

Was verspricht die dritte Generation der Antidepressiva?

Duloxetin – ein neuer Repräsentant der selektiven, dual-wirkenden Antidepressiva

In den letzten drei Dekaden sind dank der intensiven Forschung auf dem Gebiet der Depression zahlreiche pharmakologisch sehr unterschiedliche Antidepressiva entwickelt worden. Trotzdem bleibt die Behandlung der Depression eine Herausforderung. Inzwischen ist eine dritte Generation auf dem Markt, die dual-wirkenden Antidepressiva. Am Beispiel des neu eingeführten Duloxetin sollen sie im Folgenden vorgestellt werden.

**ALEXANDRA DELINI-STULA^{*},
EDITH HOLSBOER-TRACHSLER^{**}**

Depressive Störungen werden – besonders bei jüngeren Populationen – immer häufiger beobachtet und nehmen auch oft chronische und therapieresistente Formen an. In der Praxis sind depressive Erkrankungen noch immer unterdiagnostiziert, vor allem, wenn sie mit vordergründigen somatischen Symptomen gekoppelt sind (Übersicht bei Delini-Stula, Lehtinen, Holsboer-Trachsler, 2006). Laut einigen aktuellen epidemiologischen Studien (Simon et al., 1999) sind bei 45 bis 95 Prozent der depressiven Patienten somatische, mit Schmerzen assoziierte Symptome überhaupt der Grund für eine Konsultation beim Arzt. Laut einer Erhebung in der Schweiz wird in der Praxis bei 30 bis 60 Prozent der Patienten die depressive Erkrankung nicht erkannt und auch nicht optimal behandelt (Holsboer-Trachsler et al., 2000; Delini-Stula et al., 1999).

Die Hoffnung der Forscher auf eine hocheffiziente und schnell wirkende Therapie der Depression, welche in den Achtzigerjahren mit der Entwicklung von sehr selektiven Serotoninaufnahme-hemmenden Antidepressiva verbunden war (SSRI, «zweite Generation» der Antidepressiva, Hypothese von Carls-

Merksätze

- SSRI sind gute und etablierte Antidepressiva, die aber in mancher Hinsicht die anfänglich gehegten Erwartungen nicht erfüllt haben.
- Das neue dual-wirksame Duloxetin scheint nach bisherigen Erkenntnissen neben antidepressiven auch ausgeprägte antinozizeptive Wirkungen zu haben. Die Verträglichkeit scheint gut zu sein.
- Vorteile von Duloxetin könnten im Vergleich mit SSRI höhere Remissionsraten sowie eine gute Rückfallprophylaxe sein. Breitere klinische Erfahrungen bei einer nicht streng selektionierten Population sind auf jeden Fall notwendig, um die bisherigen Befunde von Duloxetin zu bekräftigen.

son et al., 1969), hat sich nicht erfüllt. Die 5-HT-Selektivität hat zwar im Vergleich zur Non-Selektivität der Trizyklika (TZA) zu einer weitgehend besseren Verträglichkeit beigetragen, jedoch die therapeutische Effizienz und den Wirkungseintritt nicht verändert. Die grosse Anzahl der vergleichenden klinischen Studien mit SSRI (Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin, Citalopram u.a.) ergibt konsistent eine signifikante Besserung der Depression erst nach einer Latenz von mindestens zwei Wochen. Die durchschnittliche Erfolgsrate der Therapie nach sechs Wochen (partielle Rückbildung von Symptomen) beträgt kaum mehr als 60 Prozent, und eine vollständige Rückbildung der Symptome (Remission) erreicht man bei höchstens 25 bis 30 Prozent der Patienten. Bei schweren Depressionen scheinen SSRI auch den TZA unterlegen zu sein (Anderson und Tomenson, 1994). In den letzten Jahren hat eine Revision der Ansichten über die Bedeutung von Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) in der Psychopathologie der Depression sowie über die Bedeutung der somatischen (Schmerz-)Symptome für den Verlauf und therapeutischen Erfolg einer Behandlung (Fava, 2002) stattgefunden. Sie ist auch mit der Entwicklung einer dritten Generation der Antidepressiva, der sogenannten «dual-wirkenden» Präparate,

gekoppelt. Die Grundlage für diese Entwicklung waren sowohl tierexperimentelle als auch klinische Erfahrungen. Sie zeigen, dass ein funktioneller Mangel nicht nur von 5-HT, sondern auch von NA gerade für die Genese von somatischen Symptomen der Depression von Bedeutung ist. Dies führte zur Annahme, dass mit einer gleichzeitigen Kompensation dieser Dysfunktionen, also einem «dualen» Effekt auf 5-HT und NA, ein ausgewogener, effizienter therapeutischer Effekt erzielt werden kann, vor allem durch die Wirkung auf nicht nur psychische, sondern auch somatische schmerzhaftige Symptome.

Drei solche sehr selektive, dual-wirkende NA- und 5-HT-Aufnahmehemmer sind im Augenblick klinisch geprüft: Venlafaxin (Efexor®), inzwischen ein etabliertes Antidepressivum, Milnacipran (nicht eingeführt in der Schweiz) und Duloxetin (Cymbalta®). Duloxetin ist ein neues Präparat, das in der Schweiz gerade zugelassen wurde. Wie bei jedem neuen Präparat stellt sich auch bei Duloxetin die Frage nach der therapeutischen Innovation und den Vorteilen, die man von seiner Anwendung in der Praxis erwarten kann. Die folgende Übersicht fasst die charakteristischen Eigenschaften von Duloxetin zusammen:

Pharmakologisches Wirkungsspektrum von Duloxetin

Duloxetin, ein Propanamin-Derivat /(+)-N-methyl-3(1-naphthalenyloxy)-3-(2-thiophen) propanamin/, unterscheidet sich sowohl von Venlafaxin als auch Milnacipran strukturell. In verschiedenen tierexperimentellen In-vitro- und In-vivo-Modellen zeigt Duloxetin wie Venlafaxin und Imipramin eine Hemmung der neuronalen Rückaufnahme von NA und 5-HT. Sie führt zu einer dosisabhängigen, lang anhaltenden (Plateau-Effekt > 4 h)

Erhöhung der zerebralen Konzentrationen von diesen beiden Transmittern (Kihara und Takeda, 1995). Von Venlafaxin und Imipramin unterscheidet sich Duloxetin allerdings nicht nur durch seine hochpotente Hemmung des NA- und 5-HT-Transporters, sondern auch durch ein ausgewogeneres Verhältnis zwischen der NA- und 5-HT-Aufnahmehemmung, wie das in der *Tabelle 1* illustriert wird.

Wie bei Venlafaxin ist die Wirkung von Duloxetin auf noradrenerge und serotonerge neuronale Transportsysteme hochselektiv und spezifisch. Duloxetin zeigte bis zu nicht mehr physiologischen Konzentrationen (> 1mM) keine Affinität für irgendeinen von mehr als 50 getesteten Rezeptorsystemen (Bymaster et al., 2001, 2005). Von besonderer Bedeutung ist die fehlende Blockade von muskarinischen, histaminergen und alpha-adrenergen Rezeptoren, da diese Effekte bei allen Antidepressiva für klinische Nebenwirkungen wie anticholinerge, sedative und kardiovaskuläre verantwortlich sind (Übersicht bei Delini-Stula, 1993). Im Einklang mit diesen Befunden fehlen auch bei hohen Dosen von Duloxetin sedative, anticholinerge oder relevante kardiovaskuläre Wirkungen im Tiermodell (Bymaster et al., 2005).

Die funktionellen und Verhaltenseffekte von Duloxetin in Tierversuchen korrelieren mit seinen biochemischen Effekten und den daraus resultierenden Erhöhungen von intrasynaptischen NA- und 5-HT-Konzentrationen (Bymaster et al., 2005). Hervorzuheben sind funktionelle, antinozizeptive Effekte von Duloxetin in verschiedenen Schmerzmodellen, welche durch seinen dualen Effekt auf noradrenerge und serotonerge Mechanismen plausibel erklärt werden können.

Bei endogenen analgetischen Prozessen spielen bekanntlich NA und 5-HT eine wichtige, modulierende Funktion via ihre deszendenden, inhibitorischen Projektionen. Die aus dem Nc. raphé stammenden, serotonergen Neuronen, die im dorsalen und ventralen Horn des Rückenmarks enden, modulieren die Vermittlung von afferenten nozizeptiven Signalen durch inhibitorische Rückenmarksinterneuronen. Sie modulieren somit die unmittelbare Schmerzverarbeitung im Sinne einer abgeschwächten oder gar unterdrückten Schmerzwahrnehmung.

Ähnliche schmerzmodulierende Funktionen werden auch den efferenten, dorsolateralen ponto-mesenzephalischen (u.a. N. funiculus lateralis) noradrenergen Bahnen zugeschrieben. Durch prä- und postsynaptisch lokalisierte alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren regulieren NA-Projektionen die globale Empfindlichkeit des zentralen Nervensystems auf spezifische sensorische Impulse. Diese filternde Rolle ist letztlich auch für affektiv-emotionale Reaktionen auf Schmerzsignale in subkortikalen und kortikalen sensorimotorischen Zentren verantwortlich. Ein mangelndes Gleichgewicht bei inhibitorischen Mechanismen in diesen Schmerz-Leitungssystemen trägt zu einer zentralen Überempfindlichkeit und einer Hypererregung von spinalen und supraspinalen Strukturen bei, was sich in einer Verstärkung und Persistenz von Schmerzempfindungen niederschlägt.

Fortsetzung auf Seite 766

Tabelle 1: Hemmung der 5-HT- und NA-Bindung an humane Monoamintransporter in vitro

Drug	Hemmungskonstante (Ki nM)		
	NA	5-HT	NA/5-HT (1 = Balance)
Duloxetin	7,5	0,8	9
Venlafaxin	2483	83	30
Fluoxetin	1022	7	146
Paroxetin	132	0,4	330
Sertralin	715	0,9	794
Citalopram	10 000	9,5	1050
Imipramin	37	1,4	26
Milnacipran	200	123	1,6

Die Werte stellen die Hemmungskonstanten (Ki nM) für die 5-HT- und NA-Bindung von Antidepressiva an die humanen Transporter dar, welche freigesetztes, intrasynaptisches NA und 5-HT zurück in die neuronalen Endigungen transportieren («up-take»). Die Daten stammen aus In-vitro-Versuchen (adaptiert nach Bymaster, 2001; Bymaster et al., 2005).

Nachgefragt bei Professor Alexandra Delini-Stula:

«Antidepressiva sind keine Antibiotika!»

ARS MEDICI: *Man könnte den Eindruck gewinnen, dass Schmerzen als Symptom der Depression erst in den Fokus der Aufmerksamkeit geraten, seit es Antidepressiva gibt, die darauf Einfluss nehmen ...*

Delini-Stula: Nein, diese Erkenntnis ist überhaupt nicht neu. Dass Schmerzen eine somatische Ausdrucksform der Depression sein können, das ist schon Bleuler aufgefallen. Aber durch die Amerikanisierung der Psychiatrie, die stark an den affektiven Störungen orientiert war, ist diese Komponente über Jahrzehnte vernachlässigt worden, wie man auch an den DSM-Diagnosekriterien sehen kann. Jetzt besinnt man sich. Dazu gehört, dass man Antidepressiva sucht, die auch auf die Schmerzsymptomatik abzielen. Duloxetin ist ein Beispiel dafür.

ARS MEDICI: *Wie helfen Antidepressiva überhaupt, und was passiert dabei im Gehirn des Menschen?*

Delini-Stula: Sehr kurz und vereinfacht zusammengefasst: Die Depression ist Ausdruck einer Schwäche noradrenerger und serotonerger Systeme, die Signale aus der Peripherie ins Zentrum leiten und die an der Modulation und Verarbeitung der Impulse beteiligt sind. Sie steuern psychische, affektive Prozesse, aber gleichzeitig auch somatische Vorgänge, wie etwa die Blutdruckregulation oder den Schlaf. Diese Systeme sind beim Depressiven aus irgendeinem Grund gestört, und es gibt viele Theorien darüber, wie die Störung zustande kommt. Stressfaktoren spielen dabei eine Rolle, aber sicher gibt es auch eine angeborene Vulnerabilität.

ARS MEDICI: *Und wie kommt es nun zum Schmerz?*

Delini-Stula: Durch die Tatsache, dass die Schmerzverarbeitung von noradrenergen und serotonergen Systemen beeinflusst wird, nicht direkt, aber durch modulierende Momente. Es kommt dabei zu einer Amplifizierung von Schmerzsignalen, alles wird empfindlicher. Da kein organisches Substrat zu finden ist, kann der Zusammenhang zur Depression aber verschleiert sein, und die Diagnose wird dann oft verfehlt, wenn die psychischen Symptome nicht so offenkundig sind. Das haben eine Reihe von Untersuchungen gezeigt.

ARS MEDICI: *Wie häufig ist Schmerz bei Depressiven?*

Delini-Stula: Viel häufiger als man denkt; oft wird er nicht oder spät erkannt, weil die psychische Komponente im Vordergrund steht. Eine aktuelle Studie, die in Allgemeinpraxen in verschiedenen Ländern durchgeführt wurde, zeigt, dass bei fast 90 Prozent der Patienten mit Major Depression Schmerzen vorhanden waren.



Professor Alexandra Delini-Stula

Wobei manche überhaupt primär wegen der Schmerzen zum Arzt gehen und die Depression erst durch genaue Exploration erkannt wird. Bei anderen wiederum steht die psychische Komponente im Vordergrund. Wichtig ist, dass die hinter den Schmerzen steckende Depression rechtzeitig erkannt wird, damit die Therapie sofort einsetzen kann.

ARS MEDICI: *Ist denn sicher, dass eine frühzeitige Therapie den Verlauf beeinflusst?*

Delini-Stula: Es gibt gute Gründe, dies anzunehmen, denn mehr Patienten erreichen eine Remission, wenn sie rechtzeitig und adäquat behandelt werden. Durch rasche und adäquate Therapie lässt sich offenbar eine Chronifizierung besser verhindern.

ARS MEDICI: *Antidepressiva führen aber nicht immer zum Erfolg, obwohl doch der ursächliche Transmittermangel anscheinend durch sie ausgeglichen wird. Warum ist das so?*

Delini-Stula: Tatsächlich ist es nicht so einfach. Ich kann eine Schilddrüsenunterfunktion durch Gabe des Hormons beseitigen und physiologische Zustände wiederherstellen. Der vermeintliche

Mangel von Serotonin und Noradrenalin ist aber kein echter. Wir finden nämlich bei Depressiven keine leeren Depots vor. Es handelt sich vielmehr um ein funktionelles Defizit; wie das genau entsteht, wissen wir derzeit noch nicht. Wenn ich etwa durch Gabe eines SSRI einen Überschuss an den Neurotransmittern herstelle, ergibt sich jedenfalls nicht automatisch eine Wirksamkeit.

ARS MEDICI: *Sie schreiben, dass SSRI insgesamt die Hoffnungen nicht ganz erfüllt haben ...*

Delini-Stula: Ja, das ist richtig. Man hoffte bei ihrer Einführung zum Beispiel auf eine raschere und bessere Wirkung als mit den Trizyklika, was sich nicht bestätigt hat. Immerhin sind die SSRI jedoch oft besser verträglich, insoweit stellen sie also einen Fortschritt dar.

ARS MEDICI: *Manche Kritiker halten die Wirksamkeit der Antidepressiva grundsätzlich für überschätzt. Bei den Studien zur Zulassung fällt etwa jede dritte Medikamentenstudie negativ aus. Und: Der Placeboanteil an der Wirksamkeit soll angeblich bei 50 bis 90 Prozent liegen. Wie beurteilen sie das?*

Delini-Stula: Man muss bedenken: Antidepressiva sind keine Antibiotika! Sie sind Unterstützungsmittel, die helfen sollen, die gestörten Systeme in ihrer Funktion zu normalisieren. Sie haben also keinen unmittelbaren Effekt, es ist ein langsamer Prozess der Stabilisierung. Das heißt, das Hauptziel der medikamentösen Therapie ist die Verkürzung der Krankheitsphase, denn klar ist, dass die meisten Patienten auch von allein irgendwann remittieren.

ARS MEDICI: *Psychotherapie kann aber auch strukturelle Veränderungen im Gehirn hervorrufen ...*

Delini-Stula: Es ist doch klar, dass bei jedem Engagement im Gehirn etwas passiert; natürlich hat die Psychotherapie Einfluss auf kognitiven Funktionen. Aber bedenken Sie, dass gerade bei schweren Depressionen überhaupt kein Zugang zur Psychotherapie möglich ist. Da kommt man nicht ohne Medikamente aus, und oftmals sind Kombinationstherapien nötig.

ARS MEDICI: *Kommen wir noch einmal zur Wirksamkeit zurück. Zuweilen betragen die Veränderungen auf der Hamilton-Skala nur wenige Punkte. Statistisch ist das relevant, aber kann man auch von einem klinischen Erfolg sprechen?*

Delini-Stula: Es gibt natürlich Irrtümer bei den Interpretationen. Signifikant und klinisch relevant sind zu unterscheiden. Statistisch signifikante Veränderungen der Scores müssen nicht klinisch relevant sein. Ich denke, es ist eine bessere Orientierung, die Prozentzahl der Patienten, die sich tatsächlich gebessert haben, zum Mass zu nehmen, wobei eine mindestens 50-prozentige Verbesserung vorhanden sein muss. Dieses Mass wird auch immer häufiger eingesetzt. Wer also bei einem Wert von 25 auf der Hamilton-Skala anfängt, sollte am Ende auf höchstens 13 stehen, und das ist dann schon relativ nahe an der Normalität. Nimmt man solche Massstäbe, zeigt sich, dass in den Behandlungsgruppen 60 bis 65 Prozent profitieren, in den Placebogruppen je nach Schwere 25 bis

35 Prozent. Medikamente sind also schon erfolgreicher als Placebo. Noch deutlicher wird der Unterschied, wenn ich die Vollremission als Kriterium nehme. Unter Medikamenten erreichen sie etwa 40 Prozent, unter Placebo maximal 20 Prozent der Patienten.

ARS MEDICI: *Sie halten Anwendungsbeobachtungen neben den plazebokontrollierten Studien für sehr wichtig. Warum?*

Delini-Stula: Anwendungsbeobachtungen sind sehr aufschlussreich, weil sie die Anwendung im Alltag widerspiegeln. Sie zeigen das Verschreibungsverhalten der Ärztinnen und Ärzte, und sie beziehen alle Patienten mit den unterschiedlichsten Begleiterkrankungen ein. Erst durch eine umfassende Analyse solcher Studien lässt sich ein umfassendes Medikamentenprofil erstellen.

ARS MEDICI: *Seit einiger Zeit wird diskutiert, wie gefährlich Antidepressiva sind, etwa in Bezug auf das Suizidrisiko. Was denken Sie darüber?*

Delini-Stula: Das ist eine sehr komplizierte Frage, und es gibt hier kontroverse Meinungen. Früher glaubte man, Suizidalität sei zurückzuführen auf die Antriebssteigerung bei noch fehlender Stimmungsaufhellung. Aber diese Theorie lässt sich nicht ohne Weiteres aufrechterhalten. Insgesamt ist die Klärung schwierig, weil es zu dieser Fragestellung keine prospektiven Studien gibt und weil sich im Einzelfall schwer sagen lässt, ob ein Suizid nicht doch als Auswirkung der Grunderkrankung verübt wird. Kurz: Das Risiko der Antidepressiva lässt sich diesbezüglich momentan nicht eindeutig benennen.

ARS MEDICI: *Wie beurteilen Sie das gerade eingeführte Duloxetin?*

Delini-Stula: Ich denke, nach allem was wir wissen, ist dieses Medikament eine Bereicherung, auch nachdem wir die Grenzen der SSRI ja erkannt haben. SSRI sind, wie gesagt, gute Präparate für die Praxis, sie sind gut verträglich, aber gerade bei alten Menschen habe ich oft gesehen, dass diese erbrechen und das Medikament nicht weiter einnehmen. Wir haben ihre guten und schlechten Seiten kennen gelernt, es ist Zeit für etwas Neues. Die dualen Wirkstoffe wie Milnacipran, Venlafaxin oder Duloxetin sind hier eine Neuerung.

ARS MEDICI: *Bei welchen Patienten würden Sie denn Duloxetin einsetzen?*

Delini-Stula: Besonders natürlich bei Patienten, wo die somatischen Beschwerden ausgeprägt sind, etwa bei Sexualstörungen und vor allem bei den angesprochenen Schmerzen. Gewiss, das Medikament ist teurer, aber man spart Schmerzmittel. Aber klar ist auch: Duloxetin ist nicht primär ein Nischenpräparat, es deckt das ganze Spektrum ab. Es ist dem Arzt überlassen, welche Wahl er trifft. Dabei spielen bisher gemachte Erfahrungen des Patienten, die Empfindlichkeit auf Nebenwirkungen, das Vorhandensein somatischer Beschwerden, Begleiterkrankungen und die Ausprägung affektiver Symptome eine Rolle. ■

Die Fragen stellte Uwe Beise

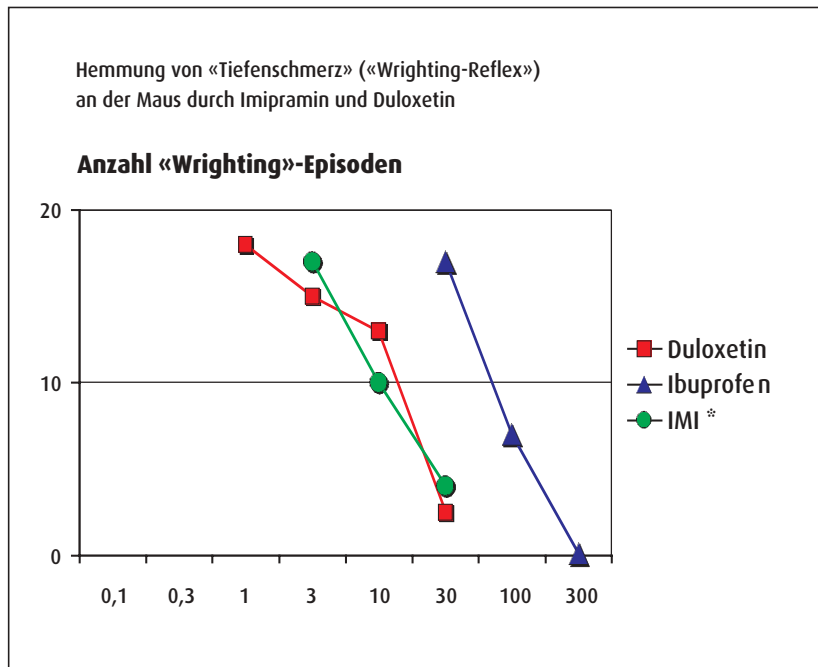


Abbildung 1: Wirkung von Duloxetin, Imipramin und Ibuprofen auf eine chemisch induzierte «Tiefenschmerz»-Reaktion an der Maus («Wrighting Reflex»). Imipramin-Daten sind extrapoliert aus Versuchen von Theobald et al., 1964. Duloxetin- und Ibuprofen-Daten sind adaptiert nach Jones et al., 2004.

Die antinozizeptive Wirkung von Duloxetin in einem Analgesie-Testmodell, welches besonders die Intensität des endogenen, persistierenden «Tiefenschmerzes» erfasst, illustriert die *Abbildung 1*.

Hier ist von Interesse, dass bereits in den Sechzigerjahren auf die signifikante Unterdrückung von «Tiefenschmerz», durch TZA, aber gegenüber Opiaten dennoch unterschiedlichen Charakter der antinozizeptiven Effekte hingewiesen wurde (Theobald und Angst, 1970; Spiegel, 1983). Schon damals vertraten die Autoren die Ansicht, dass diese Wirkung im kausalen Zusammenhang mit der zentralen noradrenergen Stimulierung steht.

Duloxetin zeigte eine potente antinozizeptive Wirkung in verschiedenen Analgesiemodellen in oralen Dosen, die mit noradrenerg und serotonerg stimulierenden Dosen vergleichbar waren (Übersicht bei Bymaster et al., 2005; Jones, 1991; Iyengar et al., 2001). Für diese antinozizeptive Wirkung scheint charakteristisch zu sein, dass die mit dauerndem Schmerz verbundenen Verhaltensphänomene signifikant unterdrückt waren, was bei Opiaten und anderen Analgetika nicht der Fall ist (Iyengar et al., 2001).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die tierexperimentellen Befunde von Duloxetin eine klinische, antidepressive Wirkung mit einer ausgeprägten antinozizeptiven Komponente und einer guten Verträglichkeit voraussagen.

Humanpharmakologie

Die selektive Blockade von NA- und 5-HT-Transportmechanismen mit Duloxetin konnte man indirekt auch in Versuchen an gesunden Probanden nachweisen. Duloxetin veränderte die

Katecholamin- und Indolamin-Konzentration in Plasma und Urin in Dosen von 20 bis 240 mg/Tag (Chalon et al., 2003; Turcotte et al., 2001). Als funktionelles Korrelat einer gesteigerten NA-Konzentration wurde eine geringe, aber signifikante Steigerung von Blutdruck und Herzfrequenz beobachtet bei sonst guter Verträglichkeit.

Pharmakokinetische Eigenschaften von Duloxetin

Nach der Gabe von oralen Dosen (20 mg) wird Duloxetin gut, aber etwas langsam resorbiert (2 h). Die maximalen Plasmaspiegel (C_{max}) werden bei Menschen nach etwa 6 Stunden (T_{max}) erreicht. Die Einnahme von Duloxetin nach einer Mahlzeit verlängert die Latenz bis zu maximalen Plasmaspiegeln um zirka 4 Stunden, das heißt, die C_{max} wird nach etwa 10 Stunden erreicht. Die Plasmakonzentrationen sind proportional zu den gegebenen Dosen. Die Bindung von Duloxetin an Plasmaproteine ist stark (ca. 96%). Sie wird nicht beeinträchtigt durch Leber- oder Niereninsuffizienz.

Die Metabolisierung ist extensiv und erfolgt durch oxidative, enzymatische (P-450-Enzyme: CYP2D6 und CYP1A) Abbau- und Methylierungsprozesse in der Leber und/oder Konjugation mit Plasmaglucuroniden (> 50%). Soweit getestet, sind die Duloxetin-Metaboliten pharmakologisch unwirksam. Die Elimination von Duloxetin (Metaboliten) erfolgt primär via Ausscheidung durch Urin (> 70%) und nur etwa 20 Prozent durch Fäzes. Die durchschnittliche Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) ist 12 Stunden (8–17 h), und die Steady-State-Plasmakonzentrationen sind nach drei Tagen erreicht.

Für die klinische Praxis von Bedeutung ist die Pharmakokinetik bei speziellen Patientenpopulationen. Im Vergleich zu gesunden Probanden sind die C_{max} - und AUC (Area under the Curve)-Werte sowohl von Duloxetin als auch von seinen Metaboliten bei schwerer Niereninsuffizienz (mit Kreatinin-Clearance-Werten von < 30 ml/min und auch bei Dialysepatienten) signifikant erhöht. Bei solchen Patienten ist die Behandlung mit Duloxetin nicht indiziert. Das gilt auch für Patienten mit Leberinsuffizienz, bei welchen die Metabolisierung und Ausscheidung von Duloxetin vermindert ist. Auf die Pharmakokinetik von Duloxetin scheinen andererseits Alter, Rasse und Tabakkonsum keinen klinisch relevanten Einfluss zu haben (Übersicht bei Bymaster et al., 2005; Rabasseda, 2004).

Da Duloxetin ein Substrat für die CYP2D6- und CYP1A-Enzyme ist, sind klinisch auch Interaktionen mit denjenigen Präparaten (u.a. den meisten Antidepressiva) zu erwarten, welche mit diesen Enzymen interagieren. Besonders in der Kombination mit zum Beispiel Fluvoxamin besteht die Gefahr von einer serotonergen Überstimulierung.

Klinische Befunde mit Duloxetin

Therapeutische Wirksamkeit

Duloxetin ist bisher klinisch bei zwei Indikationen getestet: bei der Depression und bei neuropathischen Schmerzzuständen. Publierte Ergebnisse aus den Studien bei Depression (Major Depression, DSM-IV) beziehen sich auf doppelblinde, plazebo-kontrollierte, vergleichende (versus SSRI) und offene Langzeitstudien (52 Wochen) an insgesamt > 3500 Patienten mit meistens mittelschweren depressiven Zuständen (Dugan und Fuller, 2004). Alle Studien entsprachen den heutigen, rigorosen methodologischen Ansprüchen. Die therapeutische Wirksamkeit wurde mittels standardisierten und etablierten Skalen (z.B. Hamilton-Depressionsskala, HAMD) gemessen. In einigen Studien wurden neben den depressiven Symptomen auch schmerzhaft somatische Beschwerden spezifisch erfasst.

Die Ergebnisse aus den bisher durchgeführten Studien bestätigten die antidepressive Wirksamkeit von Duloxetin konsistent. In Dosen von 60 mg/Tag oder 20–60 mg zweimal täglich war Duloxetin generell nach 6 bis 9 Wochen signifikant besser wirksam als Plazebo und gleich wirksam wie Vergleichspräparate (SSRI). Die durchschnittliche Erfolgsrate (z.B. ≥ 50 -prozentige Abnahme von HAMD-Score) betrug je nach der Studie zwischen 45 bis 50 Prozent und ist prinzipiell vergleichbar mit aktuellen Erfolgsraten von anderen Antidepressiva. In mehreren Studien wurden mit Duloxetin besonders hohe Remissionsraten beobachtet. Dies ist von Interesse wegen des bekannten Zusammenhangs zwischen Teilremission und

ungünstigem Krankheitsverlauf, wobei speziell residuelle Schmerzsymptome mit erhöhter Rückfallgefahr und Chronifizierung assoziiert sind (Paykel et al., 1995; Karp et al., 2005). In den vergleichenden Studien mit SSRI konnte man beispielsweise mit Duloxetin (120 mg/Tag) am Ende der Behandlung eine volle Rückbildung der Symptome (HAMD-Score < 7) bei 45 Prozent der Patienten erreichen. Unter Fluoxetin und Paroxetin remittierten in der Regel etwa 30 Prozent der Patienten. In einer Langzeitstudie fand man auch relative hohe Remissionsraten (> 50%) schon nach der akuten Behandlung (8 Wochen, Dietke et al., 2003). Es ist von Interesse, dass die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von 251 mit Duloxetin behandelten Patienten (Fava et al., 2004) auf einen Zusammenhang zwischen Remission und gleichzeitiger Besserung von schmerzhaften somatischen Beschwerden hindeuteten. *Abbildung 2* illustriert die Häufigkeit der Remissionen aus einer Analyse von zusammengefassten Ergebnissen («Pooled Data») aus allen plazebokontrollierten und SSRI-vergleichenden Studien. Erwähnenswert sind hier die Resultate einer aktuellen, plazebokontrollierten Langzeitstudie (38 Wochen), welche für Duloxetin eine signifikant niedrigere Häufigkeit von Rückfällen zeigte als mit Plazebo (Perahia et al., 2006).

Zusammenfassend kann festgehalten werden: Die bisherigen klinischen Befunde bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Depressionen versprechen einen klinisch effizienten antidepressiven Effekt von Duloxetin in Dosen von 60 bis 120 mg/ Tag. Ein besonderer Vorteil von Duloxetin könnten höhere Remissionsraten (als z.B. mit SSRI) und eine gute Prävention von Rückfällen sein. Darüber hinaus kann ein besonders positiver Einfluss auf schmerzhaft körperliche Symptome erwartet werden.

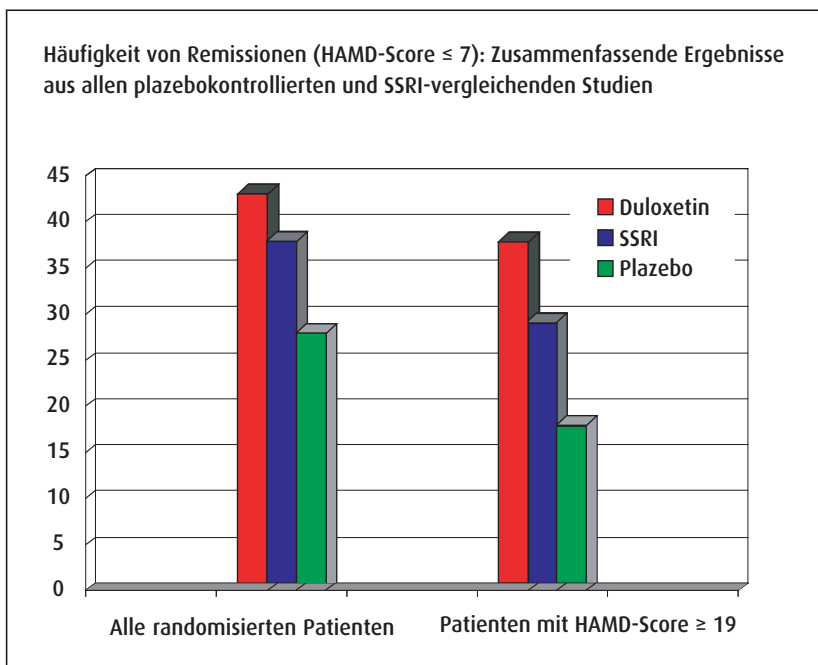


Abbildung 2: Jede Säule stellt die Prozentzahl von Patienten dar mit vollständiger Rückbildung von depressiven Symptomen nach einer 8-wöchigen Behandlung mit entweder Duloxetin (40–120 mg/Tag), SSRI (Fluoxetin, Paroxetin) oder Plazebo. Links sind Befunde von allen randomisierten Patienten abgebildet, rechts die Befunde von Patienten mit einem initialen HAMD-Score von ≥ 19 . Die zusammengefassten Daten stammen aus der Analyse von 6 doppelblinden, kontrollierten Studien (Thase et al., 2003). Der Unterschied zwischen Plazebo und Duloxetin ist signifikant auf einem Niveau von 5 Prozent, zwischen Duloxetin und SSRI auf dem 1 Prozent ($p < 0,05$ und $p < 0,013$).

Nebenwirkungsprofil

Aus allen publizierten klinischen Daten geht hervor, dass Duloxetin ein gut verträgliches Präparat ist. Bei Weitem die häufigsten Nebenwirkungen (*Tabelle 2*) waren Übelkeit (> 20%), Schwindel (> 10%) Schläfrigkeit (> 11%) und trockener Mund (16%). In einer Population von > 1000 Patienten traten Blutdruckerhöhungen (systolischer und diastolischer Druck) bei 6,9 Prozent auf, im Vergleich zu 3,9 Prozent bei Plazebopatienten. Die signifikante, allerdings minimale Erhöhung des Blutdrucks wurde in lediglich zwei von sieben plazebokontrollierten Studien beobachtet (für Übersicht: Nemeroff et al. 2002, Dugan und Fuller 2004). Kardiotoxische Effekte (z.B. Verlängerung des QT-Interval) wurden nicht beobachtet. Laboranalysen ergaben auch keine Indizien für hämatologische oder klinisch relevante Leber- oder Nierentoxizitäten. In einigen Studien wurden sporadisch Erhöhungen

von Leberenzymen beobachtet, die allerdings die maximal tolerierbaren Variabilitätsgrenzen kaum übertrafen und als klinisch nicht relevant interpretiert wurden.

Tabelle 2: Nebenwirkungen von Duloxetin

Nebenwirkungen	Plazebo (n = 723) % der Patienten	Duloxetin (n = 1032) % der Patienten
Übelkeit	6,9	21,8
Trockener Mund	6,5	16,1
Durchfall	6,2	8,9
Müdigkeit	4,6	11
Schlaflosigkeit	5,7	10,9
Schwindel	5,3	10,7
Verstopfung	3,7	10,6
Schläfrigkeit	2,9	7,8
Appetitlosigkeit	2,1	6,5
Schwitzen	1,5	5,4

Die häufigsten Nebenwirkungen von Duloxetin in plazebokontrollierten Studien. Alle Unterschiede gegenüber Plazebo sind signifikant (Daten aus Nemeroff et al., 2002).

Im Vergleich zu SSRI (Fluoxetin, Paroxetin) waren die Therapieabbrüche wegen Unverträglichkeit mit Duloxetin ähnlich häufig und meist die Folge von Übelkeit, Schwindelgefühlen oder Schläfrigkeit. Aus den Ergebnissen einer Langzeitstudie (52 Wochen) geht hervor, dass vor allem Übelkeit und Schwindel meistens vorübergehend sind und ihre Häufigkeit im Laufe der Behandlung abnimmt.

Erwähnenswert ist, dass sexuelle Funktionen unter Duloxetin nur wenig beeinflusst wurden. Insgesamt überstieg die Inzidenz von Sexualstörungen in allen plazebokontrollierten Studien die Rate von 5 Prozent nicht.

Das Nebenwirkungsprofil von Duloxetin scheint global dem Nebenwirkungsprofil von Venlafaxin ähnlich zu sein. Häufiger als bei Venlafaxin (150 mg/Tag) traten Übelkeit und Schwindel auf. Dahingegen wurden unter Duloxetin signifikant weniger häufig Steigerungen des systolischen Blutdrucks beobachtet (Daten aus Lilly S.A., Schweiz, Dokumentation). Ein umfassender Vergleich ist allerdings noch nicht möglich, da vergleichende Studien zurzeit noch nicht vollständig publiziert sind. Abschliessend ist zu erwähnen, dass bei bis anhin bekannten Fällen der Überdosierung (bis > 1000 g) keine schwer wiegenden systemischen, lebensbedrohlichen Toxizitäten beobachtet wurden (persönliche Mitteilung, Lilly S.A., Schweiz).

Schlussfolgerungen

Das neue dual-wirkende Antidepressivum Duloxetin ist ein potenter, sehr selektiver NA- und 5-HT-Aufnahmehemmer, welcher sich vom ebenfalls dual-wirkenden Venlafaxin phar-

makologisch durch eine stärkere Wiederaufnahmehemmung und ein balancierteres Verhältnis zwischen NA- und 5-HT-Aufnahme-hemmenden Effekten unterscheidet. In bisher durchgeführten plazebokontrollierten und SSRI-vergleichenden Studien profilierte sich Duloxetin in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag als ein therapeutisch effizientes Antidepressivum. Inwieweit sich die pharmakologisch hohe Potenz auch in einer allgemein höheren therapeutischen Effizienz niederschlagen wird, kann aufgrund der limitierten klinischen Erfahrungen allerdings noch nicht beurteilt werden. Mindestens im Vergleich zu den SSRI versprechen die höheren Remissionsraten nach einer akuten Behandlung (8 bis 9 Wochen) und die positive Beeinflussung von schmerzhaften somatischen Beschwerden therapeutische Vorteile. Im Hinblick auf die Verträglichkeit sollten aufgrund von derzeitigen klinischen Befunden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen erwartet werden. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Nausea und Schwindelgefühle sind allerdings subjektiv unangenehm und können für den Abbruch der Behandlung verantwortlich sein. Sie scheinen aber eher vorübergehend und nach einer Langzeitbehandlung eher weniger häufig zu sein (Raskin et al. 2003). Für eine insgesamt geringe Toxizität spricht die Tatsache, dass auch bei massiver Überdosierung bisher keine lebensbedrohenden toxischen Effekte berichtet worden sind. Die bisherigen Erfahrungen mit Duloxetin stammen aus kontrollierten, registrierungsorientierten Prüfungen und haben damit ihre Einschränkungen. Eine breitere klinische Erfahrung bei einer nicht streng selektionierten Population ist auf jeden Fall notwendig, um die bisherigen Befunde von Duloxetin zu bekräftigen. Reale Vorteile des Präparates, auch im Vergleich zu anderen Antidepressiva mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (z.B. Mirtazapin), muss man auch erst nachweisen. Es kann jedoch schon jetzt angenommen werden, dass Duloxetin die Palette der pharmakogenen Therapiemöglichkeiten in der Depression bereichern wird und für manche Patienten in der Praxis eine willkommene Behandlungsalternative sein wird. ■

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Alexandra Delini-Stula
ADI International Institute for
Advancement of Drug Development
Mittlerestrasse 2
4056 Basel
E-Mail: Delini-Stula@gmx.ch

* ADI International Institute for Advancement of Drug Development, Basel
 ** Universitäre Psychiatrische Kliniken, Basel

Interessenkonflikte: Die Autorinnen sind Mitglieder des Advisory Board von Eli Lilly (Suisse) S.A.

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Verlag angefordert werden (info@rosenfluh.ch).