; 95% Konfidenzintervall $-0,007$ bis $-0,22$). In getrennten Vergleichen fand sich ein signifikanter Vorteil zu Gunsten Venlafaxin gegenüber SSRI (20 Studien), nicht jedoch gegenüber TCAs (7 Studien). Danach teilt

Venlafaxin also den Wirksamkeitsvorteil der TCA, ohne mit deren unerwünschten Begleitwirkungen belastet zu sein.

Demgegenüber fand die Meta-Analyse von Freemantle et al. (12) anhand von 107 Studien keine Unterschiede zwischen SSRI und dual wirkenden Antidepressiva. Diese Meta-Analyse prüfte kontinuierliche Outcome-Maße (z.B. Hamilton-Depression-Score (HAM-D) oder Montgomery-Asberg-Depression-Score (MADRS)) und Response-Raten. Sie ist kritisiert worden bezüglich der Validität der pharmakodynamischen Klassifikation der Antidepressiva im Vergleich zu SSRI (2).

Vollremission bei Depressionen:

Traditionell dominieren in den Zielvariablen von Antidepressiva-Studien Mittelwertvergleiche eines Depressions-Schweregrad-Maßes (z.B. Hamilton-Depression-Score (HAM-D) oder Montgomery-Asberg-Depression-Score (MADRS)). Klinisch bedeutsamer sind aber die Vollremissionen, denn die Therapie kann sich nicht mit begrenzten Besserungen zufrieden geben, sondern muss auf Gesundheit zielen.

Smith et al. (31) analysierten auch die Remissionsraten (HAM-D < 8). Venlafaxin hatte mit einer NNT (number needed to treat, d.h. Anzahl Patienten, die mit Venlafaxin behandelt werden müssen, um einem Patienten einen gegenüber den Vergleichssubstanzen zusätzlichen Therapieerfolg zu ermöglichen) von 14 einen signifikanten Vorteil (ODDS-Ratio 1,36, 95% Konfidenzintervall 1,14–1,61) gegenüber den SSRI. Thase et al. (32) analysierten die Daten aus 8 methodisch vergleichbaren, randomisierten Doppelblindstudien zur Major Depression bezüglich der Vollremission (Hamilton-Depression-Score (HAM-D) ≤ 7) unter Venlafaxin retard (n=851) im Vergleich zu SSRI (Fluoxetin, Paroxetin, Fluvoxamin, n=748) bzw. Placebo (n=446; 4 Studien). Die Remissionsrate unter Venlafaxin retard betrug 45%, unter den SSRI 35% und unter Placebo 25%. Die Unterschiede zugunsten Venlafaxin waren signifikant.

Die Meta-Analyse von Enstuaht et al. (9) prüfte die Rate von Vollremis-

sionen (HAM-D₁₇ ≤ 7) in 31 randomisierten, doppelblinden Studien mit 7031 Patienten (Venlafaxin: 3078, SSRIs (Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Fluvoxamine, Citalopram): 3025, Placebo: 928). Die Remissionsraten betragen 41% für Venlafaxin, 34% für die SSRIs und 24% für Placebo, wobei die Unterschiede zugunsten Venlafaxin sowohl gegenüber SSRIs als auch Placebo statistisch signifikant ($p < 0,001$) waren. Die höhere Remissionsrate scheint dosisabhängig zu sein, d.h. bei höherer Dosis von Venlafaxin kommt zur serotonergen Wirkung die noradrenerge hinzu (24).

Response-Rate bei Depressionen:

Smith et al. (31) analysierten auch die Response-Raten (Besserung um mindestens 50%). Venlafaxin hatte mit einer NNT von 19 (ODDS-Ratio 1,27, 95% Konfidenzintervall 1,07–1,52) einen signifikanten Vorteil gegenüber den SSRI. Die Meta-Analyse von Einarson et al. (7) prüfte die Response-Rate, definiert als Besserung des HAM-D- oder MADRS-Score um mindestens 50%. Datenbasis war eine systematische Literaturrecherche, die 44 Studien mit 63 Studienarmen und 4033 Patienten mit Depressionen identifizierte. Hier zeigte Venlafaxin retard in 73,7% der Fälle einen Erfolg, der sich signifikant von den Erfolgsraten unter SSRIs (61,1%) und unter TCAs (57,9%) unterschied ($p < 0,001$).

Zeit bis zum Wirkungseintritt bei Depression:

Unter Venlafaxin wurde wiederholt ein früher Wirkungseintritt beobachtet (5, 15, 25, 27–29). Mögliche Mechanismen für einen frühen Wirkungseintritt umfassen u.a. eine bei dualer Wirkung raschere Desensitivierung von β -adrenergen Rezeptoren: Auch die Kombination von Fluoxetin (SSRI) mit Desipramin (Noradrenalin-Aufnahmehemmer), quasi als Imitation des dualen Wirkprinzips von Venlafaxin, induziert eine schnellere Desensitivierung (3). Beitragen könnten auch die kurze Halbwertszeit von Venlafaxin sowie die kurze Zeitdauer bis zum Erreichen des Steady state und die Möglichkeit, retardiertes Venlafaxin rasch auf hohe Dosen zu erhöhen.

In einer Studie bei 358 ambulanten Patienten war eine statistisch signifikante therapeutische Wirkung von Venlafaxin in Woche 1 in der Gruppe mit hoher Dosierung und in Woche 2 mit mittlerer Dosierung zu Placebo feststellbar (27). In einer weiteren Studie mit rascher Dosisescalation auf 375 mg in der ersten Woche zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ab Tag 4 (15). In der Studie von Salinas et al. (29) zeigte sich im paarweisen Vergleich eine signifikante ($p < 0,05$) Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber Paroxetin in Woche 1, 2, 4, 6 und 8, vereinbar mit einem früheren Wirkungseintritt. Ebenso zeigte die Meta-Analyse von Thase et al. (32) bereits ab der zweiten Woche eine signifikante ($p < 0,05$) Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber SSRIs, ebenfalls vereinbar mit schnellerer Aufhellung der Depression. Dieser Effekt scheint dosisabhängig zu sein, d.h. bei höherer Dosis von Venlafaxin kommt zur serotonergen Wirkung die noradrenerge hinzu (24).

Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe:

Die Wirksamkeit von Venlafaxin in der Erhaltungstherapie (relapse prevention) und Rezidivprophylaxe (recurrence prevention) der Depression wurde in doppelblinden, randomisierten Studien für bis zu zwölf Monate belegt (8) mit signifikanter ($p < 0,019$) Überlegenheit gegenüber Placebo. In die Meta-Analyse von Entsuah et al. (8) zur Erhaltungstherapie (6 Monate) gingen vier Studien ein. Dabei war Venlafaxin mit einer Rückfallrate (Relapse) von 11% (Placebo 23%) nominal auch dem Imipramin (13%) und Trazodon (21%) überlegen. Retardiertes Venlafaxin war dem nicht retardierten überlegen (33). In der Rezidivprophylaxe (12 Monate) beliefen sich die kumulativen Rezidivraten unter Venlafaxin auf 20%, Imipramin 31%, Trazodon 29%, Placebo 34% (8). In einer jüngsten doppelblinden Rückfallpräventionsstudie (23), in der 235 (n=213 gingen in die ITT-Analyse ein) der über sechs Monate stabilen Venlafaxin-Responder (HAM-D₂₁ < 10) doppelblind auf Placebo (n=107) randomisiert wurden oder

auf Venlafaxin (n=106) blieben, blieb bei 67% unter Venlafaxin die Remission über zwölf Monate stabil gegenüber nur 46% unter Plazebo ($p < 0,01$). Da nur Vergleichsstudien gegen Imipramin und Trazodon vorliegen, könnten die Frage, ob auch hier das duale Wirkprinzip Vorteile bietet, nur direkte Vergleichsstudien gegen andere selektive Antidepressiva beantworten.

Wirksamkeit bei generalisierter Angstkrankheit:

Da – abgesehen von Venlafaxin und Paroxetin – andere Antidepressiva bisher nicht für die Therapie der generalisierten Angststörung zugelassen sind, wurde die Wirksamkeit von Venlafaxin retard in dieser Indikation bisher nur gegen Plazebo über Behandlungszeiten bis zu 24 Monaten geprüft und belegt (1, 10, 14, 17–19, 26). Demgegenüber liegen für Paroxetin nur Kurzzeitstudien (bis zu 8 Wochen) vor (15). Die Responderaten (Besserung um mindestens 50%) nach sechsmonatiger Therapie liegen unter Venlafaxin bei 66% gegenüber 39% unter Plazebo, die Rate an Vollremissionen (Hamilton-Anxiety-Score (HAM-A) < 8) bei 43% unter Venlafaxin gegenüber 19% unter Plazebo (18). Damit stellt Venlafaxin eine Referenzsubstanz für andere Pharmaka in dieser Indikation dar. Welchen spezifischen Beitrag gerade das duale Wirkprinzip von Venlafaxin hier leistet, lässt sich folglich derzeit nicht beantworten.

■ Schlussfolgerung

Das duale Wirkprinzip von Venlafaxin hat klinische Relevanz und grenzt Venlafaxin auch klinisch von anderen selektiven Antidepressiva ab. Noch unzureichend belegt ist, inwieweit hierfür seine selektiv-serotonergen Eigenschaften in unteren Dosierungen und seine zusätzlich selektiv-noradrenergen Eigenschaften in höheren Dosierungen verantwortlich sind. Während man die klinische Relevanz des beschleunigten antidepressiven Wirkungseintritts hinterfragen kann, so ist jedoch die höhere Rate von Besserungen und insbesondere Vollremissionen unter Venlafaxin auch unter Berücksichtigung der damit potenziell verbun-

denen gesundheitsökonomischen Vorteile (z.B. seltenere Krankenhausbedürftigkeit und frühere Rückkehr an den Arbeitsplatz) zweifellos bedeutsam. Bisherige entscheidungsanalytische gesundheitsökonomische Modellrechnungen weisen darauf hin, dass sich die Überlegenheit von Venlafaxin tatsächlich auszahlt (6, 11). Die gesundheitsökonomischen Vorteile sollten in adäquaten Feldstudien überprüft werden.

Summary

Venlafaxine is a selective antidepressant in that – like the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) – it is free from the anticholinergic, antihistaminergic, antiadrenergic and cardiotoxic side-effects of tricyclic antidepressants. Venlafaxine, however, differs from the SSRIs by inhibiting not only the synaptic reuptake of serotonin but – especially at higher dosages – also that of norepinephrine (the so-called dual mechanism of selective serotonin-norepinephrine reuptake-inhibition, SNRI). According to several meta-analyses the rate of full remissions of depression is significantly higher under venlafaxine than under SSRIs. This superiority is probably due to the dual mechanism of action. Venlafaxine is the only antidepressant formally approved for relapse and recurrence prevention. Further studies comparing venlafaxine to SSRIs are needed to test whether the dual mechanism is advantageous also in this indication. Venlafaxine is beside paroxetine the only antidepressant formally approved for generalized anxiety disorder. Again, further studies comparing venlafaxine to SSRIs are needed to test whether the dual mechanism is advantageous.

Key Words:

Venlafaxine – depression – efficacy – dual mechanism of action – response rate

Literatur

1. Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxin extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 15–22

2. Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 2001; 57: 161–178
3. Baron BM, Ogden A-M, Siegel BW. Rapid down regulation of β -adrenoceptors by co-administration of desipramine and fluoxetine. *Eur J Pharmacol* 1988; 154: 125–134
4. Bauer M, Whybrow P, Angst J, Versiani M, Möller HJ, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and Continuation Treatment of Major Depressive Disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 5–43
5. Benkert O, Gründer G, Wenzel H, Hackett D. A randomized double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. *J Psychiatr Res* 1996; 30: 441–451
6. Doyle JJ, Casciano J, Arikian S, Tarride JE, Gonzalez MA, Casciano R. A multinational pharmaco-economic evaluation of acute Major Depressive Disorder (MDD): A comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRIs and TCAs. *Value in Health* 2001; 4: 16–31
7. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. Comparison of extended release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 1999; 21: 296–308
8. Entsuah AR, Rudolph RL, Hackett D, Miska S. Efficacy of venlafaxine and placebo during long-term treatment of depression: A pooled analysis of relapse rates. *Int Clin Psychopharmacology* 1996; 11: 137–145
9. Entsuah R, Huang H, Willard L. Venlafaxine and SSRIs: pooled remission analysis (Mega-analysis of 31 studies of > 7000 patients). Poster bei: World Congress of Psychiatry (WCP) 2002 August 24–29; Yokohama, Japan.
10. Feighner JP, Entsuah AR, McPherson MK. Efficacy of once-daily venlafaxine extended release (XR) for symptoms of anxiety in depressed outpatients. *J Affect Disord* 1998; 47: 55–62
11. Freeman H, Arikian S, Lenox-Smith A. Pharmaco-economic analysis of antidepressants for major depressive disorder in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics* 2000; 18: 143–148
12. Freemantle N, Anderson IM, Young P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs: Meta-regression analysis. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 292–302
13. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 3082–3088
14. Gorman JM. Treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 8): 17–23
15. Guelfi JD, White C, Hackett D, Guichoux JY, Magni G. Effectiveness of venlafaxine in

- patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 450–458
16. Horst WD, Preskorn SH. *Rev Contemporary Pharmacotherapy* 1998; 9: 293–302
17. Katz IR, Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS, Hackett D. Venlafaxine ER as a treatment for generalized anxiety disorder in older adults: pooled analysis of five randomized placebo-controlled clinical trials. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 18–25
18. Meoni P, Salinas E, Brault Y, Hackett D. Pattern of symptom improvement following treatment with venlafaxine XR in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 888–893
19. Montgomery SA, Sheehan DV, Meoni P, Haudiquet V, Hackett D. Characterization of the longitudinal course of improvement in generalized anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine XR. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 209–217
20. Moyer JA, Andree TH, Haskins JT. The preclinical pharmacological profile of venlafaxine: A novel antidepressant agent. (Abstr) *Clin Neuropharmacol* 1992; 15 (Suppl 1, part B): 435B
21. Moyer JA, Muth EA, Haskins JT. In vivo antidepressant profiles of the novel bicyclic compounds Wy-45,030 and Wy-45,881. (Abstr) *Soc Neurosci* 1984; 10: 261
22. Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, Husbands G, Nielson ST, Sigg E. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 4493–4497
23. Nemeroff CB, Entsuah AR, Kunz N. Remission rates during long-term treatment of depression with venlafaxine. Abstractband der American Psychiatric Association, Philadelphia 2002 May 18–23
24. Redrobe JP, Bourin M, Colombel MC, Baker GB. Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity. *Psychopharmacology* 1998; 138: 1–8
25. Rickels K, Derivan A, Entsuah R, Miska S, Rudolph R. Rapid onset of antidepressant activity with venlafaxine treatment. *Depression* 1995; 3: 146–153
26. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 968–974
27. Rudolph RL, Entsuah AR, Aguiar L, Derivan A. Early onset of antidepressant activity of venlafaxine compared with placebo and fluoxetine in outpatients in a double-blind study. Abstract presented at the 11th annual meeting of the European College of Neuropsychopharmacology 1998 Oct 31–Nov 4, Paris/France
28. Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *Journal of Affective Disorders* 1999; 56: 171–181
29. Salinas for the Venlafaxine Study Group. Once-daily extended release (XR) venlafaxine versus paroxetine in outpatients with major depression Abstract, *Biolog. Psychiatry* 1997; 42: 15–2975
30. Sanchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 467–89
31. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 2002; 180: 396–494
32. Thase M, Entsuah A, Rudolph R. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *British Journal of Psychiatry* 2001; 178: 234–241
33. Wellington K, Perry CM. Venlafaxine extended-release: A review of its use in the management of major depression. *CNS Drugs*. 2001; 15: 643–669

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Jürgen Fritze
Asterweg 65
50259 Pulheim

Georg Thieme Verlag
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Telefon (0711) 89 31-0
Telefax (0711) 89 31-3 22

Verantwortliche Schriftleitung:

Markus Gastpar, Essen
Jürgen Fritze, Pulheim

Erweiterte Schriftleitung:

Günther Faust, Mainz
Manfred Fichter, Prien am Chiemsee
Andreas Hufnagel, Essen
Joachim Morgner, Dresden
Götz-Erik Trott, Aschaffenburg

Wissenschaftlicher Beirat:

Thomas Becker, Leipzig; Horst Berzewski, Berlin; Lothar Blaha, Deggendorf; Hans-Dieter Brenner, Bern; Pasquale Calabrese, Bochum; Klemens Dieckhöfer, Bonn; Tilman Elliger, Köln; Volker Faust, Ravensburg; Franz Joseph Freisleder, München; Michael Geyer, Leipzig; Iver Hand, Hamburg; Gerhard Harrer, Salzburg, Kurt Heinrich, Düsseldorf; Paul Hoff, Aachen; Siegfried Kaumeier, Merzig; Roger Kirchner, Cottbus; Gerd Laux, Wasserburg/München; Helmut Lechner, Graz; Walter E. Müller, Frankfurt am Main; Dieter Naber, Hamburg; Hartmut Radebold, Kassel; Helmut Remschmidt, Marburg; Peter Riederer, Würzburg; Eckardt Rüther, Göttingen; Jörn Peter Sieb, München; Wolfgang Weig, Osnabrück; Wolfgang Werner, Merzig; Roland Wörz, Bad Schönborn; Manfred Wolfersdorf, Bayreuth

Bestellungen: Über den Buchhandel oder direkt beim Verlag

Bezugsbedingungen:

Einzelheft € 9,- + Porto.
Jahresabonnement € 69,-
inkl. MwSt. und Porto.
Für Medizinstudenten gegen Nachweis und Bankeinzug € 45,- inkl. MwSt. und Porto.
Ausland zuzüglich Versandkosten (cash with order) € 15,80 (Europa) bzw. € 44,90 (Airlift).

Der Abonnementpreis umfasst 12 Kalendermonate (Mindestlaufzeit). Abonnements laufen weiter, wenn nicht 3 Monate vor Jahresende eine Abbestellung beim Verlag vorliegt.

Bei Nichtbelieferung im Falle höherer Gewalt, bei Störungen des Betriebsfriedens, Arbeitskampf (Streik, Aussperung) bestehen keine Ansprüche gegen den Verlag.

Verlag und Copyright:

© 2003 by Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart.

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikumsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Nachdruck, fotomechanische Wiedergabe und Speicherung in den Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur nach schriftlicher Genehmigung des Verlages. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für Inhalt, Vorschau und Titelseite werden Abbildungen aus den beschriebenen Arbeiten verwendet, anderenfalls ist die Herkunft ebenfalls im Inhaltsverzeichnis deklariert.

Hinweis für Autoren:

Zur Veröffentlichung in der Zeitschrift angenommen werden unveröffentlichte Originalarbeiten, Übersichtsarbeiten und Kasuistiken, die nicht auch gleichzeitig an anderer Stelle zur Veröffentlichung eingereicht sein dürfen. Richtlinien zur Abfassung des Manuskriptes können bei der Redaktion angefordert werden. Die eingereichten Arbeiten für Editorial, Schwerpunkt/Brennpunkt und Übersicht/Originalarbeit werden einem peer review der Schriftleitung unterzogen. Der Inhalt der übrigen Rubriken und der Supplements liegt in der Verantwortung der Redaktion.

Redaktionsleitung:

Günther Buck
Telefon (0711) 89 31-4 40

Chefredaktion:

Katrin Wolf
Telefon (0711) 89 31-1 79
Katrin.Wolf@thieme.de

Redaktionsassistent:

Sabine Bischoff
Telefon (0711) 89 31-5 51
Telefax (0711) 89 31-3 22

Internet-Adresse:

http://www.thieme.de

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

pharmedia, Anzeigen- und Verlagsservice GmbH

Anzeigenleitung:

Greta Weller
Telefon (0711) 89 31-304
Greta.Weller@pharmedia.de

Zur Zeit gilt Anzeigenpreisliste 1.10.2002

Zeitschriftenvertrieb:

Telefon (0711) 89 31-3 21

Herstellung:

Karl-Heinz Zobel
Telefon (0711) 89 31-4 41

Satz, Grafik, Layout:

Wolfgang Eckl, Andrea Stiller, Karl-Heinz Zobel

Druck und Verarbeitung:

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co
70329 Stuttgart

Bankverbindung:

Deutsche Bank Stuttgart
Konto-Nr. 1420 017, BLZ 600 700 70
Landesbank Baden-Württemberg
Konto-Nr. 2 055 723, BLZ 600 501 01
Postgiro Stuttgart
Konto-Nr. 45 000-705, BLZ 600 100 70

Erscheinungsweise: monatlich

Regularly listed in EMBASE

Hinweis:

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung, medikamentöse Therapie sowie Diagnostik (Laborwerte etc.) anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Laborwerte müssen immer auf Ihre Plausibilität geprüft werden und sind abhängig vom jeweiligen Testgerät bzw. Testkit. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.