

Bei älteren Patienten ist die Wahrscheinlichkeit für eine reduzierte Metabolisierungsleistung höher; zusätzlich besteht oft eine somatische Komorbidität, die oft zu einer Polypharmakotherapie führt.

Neben der Grundlagenforschung über Wirkungsmechanismen, Metabolismus und Wechselwirkungen wird es für die Arzneimittelsicherheit auch ein weiteres wichtiges Ziel sein, Informationen über die Interaktionen transparent und übersichtlich darzustellen und bestmöglich zugänglich zu machen. Auch

klinische Vignetten wie der vorliegende Fallbericht können hierzu einen Beitrag leisten.

Literatur

1. Baumann P, Niel R, Souche A. (1996). A double-blind placebo controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:306–14.
2. Benkert O, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 5. Auflage. Heidelberg: Springer, 2005.
3. Brøsan K. (1993). The pharmacogenetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Invest* 1993;71:1002–9.
4. Grohmann R, Engel R, Rütger E, Hippus H. The AMSP Drug Safety Program: Methods and Global Results. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl 1):S4–11.
5. Muldoon C. The safety and tolerability of citalopram. *Int J Clin Psychopharmacol* 1996;11(Suppl 1):35–40.
6. Oesterheld J, Osser D, Sandson N. P450 Drug Interactions. *Mental Health Connections Inc.*, 2005.
7. Petersen K. Omeprazol und das Cytochrom-P450-System der Leber. *Leber Magen Darm* 1993;23:186–92.
8. Sindrup S, Brøsan K, Hanssen M, Aes-Jørgensen T, et al. Pharmacokinetics of citalopram in relation to the sparteine and the mepheptoin oxidation polymorphisms. *Ther Drug Monit* 1993;15:11–7.

Peyronie-Krankheit (Induratio penis plastica) während Duloxetin-Therapie

Detlef Degner, Rolf-Hermann Ringert, Wolfgang Jordan, Göttingen, Renate Grohmann, München, Eckart Rütger und Juliane Porzig, Göttingen

Im Rahmen des Projekts „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) berichten wir über die Entwicklung einer Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit, im Folgenden: IPP) während einer längeren pharmakologischen Behandlung mit Duloxetin.

Die Ursache einer IPP ist bisher unbekannt. Zusammenhänge wurden bisher mit Traumata, Vitamin-E-Mangel, aber auch bei einer medikamentösen Behandlung unter anderem mit Beta-Blockern bei einer möglichen Prädisposition gesehen.

Bislang ist ein solcher Fall unter Duloxetin unseres Wissens nicht beschrieben worden. Ein Kausalzusammenhang zwischen der Entwicklung der IPP und der genannten Medikation ist unseres Erachtens nicht sicher zu beurteilen. Auch wegen der bisher unklaren Ätiologie der Erkrankung selbst wird man von einem wahrscheinlich eher zeitlichen Zusammenhang ausgehen müssen.

Schlüsselwörter: Induratio penis plastica, Peyronie-Krankheit, Duloxetin, UAW, AMSP

Psychopharmakotherapie 2005;12: 197–9.

Das multinationale Projekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) ist ein Pharmakovigilanz-Programm zur Erfassung und Bewertung schwerer, aber auch seltener und neuer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Psychiatrie. In dieser Kasuistik berichten wir über einen ungewöhnlichen Fall einer zeitlichen Koinkidenz zwischen der Einnahme des Antidepressivums Duloxetin und einer komplexen urologischen Erkrankung, ohne eine definitive Stellungnahme zu einem möglichen Kausalzusammenhang abgeben zu können.

Fallbericht

Vorgeschichte

65-jähriger Patient mit rezidivierenden depressiven Episoden (ICD-10: F32.3),

erste depressive Episode 1997, der bislang ambulant behandelt worden war. Die erste stationäre psychiatrische Aufnahme erfolgte nach erneuter Entwicklung einer schweren depressiven Episode im Anschluss an eine orthopädische Operation im Februar 2004.

Psychopathologisch zeigte der Patient eine starke innere Unruhe, Freud-, Interessen-, Appetitverlust, generalisierte Ängstlichkeit, deutliche Antriebsminderung, Grübelattacken und Durchschlafstörungen. Der Patient klagte über suizidale Gedanken, es bestand der Verdacht auf wahnhaftes Erleben.

Organmedizinisch wurde während des stationären Aufenthalts im urologischen Konsil eine benigne Prostatahyperplasie

Dr. med. Detlef Degner, Dr. Wolfgang Jordan, Prof. Dr. Eckart Rütger, Juliane Porzig, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Georg-August-Universität Göttingen, von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen, E-Mail: ddegner@gwdg.de Prof. Rolf-Hermann Ringert, Direktor der Klinik für Urologie der Georg-August-Universität Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen Dr. Renate Grohmann, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilian-Universität München, Nussbaumstraße 7, 80336 München

(Prostata etwa 40–50 g) diagnostiziert, nachdem der Patient unter medikamentöser Behandlung mit zunächst trizyklischen Antidepressiva über einen Harnverhalt klagte.

Im körperlichen Untersuchungsbefund zeigte sich eine Dupuytren'sche Kontraktur in beiden Handinnenflächen, sonst unauffälliger Befund. Regelrechtes EKG, EEG und MRT des Kopfs. Keine weiteren bekannten Vorerkrankungen, kein Alkoholkonsum.

Aktueller Verlauf: Beginn einer medikamentösen Behandlung mit Duloxetine (Cymbalta®), 30 mg/Tag, im September 2004 während des stationären Aufenthalts, zusätzlich zu einer 5 Monate zuvor eingeleiteten Medikation mit Quetiapin (maximal 175 mg/Tag) und Lithiumcarbonat (maximal 675 mg/Tag). Die Entlassung erfolgte im November 2004 mit einer Tagesdosierung von 60 mg Duloxetin, 100 mg Quetiapin und 225 mg Lithiumsalz; letzter Lithiumionen-Spiegel am 29.10.2004: 0,02 mmol/l (therapeutischer Bereich: 0,6–0,8 mmol/l), Quetiapin-Plasmaspiegel (26.10.2004): 14,0 ng/ml (Referenzplasmaspiegel: 70–170 ng/ml). Wahrscheinlich waren die sehr geringen Plasmakonzentrationen beider Substanzen durch die niedrigen Dosierungen bedingt, da es bei höheren Tagesdosierungen zu einem Tremor kam und eine Reduktion im stationären Bereich durchgeführt worden war.

Eine ambulante Wiedervorstellung des Patienten erfolgte vier Monate später. Der Patient klagte bei psychopathologisch stabilem Befund über eine vier Wochen zuvor aufgetretene, sehr schmerzhafte Penisverkrümmung mit Verkürzung auf etwa die Hälfte der Größe ohne ein zuvor aufgetretenes Trauma.

Bei einer urologischen Vorstellung wurde eine Induratio penis plastica diagnostiziert, eine medikamentöse Behandlung mit Vitamin E und Benzocain eingeleitet.

Auf Grund des zeitlichen Zusammenhangs mit der medikamentösen Behandlung mit Duloxetin wurde die Substanz im März 2005 abgesetzt. Bei Wiedervorstellungen sechs und zehn Wochen

später hatte sich an dem beschriebenen organischen Befund (noch) keine Änderungen ergeben.

Diskussion

Die Ursache einer IPP ist bis heute unklar. Erstmals beschrieben wurde diese Erkrankung 1743 von Francois Gigot de la Peyronie. Bei etwa 1 % aller Männer im Alter von 40 bis 70 Jahren kann sie plötzlich auftreten oder auch sich langsam entwickeln.

Ein Zusammenhang mit Mikroläsionen nach einem Trauma mit einer Wundheilungsstörung (abnormale Fibrosierung, Plaquebildung und Kalzifizierung) wird beschrieben [6]. Auch ein Zusammenhang mit einer Autoimmunerkrankung, einer infektiösen Genese oder einem genetischen Defekt [3] wird diskutiert, eine Assoziation mit HLA-B₂₇ oder dem Auftreten mit anderen Systembindegeweberkrankungen wurde beobachtet [4]. Hauck und Mitarbeiter [4] vermuten eine Assoziation mit den Antigenen des HLA-Systems und betonen die wichtige Rolle des TGF- β (Transforming growth factor beta) in der Ausbildung der Plaques. 30 % aller Patienten mit einer IPP weisen beispielsweise andere bindegewebige Veränderungen wie eine Dupuytren'sche Kontraktur auf [6], wie auch der hier vorgestellte Patient. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer IPP bei Verwandten mit einer Systembindegeweberkrankung oder einer IPP wurde beschrieben [3]. Bei dem hier vorgestellten Patienten zeigte sich allerdings eine leere Familienanamnese für Bindegeweberkrankungen.

Im Verlauf der Erkrankung zeigt sich häufig eine entzündliche Phase über 6 bis 18 Monate, während der es bei etwa 13 % zu Spontanheilungen kommen kann oder sich bei etwa 40 bis 45 % eine Zunahme der Beschwerden entwickeln kann, wohingegen die Symptomatik bei ungefähr 40 % unverändert persistiert. In der sich oft anschließenden chronischen Phase kommt es zu Plaquebildung, Verkrümmung und eventuell erektiler Dysfunktion [4].

Auf Grund der Möglichkeit der Spontanheilung in den ersten zwei Jahren

wird therapeutisch zunächst medikamentös mit Vitamin E und Benzocain vor allem bei Schmerzen behandelt [13]. Bei erheblicher Verkrümmung des Glieds stehen auch operative Möglichkeiten zur Verfügung (Nesbit-Vorgehen) [8].

Über potenzielle Zusammenhänge einer IPP unter Methotrexat [10] und Betablockern [7, 9] wird in mehreren Kasuistiken berichtet. Kristensen [7] beschreibt beispielsweise einen Fall eines 58-jährigen Patienten, der acht Monate nach Beginn einer Behandlung mit einem nicht-kardioselektiven Betablocker (Labetalol) eine IPP entwickelte. Allerdings zeigte dieser Patient keine weiteren bindegewebigen Veränderungen, wie beispielsweise eine Dupuytren'sche Kontraktur. Auch unter der Behandlungen mit anderen Betablockern (Propranolol, Practolol, Metoprolol) wurden Zusammenhänge mit einer IPP diskutiert [7, 9], wobei der pathophysiologische Mechanismus unklar bleibt. Bei den vermuteten pharmakologisch-induzierten Fällen kam es in Einzelbeschreibungen bis zu maximal acht Monate nach Beginn der Medikamenten-Exposition zum Auftreten einer IPP. Phelan und Mitarbeiter [10] berichten von zwei vermutlich Methotrexat-induzierten Entwicklungen einer Peyronie-Krankheit mit einer kompletten beziehungsweise einer partiellen Remission nach Absetzen der angeschuldigten Substanz. Eine Zusammenhanganalyse wird zusätzlich durch eine hohe Spontanremissionsrate (bis zu 13 %) erschwert.

Eine Koizidenz einer Induratio penis plastica mit *Psychopharmaka* ist unseres Wissens bislang nicht beschrieben worden.

Duloxetin wurde zunächst als Pharmakon bei Stressinkontinenz bei Frauen eingesetzt [1], eine Verbesserung der Blasenfunktion (Sphinkteraktivität und Blasenkapazität) wird über die α_1 -adrenergen und Serotonin-Rezeptoren vermittelt [12]. Als *Antidepressivum* mit einem dualen Wirkungsmechanismus als Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wird Duloxetin seit kurzem erfolgreich eingesetzt [2, 5]. Als Nebenwirkungen können Übel-

keit, Mundtrockenheit, Unruhe oder Schlafstörungen auftreten [11]. In dem hier beschriebenen Fall zeigt sich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IPP und einer fünf Monate zuvor begonnen Therapie mit 60 mg/Tag Duloxetine. Das Lithiumsalz und Quetiapin waren bis zu diesem Zeitpunkt schon über zehn Monate gegeben worden, die Lithiumionen- und die Quetiapin-Blutspiegel lagen über einen längeren Zeitraum vor der klinischen Manifestation der IPP in sehr niedrigen Bereichen. Ein Kombinationseffekt ist aber nicht definitiv auszuschließen. Unabhängig von der pharmakologischen Behandlung weist der Patient mit den beschriebenen Dupuytren'schen Kontraktionen einen Risikofaktor für das Auftreten einer IPP auf. Ein direkter Kausalzusammenhang zwischen der IPP und der gegebenen Medikation kann nicht sicher beurteilt werden, bei unklarem Pathomechanismus und bislang generell unbekannter Ätiologie der Erkrankung selber. Der Patient weist eine spezifische Prädisposition für die Entwicklung einer IPP auf, wobei im Endeffekt eine mögliche medikamentöse Triggerung unklar bleibt. Aufgrund des Schweregrads der Erkrankung und der eventuell hohen Dunkelziffer dieser Problematik erschien es uns wichtig, diesen Fall deskriptiv ohne eindeutige Kausalitätsbeurteilung darzustellen.

Literatur

1. Castro-Diaz D, Amoros MA. Pharmacotherapy for stress urinary incontinence. *Curr Opin Urol* 2005;15:227–30.
2. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Ly Y, et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63:225–31.
3. Gonzalez-Cadavid NF, Magee TR, Ferrini M, et al. Gene expression in Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002;19:361–4.
4. Hauck EW, Hauptmann A, Haag SM, Weidner W. New insights into the etiological pathogenesis of Peyronie's disease. *Aktuelle Urol* 2003;34:387–91.
5. Hirschfeld RM, Vornik LA. Newer antidepressants: review of efficacy and safety of esci-

- talopram and duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2004;65:46–52.
6. Jalkut M, Gonzalez-Cadavid N, Rajfer J. New discoveries in the basic science understanding of Peyronie's disease. *Curr Urol Rep* 2004;5:478–84.
7. Kristensen BO. Labetalol-induced Peyronie's disease? A case report. *Acta Med Scand* 1979;206:511–2.
8. Nesbit RM. Congenital curvature of the phallus: Report of three cases with description of corrective operation. *J Urol* 1965;93:230–2.
9. Osborne DR. Propanolol and Peyronie's disease. *Lancet* 1977;1:1111.
10. Phelan MJ, Riley PL, Lynch MP. Methotrexate associated Peyronie's disease in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31:425–6.
11. Sharma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2000;40:161–7.
12. Thor KB, Donatucci C. Central nervous system control of the lower urinary tract: new pharmacological approaches to stress urinary incontinence in women. *J Urol* 2004;172:27–33.
13. Tunuguntla HS. Management of Peyronie's disease – a review. *World J Urol* 2001;19:244–50.

ernet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

PPT – Bücherforum

Antidepressiva

Pharmakologie, therapeutischer Einsatz und Klinik der Depressionen. Von Ursula Breyer-Pfaff, Hans Jörg Gaertner und Pierre Baumann. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2005. 2., völlig neu bearbeitete Auflage. XII, 159 Seiten, 3 Abbildungen, 13 Tabellen. Kart. € 28,-. Vorzugspreis für Bezieher der Reihe Medizinisch-pharmakologisches Kompendium € 22,40.

Nach fast 20 Jahren erscheint nun die 2. Auflage des Buchs „Antidepressiva – Pharmakologie, therapeutischer Einsatz und Klinik der Depressionen“, herausgegeben von Breyer-Pfaff und Gärtner, Tübingen, sowie Baumann, Lausanne. Seit der 1. Auflage im Jahr 1987 hat sich nicht nur das pharmakologische Spektrum der zur Verfügung stehenden Antidepressiva

verändert, sondern auch ihre Indikationsgebiete. Dieser Entwicklung wird in der vorliegenden 2. Auflage in vollem Umfang Rechnung getragen, so dass dieses Buch eine durchaus wichtige Ergänzung der deutschsprachigen Literatur darstellt. Besonders beachtenswert sind die pharmakologischen Ausführungen, wobei hier natürlich zum Tragen kommt, dass zwei der drei Herausgeber sehr erfahrene Pharmakologen sind. Mit diesem Buch kann sich der pharmakologisch interessierte Kliniker gezielt weiterbilden und in übersichtlicher Form für die tägliche Arbeit relevante Informationen finden. Das 1. Kapitel widmet sich der Klinik und Diagnostik depressiver Erkrankungen. Kritisch sei angemerkt, dass hier neben den aktuellen Klassifikationssystemen ICD 10 und DSM IV auch einige, ja man muss schon sagen inzwischen unübliche Begrifflichkeiten auftauchen, die nicht mehr in das ansonsten moderne Buch passen und eher verwirren als weiterhelfen. Nach ei-

ner Einführung über die historische Entwicklung von Antidepressiva wird eine – bekanntlich schwierige und uneinheitliche – chemische und pharmakologische Klassifizierung der Antidepressiva vorgenommen. Dabei wird deutlich, dass es sich hierbei um ein nach wie vor ungelöstes Problem handelt. Anschließend werden systematisch und übersichtlich die pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften aller derzeit in Deutschland auf dem Markt befindlichen Antidepressiva besprochen. In den beiden letzten Kapiteln geht es schließlich um die klinischen Anwendungen und toxikologischen Aspekte. Insgesamt handelt es sich um ein gelungenes Werk, das allen Ärzten, die Antidepressiva verordnen, egal in welcher Indikation, oder beforschen, wärmstens empfohlen werden kann.

*Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Michael Bauer, Berlin*