

# Duloxetin

## Datenlage und Einsatz in der Praxis

Hans-Peter Volz, Werneck\*

Vor bald fünf Jahren wurde Duloxetin zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) in Deutschland eingeführt. Inzwischen besitzt die Substanz aber eine Reihe weiterer Indikationen, so im Bereich der Psychiatrie die Pharmakotherapie der generalisierten Angststörung (GAS) und im Bereich der Neurologie die Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie bei Erwachsenen.

In dieser Arbeit soll es um die klinische Bewertung dieses Medikaments ausschließlich im Rahmen der Depressionstherapie einige Jahre nach der Zulassung gehen. Hierbei werden zunächst die Daten im Überblick dargestellt, wobei die Einzelstudien nur als Tabelle aufgenommen, die mittlerweile vorliegenden Metaanalysen etwas detaillierter dargestellt werden. Sodann wird auf die Evidenz zur Verträglichkeit eingegangen. Daten zur Pharmakologie werden nur sehr kurz am Anfang erwähnt.

**Schlüsselwörter:** Duloxetin, Studiendaten, Wirksamkeit, Verträglichkeit, klinische Erfahrung

*Psychopharmakotherapie 2009;16:239–45.*

### Pharmakologie

Duloxetin (Cymbalta®) ist ein selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) mit einer höheren Affinität für den Serotonin-Transporter, wobei dieses Ungleichgewicht – stärkere Affinität für den Serotonin- im Vergleich zum Noradrenalin-Transporter – deutlich geringer als bei dem zweiten verfügbaren SSNRI, Venlafaxin (z. B. Trevilor®), ist.

Duloxetin ist als magensaftresistente Hartkapsel in einer Dosierung von 30 und 60 mg erhältlich. Neben der Hemmung des Serotonin- und Noradrenalin-Transporters zeigt die Substanz keine oder eine vernachlässigbare Affinität zu muskarinergen, cholinergen oder histaminergen Rezeptoren [38]. Die maximale Plasmakonzentration von Duloxetin wird 6 Stunden nach Einnahme erreicht, die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 8 und 17 Stunden, der Mittelwert beträgt 12 Stunden. Somit ist eine einmal tägliche Einnahme möglich. Die Metabolisierung der Substanz

erfolgt über die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6 und CYP1A2.

### Wirksamkeit

Die einzelnen randomisierten klinischen Studien sind in **Tabelle 1** dargestellt. In den mit unterschiedlichen Dosierungen durchgeführten *Akutstudien* zeigte sich in den Untersuchungen von Goldstein et al. [17, 18], von Detke et al. [11] und von Perahia et al. [29] eine statistisch signifikante Überlegenheit im Vergleich mit Placebo in Bezug auf den Hauptwirksamkeitsparameter, die Reduktion der 17-Item-Hamilton-Depressionsskala (HAMD). In den ersten drei der genannten Studien war Duloxetin auch in Bezug auf die Remissionraten (HAMD  $\leq 7$ ; 56 vs. 30%, 50 vs. 30% bzw. 51/58 vs. 30%) im Vergleich mit Placebo, zum Teil auch zu den mitgeführten aktiven Kontrollsubstanzen (Paroxetin, Fluoxetin), statistisch signifikant überlegen. In der Studie von Perahia et al. [29] war ein solcher Unterschied numerisch vorhanden (40/44% mit 80/120 mg Duloxetin vs. 30% mit

Placebo), allerdings nicht statistisch signifikant. Die in diesen Studien verwendeten Dosen lagen unter und über der heute als Start- und Erhaltungsdosis präferierten 60 mg/Tag-Dosis (siehe **Tab. 1**).

Die beiden Kernstudien von Detke et al. [9, 10] zeigten, dass 60 mg Duloxetin/Tag bezüglich des Hauptwirksamkeitsparameters (HAMD-17-Gesamtwertreduktion) Placebo statistisch signifikant überlegen ist. In beiden Studien traf dies auch für die Response rate zu. Als Response (Ansprechen) galt dabei eine Abnahme des HAMD-Gesamtscores um mindestens 50%. Die Unterschiede in der Remissionsrate (44 vs. 16% bzw. 43 vs. 28%) erreichten nur in einer dieser beiden Studien statistische Signifikanz. In der ersten der beiden genannten Studien setzte der sta-

*\*Nachdruck aus Arzneimitteltherapie 2009;27:273–8*

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

Tab. 1. Übersicht über die randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien (Fortsetzung auf der nächsten Seite)

Referenz	Design	Gruppen (N)	Dauer (Wochen)	Primärer Zielparameter	Ergebnis
<b>Akutstudien – unterschiedliche Dosierungen</b>					
Goldstein et al., 2002 [17]	Parallel, doppelblind, Plazebo- und Fluoxetin-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (70) Duloxetin, 20 mg zweimal täglich = 40 mg, gesteigert auf 60 mg zweimal täglich = 120 mg zu Woche 3 („forced titration regimen“) (70) Fluoxetin, 20 mg einmal täglich (33)	8	HAMD-17	Duloxetin 40–120 mg > Plazebo (p = 0,009), Fluoxetin 20 mg = Plazebo (statistische Signifikanz nicht berichtet)
Goldstein et al., 2004 [18]	Parallel, doppelblind, Plazebo- und Paroxetin-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (90) Duloxetin, 20 mg zweimal täglich = 40 mg (91) Duloxetin 40 mg zweimal täglich = 80 mg (84) Paroxetin, 20 mg einmal täglich (89)	8	HAMD-17	Duloxetin 80 mg > Plazebo (p = 0,0002), Duloxetin 40 mg > Plazebo (p = 0,034), Paroxetin 20 mg = Plazebo (p = 0,285)
Detke et al., 2004 [11]	Parallel, doppelblind, Plazebo- und Paroxetin-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (93) Duloxetin, 40 mg zweimal täglich = 80 mg (95) Duloxetin 60 mg zweimal täglich = 120 mg (93) Paroxetin, 20 mg einmal täglich (86)	8 (24)	HAMD-17	Duloxetin 80 mg > Plazebo (p ≤ 0,001), Duloxetin 120 mg > Plazebo (p ≤ 0,001), Paroxetin 20 mg > Plazebo (p ≤ 0,001)
Perahia et al., 2006 [29]	Parallel, doppelblind, Plazebo- und Paroxetin-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (99) Duloxetin, 40 mg zweimal täglich = 80 mg (93) Duloxetin 60 mg zweimal täglich = 120 mg (103) Paroxetin, 20 mg einmal täglich (97)	8	HAMD-17	Duloxetin 80 mg > Plazebo (p ≤ 0,05), Duloxetin 120 mg > Plazebo (p ≤ 0,05), Paroxetin 20 mg = Plazebo (p = 0,089)
<b>Akutstudien – 60 mg, Depression (Major Depressive Disorder)</b>					
Detke et al., 2002 [9]	Parallel, doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (122) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (123)	9	HAMD-17	Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Duloxetin (p < 0,001)
Detke et al., 2002 [10]	Parallel, doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (139) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (128)	9	HAMD-17	Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Duloxetin (p = 0,024)
<b>Akutstudien – 60 mg, Depression mit besonders ausgeprägter Schmerzsymptomatik</b>					
Brannan et al., 2005 [4]	Parallel, doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (141) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (141)	7	BPI-Average Pain, u. a. auch HAMD-17 sekundärer Wirkparameter	Kein statistisch signifikanter Unterschied im BPI zum Endpunkt, aber während der Studie; kein statistisch signifikanter Unterschied im HAMD-17
Brecht et al., 2007 [6]	Parallel, doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (165) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (162)	8	BPI-SF, Item 5, u. a. MADRS sekundärer Wirkparameter	Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Duloxetin (p < 0,001)
<b>Akutstudien – 60 mg, Depression bei älteren Patienten</b>					
Raskin et al., 2007 [37]	Parallel, doppelblind, Plazebo-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (104) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (207)	8	Kognitiver Summenscore	Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Duloxetin (p = 0,013), auch in sekundären Wirksamkeitsparametern wie der HAMD-17 statistisch signifikanter Vorteil für Duloxetin

tistisch signifikante Unterschied bereits ab der Woche 2 ein.

Diese beiden Studien wurden in mehreren Metaanalysen zusammenfassend ausgewertet:

- Brannan et al. [5] fanden eine anhaltende Response (mindestens 10- bzw. 20%ige stabile Verbesserung) unter

Duloxetin ab Tag 14 bzw. 21, unter Plazebo ab Tag 34 bzw. 49.

- Perahia et al. [31] untersuchten in ihrer Metaanalyse die in den beiden genannten Untersuchungen eingeschlossenen Patienten mit leichter Depression (HAMD-17  $\geq 15$  und  $\leq 18$ ) und fanden auch in dieser

Gruppe einen statistisch signifikanten Wirkvorteil von Duloxetin.

- Hirschfeld et al. [20] stellten den ersten HAMD-17-Summenscore-Unterschied zwischen Duloxetin und Plazebo an Tag 14 fest, bereits in Woche 1 zeigte sich auf HAMD-17-Einzelitemanalyse ein statistisch si-

Tab. 1. Akutstudien (Fortsetzung)

Referenz	Design	Gruppen (N)	Dauer (Wochen)	Primärer Zielparameter	Ergebnis
<b>Head-to-Head-Studien</b>					
Perahia et al., 2008 [32]	Parallel, doppelblind, randomisiert	Venlafaxin (337) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (330)	12	GBR, HAMD-17 u. a. als sekundäre Wirkparameter	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
Nierenberg et al., 2007 [27]	Parallel, doppelblind, Plazebo- und Escitalopram-kontrolliert, randomisiert	Plazebo (137) Duloxetin, 60 mg einmal täglich (273) Escitalopram, 10 mg einmal täglich (274)	8	„Onset of efficacy“ (HAMD-17-Maier-Subskala-Abnahme $\geq 20\%$ im Vergleich zum Ausgangswert) zu Woche 2	Duloxetin 60 mg > Plazebo ( $p < 0,05$ ), Escitalopram 10 mg > Plazebo ( $p < 0,05$ )
Khan et al., 2007 [22]	Parallel, doppelblind, randomisiert	Duloxetin 60 mg einmal täglich (133), Escitalopram 10–20 mg einmal täglich (137)	8	MADRS-Gesamtscore	Escitalopram > Duloxetin bei LOCF-Analyse, bei OC- und MMRM-Analyse keine signifikanten Unterschiede
Wade et al., 2007 [43]	Parallel, doppelblind, randomisiert	Duloxetin 60 mg einmal täglich (146), Escitalopram 20 mg einmal täglich (141)	24	Non-Inferiorität, MADRS-Gesamtscore	Non-Inferiorität gezeigt
Lee et al., 2007 [23]	Parallel, doppelblind, Duloxetin vs. Paroxetin-kontrolliert, randomisiert	Duloxetin, 60 mg einmal täglich (238) Paroxetin, 20 mg einmal täglich (240)	8	Non-Inferiorität, HAMD-17	Non-Inferiorität gezeigt

HAMD-17: 17-Item-Hamilton-Depressionsskala/-score; BPI: Brief Pain Inventory; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; GBR: Global benefit risk; LOCF: Last observation carried forward; OC: Observed cases; MMRM: Mixed effects model repeated measures

gnifikanter Wirkvorteil von depressiver Stimmung, Schuld, Suizidalität, Arbeit/Aktivitäten und psychische Angst, und – mittels visueller Analogskala (VAS) gemessen – in Bezug auf Rücken- und Schulterschmerzen.

- Fava et al. [15] untersuchten ähnliche Fragestellungen wie Hirschfeld et al. [20]; sie zeigten zusätzlich in einer Pfadanalyse, dass der Effekt von Duloxetin auf die Schmerzen zu etwa der Hälfte des Gesamteffekts unabhängig von der antidepressiven Wirkung der Substanz ist.

Die Studien von Brannan et al. [4] und Brecht et al. [6] (beide Studien ebenfalls mit 60 mg/Tag durchgeführt), die Patienten mit einer Depression mit Schmerzsymptomatik einschlossen und deren

primärer Wirksamkeitsparameter auch die Reduktion der Schmerzsymptomatik war, zeigten keine einheitlichen Ergebnisse. Während sich in der ersten Studie weder für die Schmerz- noch für die Depressionsreduktion eine statistisch signifikante Überlegenheit von Duloxetin zeigte, war dies für beide Parameter in der zweiten Untersuchung der Fall. In einer Studie mit älteren Patienten ([37]; Tagesdosis 60 mg Duloxetin) war ein kognitiver Summenscore primärer Zielparameter und zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Duloxetin vs. Plazebo. Im HAMD-17 – hier ein sekundärer Wirkparameter – war dieser Unterschied ebenfalls vorhanden.

Pritchett et al. [35] stellten in ihrer großen Metaanalyse fest, dass bereits bei 60 mg Tagesdosis Duloxetin die größte Effektstärke erreicht wurde, eine höhere Dosis führte zu keiner weiteren Effektstärkenerhöhung.

Somit kann an dieser Stelle festgehalten werden, dass in unterschiedlichen Studien mit wenigen Ausnahmen Duloxetin im Vergleich mit Plazebo statistisch signifikant überlegen war, insbesondere in der zur Behandlung der Depression zugelassenen 60-mg/Tag-Dosis. Höhere Dosen scheinen im Durchschnitt keine

höhere Effektivität zu besitzen (was nicht heißt, dass individuelle Patienten nicht von einer höheren Dosierung profitieren können, wenn sich 60 mg/Tag als nicht oder als nicht ausreichend wirksam erwiesen haben).

**Körperliche Schmerzen**

Bei *körperlichen Schmerzen* (im Rahmen der Depression) zeigte eine der beiden hierfür ausgelegten Studien [4, 6] einen statistisch signifikanten Wirkvorteil, die andere nicht. Auch in den beiden Hauptwirksamkeitsstudien [9, 10], die allerdings nicht speziell Patienten mit ausgeprägten Schmerzen während der Depression einschlossen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Wirkvorteil bei körperlich schmerzhaften Symptomen, die allerdings dort als sekundärer Wirksamkeitsparameter verwendet wurden. Angesichts der zusammengefassten Ergebnisse kann es als weitgehend abgesichert betrachtet werden, dass Duloxetin bei der Reduktion schmerzhafter körperlicher Symptome im Rahmen einer Depression wirksam ist.

**Vergleich mit anderen Antidepressiva**

Die Head-to-Head-Studien ergaben im Wesentlichen keine Wirksamkeitsun-

**HAMD:** Hamilton-Depressionsskala  
**MADRS:** Montgomery-Asberg Depression Rating Scale  
**BPI:** Brief Pain Inventory  
**SSRI:** selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer  
**(S)SNRI:** (selektiver) Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer  
**TZA:** trizyklisches Antidepressivum

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

terschiede – vs. Venlafaxin (z. B. Trevilor®) [32], Escitalopram (Cipralax®) [27], Paroxetin (z. B. Seroxat®) [23] –, bei Wade et al. [43] sowie Khan et al. [22] eine tendenzielle Überlegenheit von Escitalopram. Allerdings fehlte den meisten Studien auch die statistische Power, um die Überlegenheit eines Antidepressivums gegenüber dem anderen zu zeigen. In den Plazebo-kontrollierten Studien, bei denen als interne Referenz zum Teil Paroxetin eingeschlossen wurde, zeigten sich einzelne Vorteile von Duloxetin versus dieser aktiven Vergleichssubstanz.

Zu der Frage des Vergleichs zwischen Duloxetin mit verschiedenen Antidepressiva wurde eine Reihe von Metaanalysen durchgeführt:

- Machado et al. [24] zeigten einen Vorteil der SSRI (Duloxetin, in den meisten Fällen aber Venlafaxin) über die trizyklischen Antidepressiva (TZA) und ganz besonders über die SSRI.
- In der Untersuchung von Eckert und Lancon [14] ergab sich ein Vorteil von Duloxetin gegenüber Fluoxetin und von Venlafaxin versus Duloxetin.
- In der Metaanalyse von Vis et al. [42] zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin und Venlafaxin.
- Die Metaanalyse von Cookson et al. [7] zeigte eine Überlegenheit von Duloxetin sowohl gegenüber Plazebo als auch (tendenziell) gegenüber den SSRI, auch unter Verwendung des relevanten Merkmals NNT (Number needed to treat).
- Mallinckrodt et al. [25] zeigten eine Überlegenheit in der Gesamtwirksamkeit von Duloxetin versus SSRI (vor allem verursacht durch einen Wirksamkeitsunterschied bei den leichteren Depressionsformen) sowie eine überlegene Wirksamkeit auf HAMD-Einzelitems, die mit Aktivität zusammenhängen.
- Thase et al. [41] konnten im Gesamtvergleich versus SSRI in Bezug auf die Remissionsrate keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen, hier zeigten sich aber Vorteile für

Duloxetin in der Gruppe der schwerer erkrankten depressiven Patienten.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass Duloxetin im Vergleich mit anderen Antidepressiva mindestens eine ähnliche Wirksamkeit aufweist, wobei Wirkvorteile gegenüber den SSRI (mit Ausnahme von Escitalopram, s. o.) gegeben zu sein scheinen. Nicht abschließend klar ist, ob diese überlegene Wirksamkeit vorrangig bei leicht oder schwer depressiven Patienten besteht.

### Fazit

Als Gesamtfazit zur *Akutwirksamkeit* kann festgehalten werden, dass Duloxetin, insbesondere in der 60-mg-Tagesdosis, effektiver als Plazebo ist (auch bei älteren Patienten) und gewisse Wirkvorteile gegenüber den SSRI (mit Ausnahme von Escitalopram) aufweist. Daneben besitzt die Substanz eine be-

sondere Wirksamkeit auf somatische Symptome (Schmerzen) im Rahmen depressiver Störungen sowie auf Aktivität (wie diese auf Basis der entsprechenden HAMD-Einzelitems messbar ist; siehe Mallinckrodt et al. [25]).

Die Langzeitstudien [11, 13, 27, 30, 33, 36, 44] zeigten mit unterschiedlichen Designs eine gute Langzeiteffektivität, die Wirksamkeit in der Rezidiv-Prävention wurde Plazebo-kontrolliert demonstriert.

Als Gesamtfazit zur *Langzeitwirksamkeit* kann festgehalten werden, dass überzeugende Daten bis zu einer Behandlungszeit von einem Jahr vorliegen.

### Verträglichkeit und Sicherheit

Einen guten Überblick über das Nebenwirkungsprofil von Duloxetin im Ver-

**Tab. 2. Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die mit einer Häufigkeit >2 % genannt wurden und unter Duloxetin häufiger waren als unter Plazebo [mod. nach 21]**

	Duloxetin (n = 1 139) n (%)	Plazebo (n = 777) n (%)	p-Wert
Übelkeit	227 (19,9)	54 (6,9)	<0,001
Mundtrockenheit	166 (14,6)	49 (6,3)	<0,001
Obstipation	130 (11,4)	31 (4,0)	<0,001
Schlafstörungen	113 (9,9)	47 (6,0)	0,002
Schwindel	101 (8,9)	37 (4,8)	<0,001
Müdigkeit	94 (8,3)	29 (3,7)	<0,001
Diarrhö	88 (7,7)	43 (5,5)	0,065
Benommenheit	81 (7,1)	21 (2,7)	<0,001
Vermehrtes Schwitzen	70 (6,1)	12 (1,5)	<0,001
Verminderter Appetit	67 (5,9)	15 (1,9)	<0,001
Erbrechen	52 (4,6)	20 (2,6)	0,027
Verschwommenes Sehen	41 (3,6)	10 (1,3)	0,002
Angst	31 (2,7)	15 (1,9)	0,291
Tremor	31 (2,7)	6 (0,8)	0,002
Verminderte Libido	29 (2,5)	4 (0,5)	<0,001
Oberbauchschmerzen	27 (2,4)	14 (1,8)	0,426
Vermindertes Körpergewicht	27 (2,4)	4 (0,5)	0,001
Anorgasmie	25 (2,2)	0 (0,0)	<0,001
Erröten	24 (2,1)	6 (0,8)	0,024
Erektile Dysfunktion <sup>a</sup>	16 (4,2)	2 (0,8)	0,013
Verzögerte Ejakulation <sup>a</sup>	10 (2,6)	2 (0,8)	0,138
Störung der Ejakulation <sup>a</sup>	8 (2,1)	1 (0,4)	0,096

<sup>a</sup>) Angepasst an das Geschlecht (Männer = 378)

gleich mit Placebo gibt **Tabelle 2**, in der metaanalytische Daten dargestellt sind. Um eine Bewertung des Nebenwirkungsprofils von Duloxetin vornehmen zu können, bieten sich zunächst die Metaanalysen versus Placebo an. So zeigt sich bei Hudson et al. [21] ein typisches Nebenwirkungsspektrum, das aus serotonergen (Übelkeit, Diarrhö, verminderter Appetit, Erbrechen, vermindertes Körpergewicht, erektile Dysfunktionen) und noradrenergen (Mundtrockenheit, Obstipation, Schlafstörungen, vermehrtes Schwitzen) sowie einigen nicht eindeutig einem bestimmten Transmittersystem zuordenbaren Nebenwirkungen zusammengesetzt ist. Insgesamt entspricht die Nebenwirkungshäufigkeit dem aus anderen Placebo-kontrollierten Studien mit bei modernen Antidepressiva bekanntem Niveau.

In der bisher größten Metaanalyse zu diesem Thema von Gahimer et al. [16], in die auch Patienten außerhalb des Indikationsgebiets Depression eingeschlossen wurden, zeigte sich ein ähnliches Bild wie eben beschrieben. In dieser Untersuchung wurde auch der Schweregrad der einzelnen Nebenwirkungen erfasst. Es zeigte sich, dass die meisten Nebenwirkungen als leicht oder mittelschwer eingeschätzt wurden. Schwere Nebenwirkungen wurden für insgesamt 3,5 % der behandelten Patienten berichtet, wobei es keine systematische Häufung bezüglich einer spezifischen schweren Nebenwirkung gab. Bei älteren depressiven Patienten zeigte sich ein ähnliches Bild [37]. Patienten mit Depressionen und ausgeprägten körperlichen Symptomen wiesen ähnliche Verträglichkeitsbefunde wie die anderen Patienten auf.

Was den Langzeitverlauf der Nebenwirkungen betrifft, zeigten die Ein-Jahres-Studie von Raskin et al. [36] und die Metaanalyse von Gahimer et al. [16], dass die Nebenwirkungen in erster Linie in der Akutbehandlungsphase auftreten und dann deutlich abfallen. Ein (geringer) Teil dieser Abnahme über die Zeit ist auch durch den Abbruch der Behandlung wegen Nebenwirkungen durch einige eingeschlossene Patienten bedingt. Greist et al. [19] konnten insbesondere

zeigen, dass die am häufigsten genannte Nebenwirkung, Übelkeit, ein Phänomen vor allem der ersten Behandlungstage ist: Der Median bis zum Einsetzen von Übelkeit betrug einen Tag, die mediane Dauer sieben Tage. Nach einer Woche fiel in dieser Metaanalyse die Inzidenz von Übelkeit auf Placebo-Niveau.

In Bezug auf den Vergleich der Nebenwirkungen in den Akutstudien zeigte Duloxetin in einigen Studien im Vergleich mit Paroxetin keinen Unterschied [11, 29], in einer Studie wurde Schlafstörung unter Duloxetin häufiger berichtet, in einer anderen Studie [23] wurden ähnliche Abbruchraten wegen Nebenwirkungen berichtet, an Einzelnebenwirkungsnennungen waren Übelkeit und Palpitationen in der Duloxetin-Gruppe häufiger als in der Paroxetin-Gruppe. Metaanalytisch gab es in Bezug auf die Nebenwirkungen praktisch keine Unterschiede [26] zwischen Duloxetin und Paroxetin, dies traf auch auf die Studienabbrüche zu. Gegenüber Fluoxetin fanden sich keine unterschiedlich häufigen Nebenwirkungsnennungen [17]. Im Vergleich mit Escitalopram [27] traten einige Nebenwirkungen häufiger unter Duloxetin als unter Escitalopram auf (Übelkeit, Mundtrockenheit, Erbrechen, Gähnen), im Langzeitverlauf [34] zeigten sich keine neuen Befunde. Beim (indirekten, metaanalytischen) Vergleich Duloxetin – Venlafaxin fanden Vis et al. [42] keine Unterschiede in den Verträglichkeits- und Sicherheitsparametern. Einigen speziellen Nebenwirkungen wurde im Rahmen der Metaanalysen besondere Aufmerksamkeit geschenkt:

- Kardiovaskuläre Parameter zeigten keine Auffälligkeiten bei den mit Duloxetin-behandelten Patienten [40].
- Acharya et al. [1] versuchten suizidales Verhalten zu erfassen und auszuwerten, sie fanden keine Unterschiede bezüglich der erfassten Parameter zwischen Duloxetin und Venlafaxin.
- Dunner et al. [12] fanden kein besonderes Switch-Risiko in die Manie unter Duloxetin, ein Ergebnis, das in guter Übereinstimmung zu Befunden von Hudson et al. [21] steht.

- In den erfassten Laborwerten gab es keinen Unterschied zwischen Duloxetin und Placebo [21].
- Bei Absetzen von Duloxetin traten Absetzphänomene statistisch signifikant häufiger als nach Absetzen von Placebo auf. In der Untersuchung von Perahia et al. [28] betrugen die Raten der DEAE (Discontinuation emergent adverse events) 44,3 vs. 22,9%, vor allem traten Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen auf. Beim Vergleich mit Venlafaxin [32] zeigten sich in diesem Parameter Vorteile für Duloxetin.
- Sexuelle Funktionsstörungen wurden von Delgado et al. [8] (auch berichtet von Hudson et al. [21], allerdings nur im Vergleich vs. Placebo) metaanalytisch unter Einschluss der Studien, die den ASEX (Arizona sexual experiences questionnaire) mitführten, erfasst. Es zeigte sich, dass neu auftretende sexuelle Funktionsstörungen unter Duloxetin bei 46,4 % (Placebo: 28,8 %) zu beobachten waren, unter Paroxetin bei 61,4 %. Der Unterschied zu Gunsten von Duloxetin war statistisch signifikant.

#### Fazit

Als Fazit kann somit festgehalten werden, dass Duloxetin ein gut verträgliches und sicheres Antidepressivum darstellt. Es weist typische serotonerge und noradrenerge Nebenwirkungen auf, die gut mit seinem pharmakodynamischen Profil in Übereinstimmung gebracht werden können und in erster Linie in der ersten Woche bestehen und dann abklingen. Im Vordergrund stehen gastrointestinale Nebenwirkungen. Im Vergleich mit den SSRI scheinen etwas mehr Nebenwirkungen zu bestehen, nicht aber im Vergleich mit Venlafaxin. Der Unterschied zwischen SSRI und Duloxetin trifft nicht auf sexuelle Funktionsstörungen im Vergleich mit Paroxetin zu, hier schneidet Duloxetin besser ab. Absetzphänomene sind mäßig ausgeprägt und seltener als nach dem Absetzen von Venlafaxin. Die kardiovaskulären Parameter bleiben unverändert.

## Erfahrungen in der Praxis, Berücksichtigung in Leitlinien

Die Substanz hat sich in der Praxis insgesamt sehr bewährt. Vor allem die positiven Erfahrungen im Bereich der somatischen Beschwerden, meist Schmerzen, bei Depressionen haben dazu geführt, dass Duloxetin breit eingesetzt wird. Im Arzneiverordnungsreport 2008 [39], der sich auf das Jahr 2007 bezieht, ist von 21,7 Millionen „defined daily doses“ (DDD, bei Duloxetin 60 mg) die Rede, wobei der bei weitem größte Anteil hier wohl im Bereich der antidepressiven Pharmakotherapie verordnet wurde. Auch nach mehrjährigen Erfahrungen unter Alltagsbedingungen in der klinischen Routine kann Duloxetin als gut verträglich und sicher angesehen werden.

Fragt man nun, wo spezifische Vorteile dieser Substanz gegenüber anderen Antidepressiva liegen, so kann über alles gesehen davon ausgegangen werden, dass Duloxetin etwas besser wirksam ist als die SSRI (Ausnahme Escitalopram). Im Vergleich mit Venlafaxin erscheint die Substanz etwas besser verträglich; die deutlichen Vorsichtsmaßnahmen im Hinblick auf Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen, wie sie unter Venlafaxin zu ergreifen sind, sind unter Duloxetin nicht notwendig. Als Alleinstellungsmerkmal kann angeführt werden, dass es kein anderes Antidepressivum gibt, das über eine ähnlich breite Datenlage für die Wirksamkeit auf schmerzhaft körperliche Symptome im Rahmen einer Depression verfügt wie Duloxetin. Da die Substanz auch bei der generalisierten Angststörung (GAS) gute Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt hat, ist sie zur Therapie des komorbiden Vorkommens von Depression und GAS besonders gut geeignet (dies trifft allerdings auch für Venlafaxin und eine Reihe von SSRI zu).

In nationalen und internationalen Leitlinien wird Duloxetin aufgrund seiner gut belegten Wirksamkeit und Verträglichkeit zur Behandlung von depressiven Störungen – wie zahlreiche andere Antidepressiva auch – empfohlen. Die Leitlinie der Arzneimittelkommission

der Deutschen Ärzteschaft (2006, S. 21) führt Duloxetin (ebenso wie das zweite auf dem Markt befindliche SSNRI Venlafaxin) als leicht handhabbar und überdosierungssicher. Nach den Leitlinien der WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) (S. 249) zeichnet sich Duloxetin im Vergleich mit TZA, SSRI und Venlafaxin durch geringere sexuelle Funktionsstörungen aus.

### Duloxetine – current data and practical use

Nearly five years ago, duloxetine was introduced in Germany for the treatment of depressive disorders (major depressive episodes). Meanwhile, the compound has several further indications, e. g., pharmacotherapy of generalised anxiety disorder (GAD) or of diabetic peripheral neuropathic pain in adults. In the current paper, the drug is clinically evaluated with regard to its use in depression therapy only. To give an overview of the data, single studies are included as a table whereas meta-analyses are described in some more detail. Finally, the evidence with respect to tolerability is discussed.

**Keywords:** Duloxetine, clinical data, efficacy, tolerability, clinical experience

### Literatur

- Acharya N, Rosen AS, Polzer JP, D'Souza DN, et al. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviours and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:587–94.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der Depression. 2. Aufl. Arzneiverordnung in der Praxis 2006;33(Sonderheft 1).
- Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, et al.; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. *Psychopharmakotherapie* 2008;15:239–64.
- Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, et al. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatric Res* 2005;39:43–53.
- Brannan SK, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, et al. Onset of action for duloxetine 60 mg once daily: double-blind, placebo-controlled studies. *J Psychiatric Res* 2005;39:161–72.
- Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1707–16.
- Cookson J, Gilaberte I, Desai D, Kajdasz DK. Treatment benefits of duloxetine in major depressive disorder as assessed by number needed to treat. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:267–73.
- Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, Tran PV, et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:686–92.
- Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63:308–15.
- Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *J Psychiatric Res* 2002;36:383–90.
- Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:457–70.
- Dunner DL, D'Souza DN, Kajdasz DK, Detke MJ, et al. Is treatment-associated hypomania rare with duloxetine: Secondary analysis of controlled trials in non-bipolar depression. *J Affect Disord* 2005;87:115–9.
- Dunner DL, Wilson M, Fava M, Kornstein S, et al. Long-term tolerability and effectiveness of duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2008;25:1–8.
- Eckert L, Lancon C. Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. *BMC Psychiatry* 2006;6:30.
- Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, et al. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: Do improvements in these symptoms result in higher remission rates. *J Clin Psychiatry* 2004;65:521–30.
- Gahimer J, Wernicke J, Yalcin I, et al. A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. *Curr Med Res Opin* 2007;23:175–84.
- Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: A double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63:225–31.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, et al. Duloxetine in the treatment of depression. A double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:389–99.
- Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH, Rayamajhi JN, et al. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: Duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. *Clin Ther* 2004;26:1446–55.
- Hirschfeld RMA, Mallinckrodt C, Lee TC, Detke MJ. Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine. *Depress Anxiety* 2005;21:170–7.
- Hudson JI, Wohlreich MM, Kajdasz DK, Mallinckrodt CH, et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from

- eight placebo-controlled clinical trials. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:327–41.
22. Khan A, Bose A, Alexopoulos GS, Gommoll C, et al. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig* 2007;27:481–92.
  23. Lee P, Shu L, Xu X, Yue C, et al. Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: Multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61:295–307
  24. Machado M, Iskudjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Op* 2006;22:1825–37.
  25. Mallinckrodt CH, Prakash A, Houston JP, Swindle R, et al. Differential antidepressant symptom efficacy: Placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). *Neuropsychobiology* 2007;56:73–85.
  26. Nelson JC, Pritchett YL, Martynov O, et al. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006;8:212–9.
  27. Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:401–16.
  28. Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005;89:207–12.
  29. Perahia DGS, Wang F, Mallinckrodt CH, Walker DJ, et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psychiatry* 2006;21:367–78.
  30. Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2006;188:346–53.
  31. Perahia DGS, Kajdasz DK, Walker DJ, Raskin J, et al. Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of milder depressive disorder. *Int J Clin Pract* 2006;60:613–20.
  32. Perahia DG, Pritchett YL, Kajdasz DK, Bauer M, et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2008;42:22–34.
  33. Perahia D, Spann M, Wang F, Walker D, et al. Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Poster presented at ACNP, Scottsdale, Arizona, USA, December 7–11, 2008.
  34. Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aaronson ST, et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1303–18.
  35. Pritchett YL, Marciniak MD, Correy-Lisle P, Berzon RA, et al. Use of effect size to determine optimal dose of duloxetine in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2007;41:311–8.
  36. Raskin J, Goldstein DJ, et al. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1237–44.
  37. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:900–9.
  38. Richelson E. The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter transporter and receptors. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:133–50.
  39. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneimittelverordnungsreport 2008*. Heidelberg: Springer, 2008.
  40. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, et al. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:132–40.
  41. Thase ME, Pritchett YL, et al. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:672–6.
  42. Vis PMJ, Baardewijk Mv, Einarson TR. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Pharmacother* 2005;39:1798–807.
  43. Wade A, et al. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1605–14.
  44. Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Prakash A, Watkin JG, et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: Safety and tolerability associated with dose escalation. *Depress Anxiety* 2007;24:41–52.

## PPT – Bücherforum

### Suchtstörungen im Kindes- und Jugendalter

Das Handbuch: Grundlagen und Praxis. Herausgegeben von Rainer Thomasius, Michael Schulte-Markwort, Udo J. Küstner und Peter Riedesser. Mit Geleitworten von Sabine Bätzing und Dietrich Wersich. Schattauer Verlag, Stuttgart 2009. 608 Seiten, 34 Abbildungen, 98 Tabellen, 30 Fallbeispiele. Gebunden 69,- Euro.

Das Buch wird als Handbuch bezeichnet, was sicher richtig ist, denn eine derart ausführliche und umfangreiche Beschreibung, wie im Titel angegeben, findet man sonst nicht.

Alle bedeutenden Themenbereiche sind enthalten (Grundlagen, Praxis), gut auffindbar und didaktisch geschickt herausgegeben. Fallbeispiele tragen dazu bei, die Lektüre lebhaft und interessant zu gestalten. Die Herausgeber beziehungsweise Autoren haben auch nicht versäumt, einen Anhang mit allen wichtigen in der Suchthilfe tätigen Institutionen aufzulisten.

Kurzum: Ein Muss für alle wissenschaftlich und klinisch Tätigen.

*Prof. Dr. med. Fritz Reimer,  
Weinsberg*