

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DULOXETIN  
NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG UNTER VERSORGUNGSMEDIZINISCHEN  
BEDINGUNGEN

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Maria Karmann

2011



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DULOXETIN  
NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG UNTER VERSORGUNGSMEDIZINISCHEN  
BEDINGUNGEN

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Maria Karmann

2011

Dekan: Prof. Dr. Dr. Thorsten E. Reichert  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Pfeifer  
Tag der mündlichen Prüfung: 17.2.2012



## Gliederung

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1.	Ätiologie und Pathogenese depressiver Erkrankungen .....	1
1.2.	Einteilung depressiver Erkrankungen .....	2
1.3.	Grundzüge der Therapie depressiver Erkrankungen .....	3
1.4.	Überblick über Antidepressiva .....	4
1.5.	Duloxetin - Ein dual wirksames serotonerges und noradrenerges Antidepressivum.....	6
1.6.	Thema und Fragestellung der Arbeit .....	7
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>9</b>
2.1.	Wirkstoffprofil von Duloxetin.....	9
2.2.	Retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung.....	9
2.2.1.	Patienten.....	9
2.2.2.	Datenerhebung .....	9
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>11</b>
3.1.	Wirkstoffprofil von Duloxetin.....	11
3.1.1.	Chemische Klassifizierung .....	11
3.1.2.	Physikalische Eigenschaften .....	11
3.1.3.	Organoleptische Eigenschaften .....	11
3.1.4.	Nachweismethoden .....	11
3.1.5.	Pharmakokinetische Eigenschaften .....	11
3.1.5.1.	Aufnahme .....	11
3.1.5.2.	Verteilung .....	13
3.1.5.3.	Elimination .....	13
3.1.5.4.	Metaboliten .....	16
3.1.6.	Pharmakodynamische Eigenschaften.....	17
3.1.6.1.	Pharmakologische Klassifizierung .....	17
3.1.6.2.	Wirkungsmechanismus und Affinitäten zu pharmakologischen Rezeptoren .....	17
3.1.6.3.	Indikation.....	18

3.1.6.4. Wirkungsspektrum .....	18
3.1.6.5. Wirkungseintritt .....	20
3.1.6.6. Wirkdauer.....	20
3.1.6.7. Therapiedauer.....	21
3.1.7. Toxikologische Angaben .....	21
3.1.7.1. Unerwünschte Wirkungen.....	21
3.1.7.2. Kontraindikationen .....	24
3.1.7.3. Behandlung von Vergiftungen.....	24
3.1.7.4. Wechselwirkungen.....	25
3.1.7.5. Toxizitätsprüfungen .....	26
3.1.7.6. Spezielle Verträglichkeitsprüfungen.....	27
3.1.8. Warn- und Anwendungshinweise.....	29
3.1.8.1. „Rebound“-Phänomen .....	29
3.1.8.2. Verkehrstauglichkeit.....	29
3.1.8.3. Schwangerschaft und Stillzeit .....	29
3.1.8.4. Weitere.....	29
3.1.9. Präparatspezifische Eigenschaften.....	29
3.1.9.1. Handelsname .....	29
3.1.9.2. Hersteller und Vertrieb .....	30
3.1.9.3. Applikationsformen und Handelsformen .....	30
3.1.9.4. Zusammensetzung der Tabletten und Hilfsstoffe .....	30
3.1.9.5. Zugelassene Indikationen .....	30
3.1.9.6. Dosierung (Tagesdosis) .....	30
3.1.9.7. Inkompatibilität .....	31
3.1.9.8. Lagerungshinweise für das Fertigarzneimittel .....	31
<b>3.2. Retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung.....</b>	<b>31</b>
3.2.1. Patientenkollektiv .....	31
3.2.1.1. Demografie .....	31
3.2.1.2. ICD10-Diagnosen .....	33
3.2.1.3. Somatische Diagnosen .....	36
3.2.1.4. Vormedikation .....	36
3.2.2. Verträglichkeit von Duloxetin.....	39
3.2.2.1. Dosierung.....	39
3.2.2.2. Behandlungsdauer .....	41

3.2.2.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Duloxetineinnahme .....	43
3.2.2.4. Suizide/Suizidversuche oder Todesfälle unter Duloxetintherapie .....	50
3.2.2.5. Wechselwirkung von Duloxetin mit anderen Medikamenten.....	50
3.2.3. Erwünschte Wirkung von Duloxetin .....	51
3.2.3.1. Gesamtbetrachtung .....	51
3.2.3.2. Wirksamkeit von Duloxetin als Mittel erster Wahl .....	54
3.2.3.3. Wirksamkeit von Duloxetin als Mittel zweiter, dritter oder x-ter Wahl.....	55
3.2.3.4. Wirksamkeit von Duloxetin bei Unverträglichkeit anderer Antidepressiva .....	57
3.2.3.5. Erwünschte Wirkung im Alter .....	58
3.2.3.6. Dosisabhängigkeit der Wirkung von Duloxetin .....	58
3.2.3.7. Erwünschte Wirkung in Abhängigkeit von der Diagnose .....	61
3.2.3.8. Erwünschte Wirkung bei Patienten mit körperlichen Schmerzen im Rahmen der depressiven Erkrankung und bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie .....	62
3.2.4. Zusatzmedikation während der Duloxetinbehandlung .....	62
3.2.5. Absetzgründe für Duloxetin.....	65
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>66</b>
4.1. <b>Duloxetin - drei Indikationen, Nebenwirkungen und möglicherweise keine Wirkung?.....</b>	<b>66</b>
4.2. <b>Vergleich der Wirksamkeit zwischen den Studien des Herstellers und der klinischen Anwendungsbeobachtung.....</b>	<b>67</b>
4.3. <b>Vergleich der Wirkung bezüglich Schmerzen im Rahmen einer depressiven Episode zwischen den Studien des Herstellers und den Angaben in den Patientenakten.....</b>	<b>68</b>
4.4. <b>Vergleich des Auftretens der UAW zwischen den Studien des Herstellers und der klinischen Anwendungsbeobachtung .....</b>	<b>69</b>
4.5. <b>Vergleich des Auftretens von Wechselwirkungen in den Angaben des Herstellers und der Anwendungsbeobachtung.....</b>	<b>70</b>
4.6. <b>Vergleich der beiden Versorgungskrankenhäuser hinsichtlich der Wirksamkeit .....</b>	<b>70</b>
4.6.1. hinsichtlich der Wirksamkeit als Mittel erster Wahl .....	71
4.6.2. hinsichtlich der Wirksamkeit als Mittel zweiter, dritter, oder x-ter Wahl.....	71

4.6.3.	hinsichtlich der Wirksamkeit im Alter.....	71
4.6.4.	hinsichtlich der Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Diagnose .....	71
4.6.5.	hinsichtlich der Zusatzmedikation .....	72
<b>4.7.</b>	<b>Vergleich der beiden Versorgungskrankenhuser hinsichtlich des Auftretens von UAW .....</b>	<b>73</b>
<b>4.8.</b>	<b>Bewertung der retrospektiven Anwendungsbeobachtung und Ausblick .....</b>	<b>74</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>75</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>89</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>90</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1. Ätiologie und Pathogenese depressiver Erkrankungen**

Die Ursachen depressiver Erkrankungen sind bis heute nicht genau bekannt. Man geht davon aus, dass verschiedene Faktoren eine Rolle spielen und sich gegenseitig beeinflussen. Den biologischen Befunden stehen die psychologischen und soziologischen Befunde gegenüber.

Zu den biologischen Befunden zählt zum einen der genetische Faktor. Man nimmt an, dass bei vielen depressiv Erkrankten eine genetische Bereitschaft zu erkranken vorliegt, dass dies aber nicht als alleiniger Grund für eine depressive Erkrankung gilt. Vielmehr muss es noch zu anderen Faktoren kommen, damit daraus eine depressive Erkrankung resultiert. Es wird beschrieben, dass Verwandte ersten Grades depressiver Patienten ein erhöhtes Risiko mit sich tragen, ebenfalls an einer depressiven Störung zu erkranken. Das gleiche gilt für eineiige Zwillinge, bei denen zudem das höchste Konkordanzrisiko vorliegt.

Eine weitere Hypothese, die zu den biologischen Befunden zählt, beinhaltet neuro- bzw. biochemische Effekte, im Speziellen die vor über 30 Jahren formulierte Monoaminmangel-Hypothese. Dieser liegt die Katecholaminmangel-Hypothese zugrunde, wie sie von Bunney, Davis und Schildkraut in den sechziger Jahren vorgeschlagen wurde. Sie postulierte einen funktionalen Mangel an Noradrenalin in den, für die Stimmungsregulation wichtigen, zentralen noradrenergen Funktionsystemen. [3,17,32] Durch Hinzufügen der Neurotransmitter Serotonin und Dopamin entwickelte sich daraus die sogenannte Monoaminmangel-Hypothese. [2,17] Man vermutet eine verminderte Aktivität noradrenerger und serotonerger synaptischer Transmission, wobei der verringerten Sensitivität postsynaptischer Rezeptoren mehr Bedeutung beigemessen wird als der ursprünglich angenommenen Verarmung der neuronalen Produktion von Noradrenalin und Serotonin.

Als weiterer biologischer Befund wird die Beteiligung neuroendokriner Vorgänge diskutiert. Ein Beispiel hierfür sind die gehäuft auftretenden, depressiven Störungen bei Frauen im Wochenbett mit hoher hormoneller Veränderung. Am besten belegt ist die Tatsache, dass bei depressiv erkrankten Patienten eine erhöhte Aktivität der „Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse“ vorliegt. Unklar ist dennoch, inwieweit diese neuroendokrinen Vorgänge als Ursache oder Folge depressiver Erkrankungen gelten.

Untersuchungen zu psychologischen und soziologischen Aspekten bei depressiven Erkrankungen zeigen keine eindeutigen Belege. Weder spezielle lebensgeschichtliche

che Veränderungen, noch so genannte „life-events“ als Auslösesituationen, führen zwingend zu einer depressiven Störung. Jedoch muss eine mögliche Multikausalität beachtet werden. Auch eine von Tellenbach ursprüngliche angenommene depressionstypische Persönlichkeitsstruktur wie den „Typus melancholicus“ gibt es nicht, weil dieser Typus nicht nur bei depressiv Erkrankten vorkommt und auch auf andere Persönlichkeitsstrukturen zutrifft. Vielmehr beruft man sich auf die Hypothese kognitiver Theorien, bei der depressive Patienten eine negative Grundeinstellung zu sich, ihrer Umwelt und der Zukunft zeigen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass man die oben genannten Faktoren nicht als jeweils alleinige Auslöser für depressive Erkrankungen annimmt, sondern vielmehr von sich gegenseitig beeinflussenden, multikausalen Zusammenhängen ausgeht. [2,11,12,23,24]

*Tabelle 1: humangenetische Befunde bei Patienten mit unipolarer, bipolarer affektiver Störung und Dysthymie [11]*

Angehörige (alle affektiven Störungen)	Art der Störung des Indexpatienten		
	Unipolar	Bipolar	Dysthymie
Konkordanzrate für eineiige Zwillinge	50 %	80 %	40 %
Konkordanzrate für zweieiige Zwillinge	20 %	20 %	20 %
Morbiditätsrisiko von Verwandten 1. Grades	20 %	24 %	10 %
Risiko von Kindern mit zwei kranken Eltern	55 %	55 %	-
Rate anderer psychischer Störung bei Verwandten	erhöht	erhöht	-

## 1.2. Einteilung depressiver Erkrankungen

Zwei wichtige Diagnose- und Klassifikationssysteme zur Einteilung depressiver Erkrankungen sind das nationale DSM-IV Klassifikationsschema der American Psychiatric Association und das internationale ICD-10 Klassifikationsschema der Weltgesundheitsorganisation. Beiden Schemata liegt die Einteilung verschiedener Depressionsformen nach Symptomatologie, Schweregrad, Krankheitsdauer und Rückfallrisiko zugrunde.

Depressionen, Manien, Zyklothymien und Dysthymien werden in der ICD-10 unter dem Begriff der „affektiven Störungen“ und in der DSM-IV unter dem „Mood Disorders“, also Stimmungserkrankungen, zusammengefasst.

Eine „klinisch relevante Senkung der Stimmungslage mit oder ohne begleitende Angst in Verbindung mit einer Minderung des allgemeinen körperlichen und psychischen Aktivitätsniveaus von durchgehend mindestens zwei Wochen“ wird im ICD-10 als depressive Episode bezeichnet. Im DSM-IV wird hierfür die Bezeichnung „Major Depression“ verwendet.

Demgegenüber gestellt wird der Begriff der Dysthymie, der eine jahrelange, also chronifizierte, undulierende, leichtere Depressionsform beschreibt.

Des Weiteren werden „bipolar affektive Störungen“ genannt. Hierbei werden zwei nacheinander aufgetretene affektive Episoden, vornehmlich (Hypo-)Manie und Depression beschrieben, wobei zusätzlich zwischen bipolar I (Vollbild der Manie und der Depression) und bipolar II (Vollbild der Depression und nur Hypomanie) unterschieden wird.

Der Begriff „Zyklothymie“ wird den „bipolar affektiven Störungen“ gegenübergestellt. Charakteristisch für eine „Zyklothymie“ ist eine jahrelange, d.h. chronifiziert vorliegende Stimmungsinstabilität mit leichteren Depressionen und Hypomanien. [12,18,38]

### **1.3. Grundzüge der Therapie depressiver Erkrankungen**

Entsprechend der multikausalen Gründe depressiver Erkrankungen ist bei der Behandlung meist eine Psychopharmakotherapie indiziert. Sie setzt sich aus den drei Säulen medikamentöse Therapie, Psychotherapie und Soziotherapie zusammen. Grundsätzlich sollten neben einem Beziehungsaufbau zwischen Patient und behandelndem medizinischen Personal, einem supportivem Basisverhalten - unter Umständen mit frühzeitiger Einbeziehung der Familie - auch die Aufklärung des Patienten bezüglich der Krankheit, möglicher Medikation und eine Behandlungsplanerstellung erfolgen. Die medikamentöse Therapie beinhaltet die Anwendung antidepressiver Wirkstoffe. Neben den älteren trizyklischen Antidepressiva (TCAs), die ein eher ungünstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen (anticholinerge, antihistaminerge Nebenwirkungen) und den Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmer), stehen zum Beispiel die neueren, verträglicheren Wirkstoffe aus der Gruppe der selektiven Serotonin- Wiederaufnahme- Hemmer (SSRI) bzw. die selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) zur Verfügung. Ein wichtiger Aspekt der Medikamentenauswahl kann unter Umständen die Akzeptanz oder möglicherweise die Vertrautheit des Patienten bei vorausgegangener antide-

pressiver Behandlung sein. Neben einem Ansprechen der medikamentösen Therapie nach ca. zwei bis drei Wochen ist auch die Erhaltungstherapie von mindestens sechs Monaten zur Rezidivprophylaxe wichtig. Oft besteht die medikamentöse Therapie in einem Zusatz von Neuroleptika um eventuell vorhandene, wahnhaftes Komponenten der depressiven Erkrankung zu behandeln. Weiter werden im Falle einer Angst-Komponente oft Tranquillantien verordnet, die aber aufgrund des hohen Abhängigkeitspotentials zeitlich begrenzt eingesetzt werden sollen.

Unterstützend zur medikamentösen Therapie dient die Psychotherapie. Sie ist vor allem bei endogenen Ursachen der Depression indiziert. In Gesprächs- oder Verhaltenstherapien werden Krankheitsverarbeitung, Konfliktbewältigung oder Informationen zur Krankheit und Behandlung besprochen. Die supportive Psychotherapie dient als Begleitbehandlung zum Vertrauensaufbau und zur Zukunftsorientierung besonders im akuten Zustand einer Depression und stellt die Grundlage für weitere Therapieansätze dar. Zu den spezifischen depressiven Psychotherapieformen gehören zum Beispiel Depressionsbewältigungstraining, Selbstsicherheitstraining, Selbstkontrolle oder kognitives Verhaltenstraining.

Die Soziotherapie beinhaltet Ergotherapie, Angehörigenarbeit, tagesklinische Aufenthalte, berufliche Rehabilitation oder Tagesstrukturierung, um unterstützend den Patienten schrittweise in den Alltag seines bestenfalls früheren, prämorbidien Zustandes zurückzuführen.

Selbstverständlich werden die drei Therapiesäulen auf die jeweilige depressive Erkrankung abgestimmt und hinsichtlich der Intensität unterschiedlich gewichtet. [12,19,31]

#### **1.4. Überblick über Antidepressiva**

Die Wirkungsgrundlage der Psychopharmaka stellen die verschiedenen Neurotransmittersysteme im Gehirn dar. Im Bereich der antidepressiven Wirkstoffe erscheinen die Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin besonders wichtig, da bei der Pathogenese depressiver Erkrankungen von einem Mangel eben dieser Monoamine bzw. von einer verringerten Sensitivität entsprechender postsynaptischer Rezeptoren ausgegangen wird. Jeder Transmitter bewirkt über Hemmung oder Erregung entsprechender Rezeptoren an der postsynaptischen Membran eine Signaltransduktion der Nervenzelle. Psychopharmaka greifen in eben diese synaptischen Grundprozesse ein und werden anhand ihrer Wirkung auf Neurotransmitter, Transportsysteme oder Rezeptoren pharmakologisch charakterisiert. Dabei fungieren sie als Agonisten, Partialagonisten oder Antagonisten oder können die Transmitterfreisetzung und deren Inaktivierung durch Rücktransportsysteme oder

Enzyme modifizieren. Daraus können Veränderungen der Rezeptorendichte im Sinne einer Up- oder Down- Regulation entstehen, die in Veränderungen psychischer Funktionen resultieren.

Antidepressive Wirkstoffe lassen sich in die Gruppe der Monoamin-Rückaufnahmehemmern (MRI), der  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonisten und der Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Inhibitoren) einteilen.

MRI hemmen hauptsächlich die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und / oder Serotonin. Die älteste Gruppe der nicht selektiven MRI stellen die trizyklischen Antidepressiva dar, die sich von dem trizyklischen Phenothiazin und Thioxantheneuroleptika ableiten. Je nach chemischer Struktur hemmen trizyklische Antidepressiva mit höherer Affinität die Noradrenalin- oder Serotonin-Wiederaufnahme, es erfolgt jedoch, aufgrund ihrer nicht vorhandenen Selektivität, auch eine Hemmung anderer Neurotransmittersysteme, woraus oft deutlich anticholinerge, antihistaminerge und antiadrenerge Nebenwirkungen resultieren. So hemmen Despirammin oder Nortriptylin bevorzugt die Noradrenalinwiederaufnahme, während Clomipramin eher die Serotoninwiederaufnahme hemmt. Andere trizyklische Antidepressiva wie Imipramin oder Amitriptylin hemmen die Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme mit etwa gleich hoher Affinität. Weitere Untergruppen der MRI stellen die selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmern (SSRI) wie Fluoxetin, Paroxetin oder Citalopram und die selektiven Noradrenalin-Rückaufnahmehemmern (SNRI) wie Reboxetin dar. Sie sind für die Wiederaufnahmehemmung von ausschließlich Serotonin bzw. Noradrenalin in die Synapse und damit für ein günstigeres Nebenwirkungsprofil verantwortlich. Der selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) Venlafaxin ist für die erhöhte Konzentration von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt verantwortlich. Zu dieser Gruppe der Antidepressiva gehört auch Duloxetin.

Mianserin bzw. Mirtazapin aus der Gruppe der  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonisten hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin schwach bzw. gar nicht. Jedoch wird die Freisetzung von Noradrenalin und Serotonin durch die Blockade präsynaptischer  $\alpha_2$ -Autorezeptoren an noradrenergen und präsynaptischer  $\alpha_2$ -Heterorezeptoren an serotonergen Neuronen gesteigert, was zu einer erhöhten Noradrenalin- und Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt führt.

Die Wirkungsweise der MAO-Inhibitoren liegt der Hemmung des mitochondrialen Enzyms Monoaminoxidase bzw. der Subtypen MAO-A und MAO-B zugrunde, wobei für den Abbau der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin MAO-A verantwortlich ist. Selegilin, ein selektiver MAO-B-Hemmer, wirkt daher nicht antidepressiv. Der MAO-Inhibitor Tranylcypromin ist für die irreversible Hemmung beider Subtypen der MAO verantwortlich, wohingegen Moclobemid reversibel und selektiv MAO-A

hemmt. Durch Hemmung des enzymatischen Abbaus von Noradrenalin und Serotonin kommt es zu einer Konzentrationserhöhung der Stoffe in den Speichervesikeln der Axone und somit zur gesteigerten Freisetzung in den synaptischen Spalt. Sowohl Tranylcypromin als auch Moclobemid haben keinerlei Affinität zu Neurotransmitterrezeptoren. [1,12,28,31]

## **1.5. Duloxetin - Ein dual wirksames serotonerges und noradrenerges Antidepressivum**

Duloxetin als selektiver Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SS-NRI) könnte mit Venlafaxin aufgrund des gleichen Wirkmechanismus als eine eigenständige Gruppe von Antidepressiva gesehen werden. Der Wirkstoff unterscheidet sich in seiner Wirkungsweise von den üblichen Antidepressiva, nämlich den TCA und SSRI.

Chemisch ist Duloxetin ein Thiophenpropanderivat, das durch eine sekundäre Aminogruppe und eine Naphtalingruppe modifiziert ist.

Nach folgenden pharmakologisch- biochemischen Gesichtspunkten könnte Duloxetin als eigenständige Gruppe von Antidepressiva gelten:

Als dual wirksamer Wiederaufnahmehemmer blockiert Duloxetin selektiv die 5HT-(Serotonin)- und NA (Noradrenalin)-Transporter im Gehirn. Aufgrund dieser Transporterblockade und der daraus folgenden Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin wird die Serotonin- und Noradrenalkonzentration im synaptischen Spalt erhöht. Durch diese verstärkte serotonerge und noradrenerge Neurotransmission resultiert die antidepressive Wirkung von Duloxetin. Biochemisch liegt die Besonderheit von Duloxetin darin, dass es die beiden Neurotransmittersysteme in etwa gleichem Verhältnis blockiert. Dabei interagiert es gleichmäßig mit beiden Transportern, so dass es zu einer ausgewogenen Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmung kommt. Erstaunlich ist weiterhin die hohe Selektivität von Duloxetin. Es zeigt praktisch keine signifikante Bindung an andere neuronale Rezeptoren, auch kommt keine nennenswerte Hemmung der MAO zustande. Daher sind keine mit diesen Rezeptoren verbundenen Nebenwirkungen zu erwarten.

Klinisch-therapeutisch betrachtet bleibt eine sedierende Wirkung von Duloxetin in der Regel aus, weil es - wie oben erwähnt - keine signifikante Affinität zu anderen Neurotransmitterrezeptoren, einschließlich cholinriger,  $\alpha$ -adrenerger und histaminriger Rezeptoren zeigt. Detke und Nemeroff konnten in den entsprechenden Studien „a significant improvement of painful physical symptoms“, also eine deutliche Verbesserung körperlich schmerzhafter depressionsbedingter Beschwerden

wie Rücken-, Schulterschmerzen, u.a. darlegen. [5,25] Weiterhin zeigt sich unter Duloxetingabe ein signifikanter Rückgang der Angstsymptomatik. Zusätzlich lindert Duloxetin unter Depressionen auftretende körperliche Beschwerden wie Einschlaf- oder Durchschlafstörungen und verbessert so im Gegensatz zu den SSRIs die Schlafqualität.

Im Gegensatz zu den SSRI, sind Auswirkungen von Duloxetin auf sexuelle Funktionen - auch im Hinblick auf eine Langzeittherapie - als niedrig bis mäßig zu beschreiben.

Duloxetin ist gut verträglich und weicht durch sein günstiges Nebenwirkungsprofil mit Übelkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung, Müdigkeit, Somnolenz, reduziertem Appetit und vermehrtem Schwitzen nicht gravierend von dem anderer, selektiv wirksamer und somit gut verträglicher Antidepressiva wie SSRI oder SNRI ab. [22,25]

## **1.6. Thema und Fragestellung der Arbeit**

Duloxetin wurde 2005 unter dem Handelsnamen Cymbalta® von den Firmen Eli Lilly Boehringer Ingelheim als Medikament zur Behandlung von Depressionen und generalisierten Angststörungen auf den deutschen Markt gebracht. Im Vorfeld konnten durch viele präklinische und klinische Studien die Wirksamkeit und mögliche Besonderheiten dieses Medikamentes festgehalten werden. Der Wirkstoff Duloxetin erhielt 2004 unter dem Handelsnamen Yentreve® ebenfalls eine Zulassung als Mittel für Frauen gegen mittelschwere bis schwere Belastungskontinenz. Weiterhin wird Duloxetin seit 2007 von Eli Lilly auch unter dem Handelsnamen Ariclaim® zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie bei Erwachsenen vertrieben. [8,9]

Im ersten Teil der Arbeit werden, Bezug nehmend auf die verwendete Literatur, die Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zusammengestellt und anhand des Wirkstoffprofils beschrieben.

Im zweiten Teil der Arbeit werden, mittels einer retrospektiven Anwendungsbeobachtung, 130 Patienten aus dem Bezirksklinikum Regensburg und dem Bezirksklinikum Mainkofen, die während ihres stationären Aufenthaltes mit Duloxetin behandelt wurden, hinsichtlich Wirkung und Verträglichkeit von Duloxetin bewertet.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit folgenden Fragestellungen:

- Bestehen Unterschiede in der Zusammenstellung des Patientenkollektivs in den beiden Versorgungskrankenhäusern gegenüber den präklinischen Studien?
- Mit welcher Duloxetindosis wird therapiert, wie lange ist die Behandlungsdauer und mit welcher Zusatzmedikation wird unterstützend behandelt?

- Welches UAW-Profil ergibt sich, auch verglichen mit dem UAW-Profil der prä-klinischen Studien? Inwieweit verschuldet eine Zusatzmedikation das Auftreten von UAW mit?
- Ergibt sich in der klinischen Anwendung die gleiche Wirksamkeit wie in den prä-klinischen Studien?
- Ergeben sich Unterschiede in den einzelnen Versorgungskrankenhäusern hin-sichtlich Verträglichkeit und Wirkung?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Wirkstoffprofil von Duloxetin**

Unter Zuhilfenahme aller nachschlagbaren und –würdigen Daten über präklinische und klinische Studien bezüglich Duloxetin wurde in Anlehnung an die Vorgaben des Nachschlagwerkes „Wirkstoffprofile für die Arzneimitteltherapie“ von HAEN und FORTH [15] ein solches Wirkstoffprofil für Duloxetin erstellt. Hierbei wurden die chemische Klassifizierung, die physikalischen und organoleptischen Eigenschaften, sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften hinsichtlich Aufnahme, Verteilung und Elimination in Betracht gezogen. Bezugnehmend auf die verwendete Literatur wurden auch die pharmakodynamischen und präparatspezifischen Eigenschaften und die toxischen Aspekte dargestellt.

### **2.2. Retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung**

#### **2.2.1. Patienten**

Für die retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung wurden die Daten von 130 Patienten aus den Bezirksklinika Regensburg und Mainkofen ausgewertet. Diese Patienten erhielten in den Jahren 2005 & 2006 (Regensburg) bzw. 2006 (Mainkofen) Duloxetin zur Therapie ihrer depressiven Erkrankung.

#### **2.2.2. Datenerhebung**

Die Auswertung dieser Patientenakten erfolgte mittels eines Erhebungsbogens (siehe 8. Anhang) zur Überwachung der Arzneimitteltherapie. Hierzu wurden zunächst allgemeine Daten wie Name, Geschlecht und das Geburtsdatum festgehalten. Weiter wurden die behandelnde Station, die stationäre Aufenthaltsdauer und die psychiatrischen sowie somatischen Diagnosen erfasst.

Bezüglich der Therapie mit Duloxetin wurde zunächst die Arzneimittelindikation berücksichtigt: erfolgte die Duloxetingabe als Mittel der ersten Wahl, aufgrund einer Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber anderen Antidepressiva oder aus anderen Gründen. Ebenso wurde die Vormedikation im unmittelbaren Vorfeld des stationären Aufenthalts festgehalten. Für die Dauer des Aufenthalts wurde die medikamentöse Behandlung dargestellt: jeweiliges Medikament, Tagesdosis und Dauer der Einnahme.

Anhand der GAF-Werte bei Aufnahme und Entlassung der Patienten konnte die Effizienz der Behandlung eingeschätzt werden:

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Duloxetin erfolgte nach folgenden Kriterien:

- Fortgeführt bis zur Entlassung, wegen Wirksamkeit
- Fortgeführt bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich
- Weitergeführt, aber mit Zusatzmedikation derselben Indikation wegen mangelnder Wirksamkeit (hierzu gehören andere Antidepressiva und Lithiumpräparate zur Augmentation und Phasenprophylaxe)
- Abgesetzt wegen Mangel an Wirksamkeit
- Abgesetzt wegen UAW
- Abgesetzt aus anderen Gründen

Das Auftreten von UAW und, wenn angegeben, die Maßnahmen beim Auftreten der UAW wurden dokumentiert. Anhand dieser Dokumentation wurde versucht einen Zusammenhang der UAW mit Duloxetin und / oder anderen im entsprechenden Zeitraum eingenommenen Medikamenten darzustellen, um mögliche Wechselwirkungen herauszufinden.

Gemäß des Klinikverbundes AGATE ist die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs mit Duloxetin:

1. ausgeschlossen, d.h. es besteht kein Zusammenhang oder es wurde laut Akte ein anderes Medikament für die UAW verantwortlich gemacht.
2. möglich, d.h. für Duloxetin ungewöhnliche UAW oder Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache > 50 %.
3. wahrscheinlich, d.h. für Duloxetin bekannte UAW und Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache < 50%.
4. sicher, d.h. zusätzlich zu den Kriterien für 2. erneutes Auftreten der UAW bei Reexposition.
5. unwahrscheinlich/ nicht beurteilbar.
6. Interaktion – nicht durch Blutspiegeldaten belegt.

Die Auswertung der Patientendaten wurde durch den Verlauf des großen Blutbildes während der stationären Behandlung und durch apparative Befunde wie EKG, EEG, CCT, u.a. komplettiert.

Diese Befunde dienten dazu, UAW aufzudecken und zu überwachen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Wirkstoffprofil von Duloxetin**

##### **3.1.1. Chemische Klassifizierung**

Chemisch gesehen ist Duloxetin ein Thiophenpropanderivat mit einer sekundären Aminogruppe, an die über eine Etherbindung Naphtalin gekoppelt ist. [16] Die vollständige chemische Bezeichnung von Duloxetin lautet: (+)-(S)-N-methyl-γ-(1-naphtyloxy)-2-thiophenpropylaminohydrochlorid. [21] Die Summenformel lautet: C<sub>18</sub> H<sub>19</sub> NO HCl; das Molekulargewicht beträgt 333,88 g/mol. [7]

Duloxetin besteht aus einem rechtsdrehenden/positiven Enantiomer (LY248686) und einem linksdrehenden/negativen Enantiomer (LY248685). [40]

##### **3.1.2. Physikalische Eigenschaften**

Duloxetin weist bei Raumtemperatur einen festen Aggregatzustand auf. [22]

Die Lagerung sollte nicht bei über 30°C erfolgen. [7,30]

Ansonsten finden sich zu weiteren physikalischen Eigenschaften keine Angaben.

##### **3.1.3. Organoleptische Eigenschaften**

Duloxetin stellt sich als weißer, leicht bräunlich-weißer fester Stoff dar. [22]

##### **3.1.4. Nachweismethoden**

Zu Nachweismethoden für Duloxetin finden sich keine Angaben.

##### **3.1.5. Pharmakokinetische Eigenschaften**

###### **3.1.5.1. Aufnahme**

Oral verabreicht wird Duloxetin nach ca. zwei Stunden gut absorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 32 bis 80 %. [7, 16, 22] Die maximale Plasmakonzentration wird nach vier bis sechs Stunden erreicht. [21, 22, 35] Einzelgaben von 20,2 bzw. 40 mg Duloxetin führen zu einer maximalen Plasmakonzentration von 23,5 bzw. 49,8 µg/l. [21, 35]

Der Gleichgewichtszustand bei Mehrfachdosierung wird nach ca. drei Tagen erreicht.

Bei einer Applikation von 20 mg bzw. 40 mg täglich beträgt die maximale Plasmakonzentration 18 bzw. 35 ng/ml. [36]

#### *Aufnahme bei eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min) wurde bei einer einmaligen Duloxetingabe von 60 mg eine zweifach höhere maximale Plasmakonzentration gemessen. [7,22]

#### *Aufnahme bei eingeschränkter Leberfunktion*

Zur Aufnahme bei eingeschränkter Leberfunktion finden sich keine Angaben.

#### *Aufnahme im Alter*

Ein erhöhtes Alter ( $\geq 65$  Jahre) hat keinen signifikanten Einfluss auf die Aufnahme von Duloxetin. Bei einer einmaligen oralen Duloxetingabe von 40 mg wurde eine mittlere maximale Plasmakonzentration von 49,4 µg/l gemessen. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration betrug ein bis sechs Stunden. [35]

#### *Besonderheiten*

In einer Studie erhielten zwölf Frauen, die in vier Gruppen eingeteilt wurden, je 40 mg Duloxetin : Gruppe 1 nahm Duloxetin ein, nachdem sie seit dem Abend zuvor nichts gegessen hatte, Gruppe 2 innerhalb von 15 Minuten bei einem Durchschnittsfrühstück, Gruppe 3 zur Schlafenszeit und Gruppe 4 nachdem sie seit dem Abend zuvor nichts gegessen hatte. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme bzw. Einnahme zur Schlafenszeit (Gruppen 2 und 3) ist das Erreichen der maximalen Plasmakonzentration mit jeweils 10 Stunden (6,0-16,1 h bzw. 4,0-16,0 h) verzögert. In den beiden anderen Gruppen (1 und 4) wurden die maximalen Plasmakonzentrationen nach 6,0 Stunden (4,0-10,0 h bzw. 1,0-10,0 h) erreicht.

Nur bei Duloxetineinnahme zur Schlafenszeit (Gruppe 3) ist die maximale Plasmakonzentration mit 19,6 ng/ml im Vergleich zu den anderen Gruppen verringert. Die maximalen Plasmakonzentrationen der anderen Gruppen 1,2 und 4 lagen bei 27,5 ng/ml, 24,1 ng/ml und 25,9 ng/ml. Die Halbwertszeit bei gleichzeitiger Nahrungseinnahme (Gruppe 2) war mit 9,8 h (5,9-14,1h) im Vergleich zu den drei anderen Gruppen lediglich leicht und nicht klinisch signifikant verringert. Die Halbwertszeit für Gruppe 1 betrug 11,9 h (8,2-17,5h), für Gruppe 3 10,8 h(8,1-16,3 h) und für Gruppe 4 11,3 h (8,0-14,9h). [33,39]

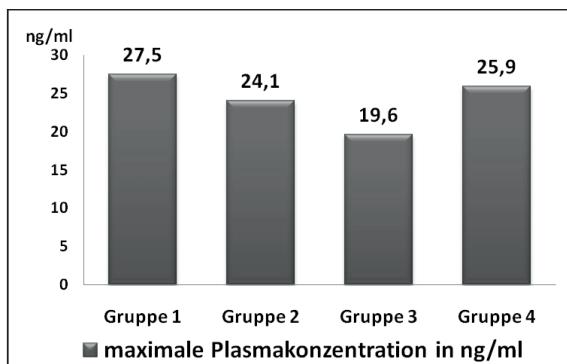


Abbildung 1

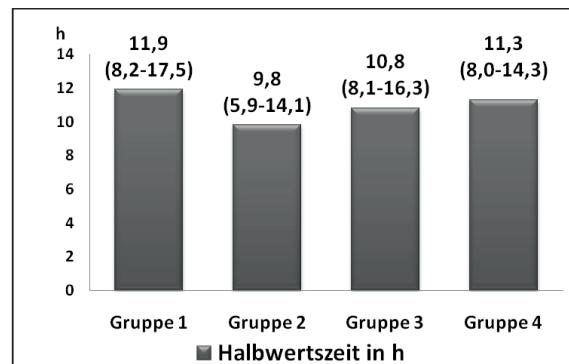


Abbildung 2

### 3.1.5.2. Verteilung

Im Blut ist Duloxetin zu 96 % an Plasmaproteine (Albumin &  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein) gebunden. [7,16,21,22,25]

Nach einmaliger oraler Gabe von 20,2 mg Duloxetin findet sich ein Verteilungsvolumen von 1787 Litern. [21]

Ein Übergang in die Muttermilch bei stillenden Frauen ist belegt. Bei einer 3,5-tägigen Gabe von täglich 40 mg Duloxetin an stillende Frauen beträgt die steady-state Konzentration ein Viertel der maximalen Plasmakonzentration. Die Menge an Duloxetin in der Muttermilch während der Duloxetineinnahme beträgt 7  $\mu$ g/d. [7]

Ob sich Duloxetin auch auf den Fetalkreislauf verteilt, ist unbekannt. [7,22]

### 3.1.5.3. Elimination

Duloxetin zeigt einen ausgeprägten First-pass-Effekt, wodurch sich die reduzierte Bioverfügbarkeit von 32 - 80 % erklären lässt. [16]

#### *Art der Elimination*

Die Metaboliten des Duloxetin werden sowohl über den Urin, als auch über den Faeces ausgeschieden:

Nach oraler Applikation von 20,2 mg Duloxetin werden über einen Zeitraum von 312 h 72,0 %  $\pm$  1,1 der Dosis über den Urin und 18,5 %  $\pm$  0,9 der Dosis über den Faeces ausgeschieden. [21]

#### *Clearance*

Nach oraler Gabe von 20,2 mg Duloxetin beträgt die Clearance im Mittel 119 l/h mit einem CV von 68 %. [21]

Patienten mit einer mittelschweren Lebererkrankung (Child-Pugh Class B), die eine einmalige Duloxetingabe von 20 mg erhielten, zeigten eine nur 15 %ige Plasmaclearance. Ein signifikanter Einfluss verglichen mit gesunden Patienten ohne Leberfunktionseinschränkung ist damit gegeben. [7,22]

Auch bei älteren Patienten zeigt sich eine leicht verringerte Clearance. Bei einer einmaligen oralen Duloxetingabe von 40 mg beträgt die Clearance im Mittel 52,9 l/h mit einem CV von 38 %. [35]

#### *Eliminationshalbwertszeit*

Untersuchungen an gesunden Probanden ergaben nach einer einmaligen oralen Gabe von 20,2 mg bzw. 40 mg Duloxetin Halbwertszeiten von 10,3 h (6,75- 13,6 h) bzw. 9,7 h (6,9 – 14,7 h). [21,35]

Bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung (Child-Pugh Class B) ist nach einmaliger oraler Duloxetingabe von 20 mg die Eliminationshalbwertszeit um das 3-fache erhöht. [7]

Ältere Patienten weisen ebenfalls höhere Werte auf:

Bei einer einmaligen oralen Gabe von 40 mg beträgt die Eliminationshalbwertszeit 14 h (9,8 – 26,7 h). [35]

#### *Enzymhemmung*

In einer Studie wurde Duloxetin im Hinblick auf seine Inhibition und als Substrat des Cytochrom P4502D6 Isoenzyms untersucht. Einmal wurde die Pharmakokinetik von Despiramin bei gleichzeitiger Gabe von Duloxetin untersucht. Beim Vergleich von alleiniger Despiramingabe von 50 mg zu Duloxetingabe von 60 mg zweimal täglich, erhöhte sich die Plasmakonzentration von Despiramin von 17,9 ng/ml (CV = 38%) auf 30,0 ng/ml (CV = 34 %). Weiter lag die Halbwertszeit von Despiramin nach Duloxetingabe mit 44,0 h (28,8 - 81,9 h) höher als bei alleiniger Gabe mit 24,6 h (11,8 - 53,7 h). Die Despiraminclearance sank bei Duloxetingabe von 110 l/h (CV=48 %) auf 36,3 l/h (CV=49 %). [34]

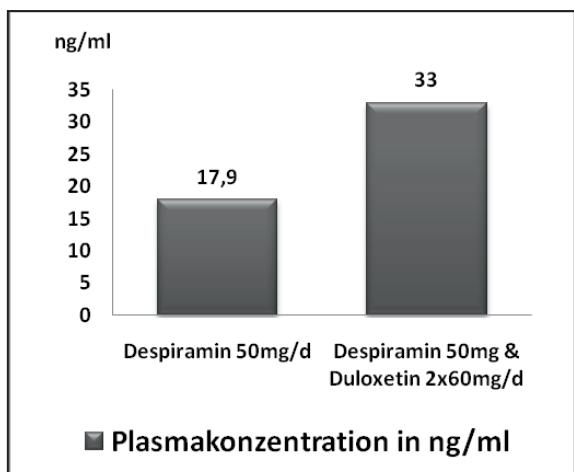


Abbildung 3

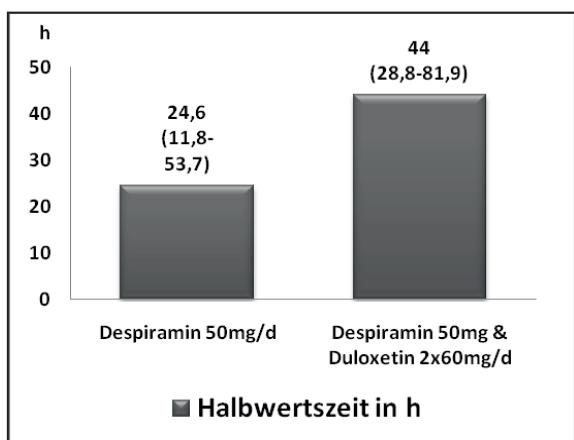


Abbildung 4

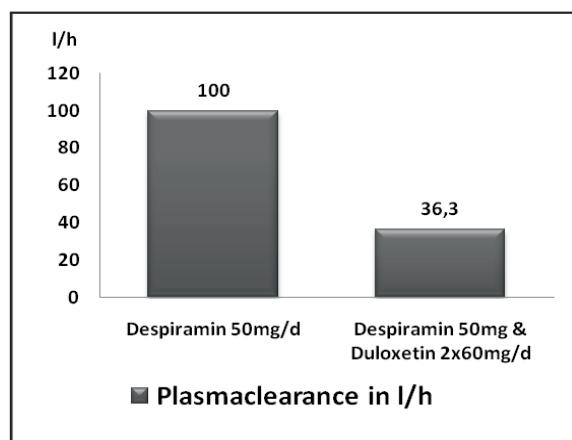


Abbildung 5

In einem weiteren Studiendesign wurde Duloxetin als Substrat des CYP 2D6 Isoenzyms untersucht. Vergleicht man die Pharmakokinetik bei alleiniger Duloxetingabe von 40 mg/d mit zusätzlicher Paroxetingabe von 20 mg/d, so erhöhte sich die maximale Plasmakonzentration von 35,2 ng/ml (CV=23,8 %) auf 55,7 ng/ml (CV=17,9 %). Die Clearance sank von 88,3 l/h (CV=31,4 %) auf 54,8 l/h (CV=28,5 %) ab. [34]

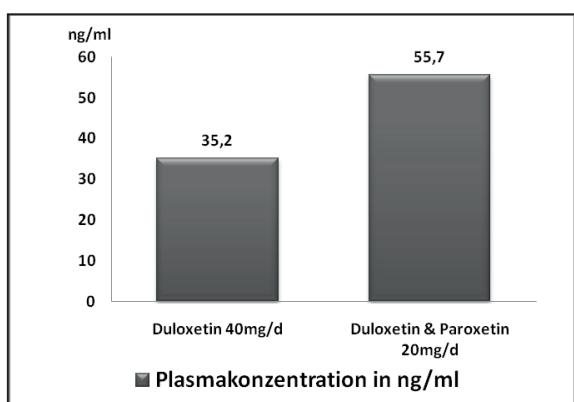


Abbildung 6

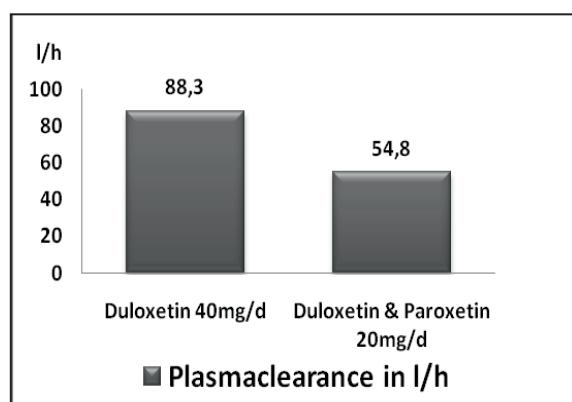


Abbildung 7

Duloxetin ist somit ein Hemmer des CYP2D6 und gleichzeitig wird die Pharmakokinetik von Duloxetin als Substrat des CYP2D6 Isoenzymes von Paroxetin als Inhibitor des genannten Enzyms beeinflusst. [34]

Weitere Daten zu veränderten Enzymaktivitäten siehe 3.1.7.4. Wechselwirkungen.

### 3.1.5.4. Metaboliten

Mittels HPLC lassen sich die vier häufigsten Metaboliten von Duloxetin im Plasma differenzieren:

Glucuronsäurekonjugat des 4-Hydroxyduloxetins (M1), Sulfatkonjugat des 5-Hydroxy-6-methoxyduloxetins (M2), Glucuronsäurekonjugat des 4,6-Dihydroxyduloxetins (M3), Glucuronsäurekonjugat des 6-Hydroxy-5-methoxyduloxetins (M4). Die vier genannten Metaboliten sind alle pharmakologisch inaktiv. Zusätzlich zu den vier Metaboliten lassen sich auch im Urin noch andere Metaboliten nachweisen. Nach einer oralen Duloxetingabe von 20,2 mg lassen sich über einen Zeitraum von 72 h im Urin 16,9 % der Dosis an M1, 12,5 % der Dosis an M2, 4,3 % der Dosis an M3 und 5,0 % der Dosis an M4 nachweisen. Im Faeces werden neben Duloxetin, 4-Hydroxyduloxetin und einem unbestimmten Metaboliten keiner der oben genannten gefunden. Der nicht metabolisierte Anteil des Duloxetin nach 96 h beträgt 0,1 - 4,1 % im Faeces bzw. <1 % im Urin. Duloxetin unterliegt daher einer intensiven Verstoffwechselung. [7,14,16,21,22]

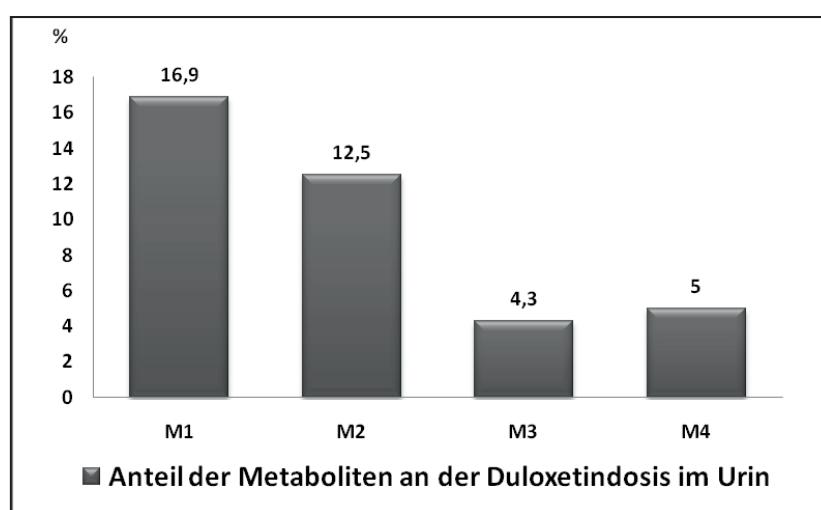


Abbildung 8

### Pharmakokinetik der Metaboliten

Zur Pharmakokinetik der Metaboliten liegen keine Angaben vor.

### 3.1.6. Pharmakodynamische Eigenschaften

#### 3.1.6.1. Pharmakologische Klassifizierung

Duloxetin ist ein selektiv wirksamer, kombinierter Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI). [7,22,29]

#### 3.1.6.2. Wirkungsmechanismus und Affinitäten zu pharmakologischen Rezeptoren

Die antidepressive Wirkung von Duloxetin resultiert aus der konzentrationsabhängigen Bindung an 5HT- und NA-Wiederaufnahmetransporter. Dadurch kommt es zu einer Hemmung der Wiederaufnahme und somit zu einer verstärkten Neurotransmission von Serotonin und Noradrenalin. [5,7,22,40]

Dabei zeigt Duloxetin gegenüber eines weiteren SSNRI (Venlafaxin) eine hohe Affinität zu den zwei genannten Transportern, was sich in den niedrigen klinischen Dosen widerspiegelt. Die Affinitäten von Duloxetin betragen  $K_i$  (5HT) = 0,8 nmol/l und  $K_i$  (NA) = 7,5 nmol/l, wobei zur Bindung an den NA-Transporter eine neunfach höhere Konzentration nötig ist. Im Vergleich dazu betragen die Affinitäten von Venlafaxin  $K_i$  (5HT<sub>2</sub>) = 82 nmol/l und  $K_i$  (NA) = 2480 nmol/l. Dabei ist eine 30-fache Konzentration nötig, um an den NA-Transporter zu binden. [4,40]

Bemerkenswert ist außerdem die hohe Selektivität von Duloxetin. Bis auf einige Subtypen des 5HT-Rezeptors (5HT<sub>2A</sub>-, 5HT<sub>2C</sub>-, 5HT<sub>6</sub>-) mit  $K_i$  – Werten zwischen 400 und 1000 nmol/l, bindet Duloxetin an praktisch keine anderen neuronalen Rezeptoren, auch ist die Affinität zur Bindung an MAO gering ( $K_i > 1000$  nmol/l). Die Affinitäten für die 5HT-Subtypen sind jedoch aufgrund der hohen Affinitäten für den 5HT- und NA-Transporter vernachlässigbar gering. [4]

*Tabelle 2: Affinitäten von Duloxetin zu humanen 5HT-Rezeptor Subtypen, zu anderen neuronalen Rezeptoren und die Blockade der MAO A und B [4]*

Rezeptorsubtypen	$K_i$ (nmol/l)
5-HT <sub>1A</sub>	>5000
5-HT <sub>1B</sub>	3959±810
5-HT <sub>1D</sub>	>3000
5-HT <sub>1E</sub>	3733±618
5-HT <sub>1F</sub>	4447±30
5-HT <sub>2A</sub>	504±87
5-HT <sub>2B</sub>	2100±206

Fortsetzung Tabelle 2:

Rezeptorsubtypen	Ki (nmol/l)
5HT <sub>2C</sub>	916±190
5HT <sub>4</sub>	>1000
5HT <sub>6</sub>	419±89
5HT <sub>7</sub>	2261±11
Muscarinerg- nicht selektiv	3000
Dopamin D <sub>2</sub>	14000
α <sub>1</sub> - adrenerg	8300
α <sub>2</sub> - adrenerg	8600
Histamin H <sub>1</sub>	2300
MAO-A	87000
MAO-B	18000

### 3.1.6.3. Indikation

Duloxetin wird zur Behandlung von depressiven Episoden angewendet. Des Weiteren wird es gegen Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie bei Erwachsenen und bei mittelschwerer bis schwerer Harninkontinenz eingesetzt. [8,9,29]

### 3.1.6.4. Wirkungsspektrum

#### *Antidepressive Wirkung*

In vielen prospektiven randomisierten Doppelblind- Studien wurde die antidepressive Wirkung von Duloxetin gegenüber einem Placebo und/oder einer Vergleichssubstanz geprüft.

Der Schweregrade der Depression wurde anhand der HAMD17 Skala und der CGI-S- Skala beurteilt.

#### *Duloxetin im Placebovergleich*

Unter Remission ist eine vollständige Wiederherstellung des prämorbidien Niveaus mit mindestens sechs Monaten Symptomfreiheit zu verstehen. [31]

Als Ansprechen wird in klinischen Studien zur Depression eine 50%ige Reduktion der zu Beginn angegebenen Symptome und somit als positive Reaktion auf die Behandlung gewertet. [22]

In einer diesbezüglich durchgeführten neunwöchigen Studie mit einer Duloxetindosis von 60 mg/d konnten anhand der HAMD17-Skala eine Ansprechrate von 62 % und eine Remissionsrate von 44 % ermittelt werden. Die Placebovergleichsrate lag bei 29 % bzw. 16 %. [5]

In einer weiteren Studie mit einer Duloxetindosis von 60 mg/d über neun Wochen betrug die anhand der HAMD17-Skala gemessene Remissionsrate 44,2 %. Der entsprechende Placebovergleichswert lag bei 15,7 %. [26]

In einer achtwöchigen Placebo kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie, bei der Patienten 40-120 mg/d Duloxetin erhielten, konnte eine Ansprech- und Remissionsrate (gemessen an der HAMD17-Skala) von 64 % und 56 % ermittelt werden. Die entsprechenden Werte für Placebo lagen bei 48 % und 32 %. [13]

#### *Duloxetin im Vergleich mit SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)*

In einer achtwöchigen Studie, in der die einzelnen Probandengruppen 80 mg/d Duloxetin bzw. 20 mg/d Paroxetin erhielten, fand man anhand der HAMD17-Skala eine höhere Remissionsrate von 57,2 % bei Duloxetingabe als bei Paroxetingabe mit einer Remissionsrate von 33,6 %. [26]

Diese höheren Remissionsraten von Duloxetin gegenüber Paroxetin bestätigen die Ergebnisse von acht vergleichbaren Studien, in der die Remissionsrate von Venlafaxin (SSNRI) mit den Remissionsraten von SSRI (Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin) gegenüber einem Placebo verglichen wurden. [37]

#### *Anxiolytische Wirkung*

Viele depressive Patienten leiden an „psychischer Angst“, d.h. sie sind unbegründet besorgt, ängstlich und/oder leiden an „somatischer“ Angst, die sich z.B. als Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Magenkrämpfe oder Durchfall zeigt. [10, 22]

In einer Zusammenfassung aus vier doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit von Duloxetin, Fluoxetin und Paroxetin auf das Symptom Angst in Verbindung mit einer depressiven Erkrankung untersucht.

Insgesamt 1022 Patienten mit einem Score von  $\geq 15$  auf der HAMD17-Skala und einem Score von  $\geq 4$  auf der CGI-S-Skala erhielten acht bis neun Wochen Duloxetin, Fluoxetin, Paroxetin und Placebo. Duloxetin und Paroxetin linderten, gemessen anhand des HAMD Item 10 und des Anxiety/Somarizationssubfaktor, die Symptome der Angst signifikant besser als Placebo.

Die Besserung des Symptoms Angst unter Duloxetineinnahme trat, gemessen an HAMD Item 10, nach einer Woche und, gemessen an dem Anxiety/Somarizations-

subfaktor nach zwei Wochen auf. Unter Paroxetineinnahme trat eine Besserung erst nach acht Wochen, gemessen an HAMD Item 10 und Anxiety/Somarizations-subfaktor auf. [6]

#### *Besserung körperlicher Schmerzen*

Viele depressiv erkrankte Patienten leiden an körperlichen Beschwerden, körperlich schmerzhafte Beschwerden eingeschlossen.

In einer neunwöchigen plazebokontrollierten Studie mit einer Duloxetindosis von 60 mg/d, in der die Wirksamkeit von Duloxetin untersucht wurde, wurden auch die schmerzbessernde Wirkung und die Wirkung auf körperliche Beschwerden beschrieben:

Der Parameter, der zur Beurteilung der Wirksamkeit auf die körperlichen und schmerzhaften Beschwerden verwendet wird, ist die HAMD17-Skala mit ihren einzelnen Subitems 4,5,6,8,12,13 (entsprechend Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlaflosigkeit am Morgen, Verlangsamung, gastrointestinale Störungen, allgemeine somatische Symptome). Am Ende der neunwöchigen Studie konnte eine signifikante Reduktion aller über die HAMD17-Skala ermittelten körperlichen Beschwerden gemessen werden. [5, 22] Der zweite Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit auf körperliche Beschwerden war die VAS (Visual Analog Scale). Auch anhand dieses Parameters konnte nach neun Wochen eine, verglichen mit Placebo, signifikante Besserung der untersuchten körperlichen Beschwerden wie Schmerzen allgemein, Rückenschmerzen, Schulterschmerzen, Schmerzen im Wachzustand festgestellt werden.

Die Besserung speziell der Rückenschmerzen im Vergleich zu Placebo trat schon ab der ersten Woche auf. Diese Besserung hielt bis zum Ende der Studie an. [22,26]

#### 3.1.6.5. Wirkungseintritt

Nach zwei bis vier Wochen ist, verglichen mit Placebo und gemessen an der HAMD17-Skala, mit einem Wirkungseintritt von Duloxetin zu rechnen. [5,22]

#### 3.1.6.6. Wirkdauer

120 Stunden nach Duloxetingabe ist der größte Teil an Duloxetin und seinen Metaboliten ausgeschieden. [21] Genaue Angaben zum Abklingen der Wirkung von Duloxetin konnten nicht gefunden werden.

### 3.1.6.7. Therapiedauer

Die Therapiedauer sollte unter Umständen einige Monate zur Rezidivprophylaxe und zur Festigung eines Therapieerfolges umfassen. Eine Langzeittherapie mit Duloxetin erweist sich bei einer Dosis von 80 - 120 mg/d als effektiv, sicher und gut verträglich. [7,22,27]

### 3.1.7. Toxikologische Angaben

#### 3.1.7.1. Unerwünschte Wirkungen

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Nebenwirkungen, die verglichen mit der Placebogruppe häufiger bei fünf oder mehr Prozent der Patienten auftraten, die mit Duloxetin behandelt wurden, sind:

Nausea, Mundtrockenheit, Müdigkeit, Verstopfung, Somnolenz, Schwindel, verminderter Appetit, Durchfall und vermehrtes Schwitzen.

Im Folgenden zeigt die Tabelle die unerwünschten Nebenwirkungen aus klinischen, mit Placebo kontrollierten Studien, die bei zwei oder mehr Prozent der mit Duloxetin behandelten Patienten auftraten. [7]

Veränderungen bzw. Nebenwirkungen hinsichtlich des Blutdruckes finden sich in einer Langzeitstudie, deren Ergebnisse anschließend an die folgende Tabelle zusammengefasst sind.

*Tabelle 3: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Duloxetintherapie [7]*

Art (Mehrfachnennungen möglich)	Anzahl	%
<b>Magen-, Darmtrakt gesamt</b>	<b>763</b>	<b>67</b>
Übelkeit	228	20
Mundtrockenheit	171	15
Obstipation	125	11
Durchfall	91	8
Reduzierter Appetit	91	8
Erbrechen	57	5

Fortsetzung Tabelle 3:

<b>Art (Mehrfachnennungen möglich)</b>	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
<b>Herz-, Kreislaufsystem gesamt</b>	<b>100</b>	<b>8,8</b>
Vermehrtes Schwitzen	68	6
Hitzegefühl	32	2,8
<b>Nervensystem gesamt</b>	<b>433</b>	<b>38</b>
Müdigkeit	171	15
Schlaflosigkeit	125	11
Schwindel	103	9
Tremor	34	3
<b>Störungen der Sinneswahrnehmungen gesamt</b>	<b>46</b>	<b>4</b>
Verschwommenes Sehen	46	4
<b>Stoffwechsel /Endokrinium gesamt</b>	<b>23</b>	<b>2</b>
Gewichtsverlust	23	2
<b>Sonstige</b>	<b>68</b>	<b>6</b>
Verminderte Libido	34	3
Anorgasmie	34	3

In acht doppelblind, randomisierten, Placebo kontrollierten Studien mit depressiv erkrankten Patienten wurde das Auftreten und die Dauer von Übelkeit bei Duloxetineinnahme verglichen mit der bei Paroxetin- und Fluoxetineinnahme (SSRI) untersucht.

Bei einer Duloxetingabe von 40 mg/d, 60 mg/d, 80 mg/d, 120 mg/d gaben die Patienten jeweils das Auftreten von Übelkeit nach einem Tag und eine Dauer von sieben Tagen an. Verglichen mit den beiden Probandengruppen, die 20 mg/d Paroxetin bzw. 20 mg/d Fluoxetin erhielten, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Auftreten und Dauer einer Antidepressiva induzierten Übelkeit. [14]

Unter Duloxetingabe treten keine Veränderungen des EKGs auf. In einer achtwöchigen klinischen Studie, in der die herzfrequenzkontrollierten EKGs von Duloxetin (n=1139) und Placebo (n=777) behandelten Patienten aufgezeichnet wurden, fanden sich keine Duloxetin induzierten EKG-Veränderungen. [7,22]

Aufgrund seiner beeinflussenden Wirkung auf den Harnröhrenschließmuskel kann Duloxetin auch zu Blasenentleerungsstörungen bzw. Harnverhalt führen. Diese Nebenwirkungen wurden jedoch nicht, bzw. in vernachlässigbarer Größenordnung berichtet und können ebenso als erweiterte Wirkung von Cymbalta gesehen werden. [22]

In einer Langzeitstudie mit 1279 Patienten, bei der 520 Patienten 52 Wochen mit 80 - 120 mg/d Duloxetin behandelt wurden, wurde eine mittlere Gewichtszunahme von 2,4 kg ermittelt. Duloxetin führt zu keiner signifikanten Zunahme des Körbergewichts.

In derselben Studie wurde der Einfluss von Duloxetin auf den Blutdruck untersucht. Von 1039 Patienten, die nicht unter Bluthochdruck litten, zeigten 46 (4,4 %) Patienten Indizien von anhaltendem erhöhtem Blutdruck. Bei 23 Patienten normalisierte sich der Blutdruck im Vergleich zum jeweiligen Blutdruck, der zu Anfang der Studie gemessen wurde und bei zwei Patienten trafen die Werte nicht mehr auf einen hohen Blutdruck zu. Die anderen 21 zu Anfang der Studie nicht hypertensiven Patienten (1,6 %) zeigten einen anhaltend hohen Blutdruck. Weitere zwei Patienten (0,16 %) hatten hohe hypertensive Blutdruckwerte (systolisch  $\geq$  180 mm Hg oder diastolisch  $\geq$  110 mm Hg). [27]

Bezüglich der Auswirkungen auf sexuelle Funktionen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der mit Duloxetin behandelten Patientengruppe und der Placebogruppe gefunden. Bei einer Duloxetingabe von 40 - 120 mg/d in einer geschlechtsspezifischen Analyse betrug die Rate eines Libidoverlusts bei Männern 7,7 % (2,1 % bei Placebo) und bei Frauen 1,7 %, verglichen mit 0 % bei Placebo. Auch im Falle einer Anorgasmie ergaben sich geschlechtsspezifische Unterschiede: hier gaben 3,7 % der Männer bzw. 2,3 % der Frauen Anorgasmie an (jeweils  $p < 0,01$  vs. Placebo). [11, 37] Eine klinische relevante Auswirkung von Antidepressiva auf sexuelle Funktionen ist beschrieben, besonders SSRIs wie Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertraline bewirken eine sexuelle Dysfunktion. [7]

In derselben Studie brachen 10 % der behandelten Patienten (verglichen mit 4 % der mit Placebo behandelten Patienten) die Duloxetintherapie aufgrund von Übelkeit als Nebenwirkung ab. [22]

Fälle von suizidalem Verhalten bzw. Suizidgedanken traten im Zusammenhang mit einer Duloxetinbehandlung unmittelbar nach Absetzen und während der Therapie auf. Nähere Angaben fehlen jedoch. [22]

Bezug nehmend auf ernste unerwünschte Nebenwirkungen unter Duloxetineinnahme finden sich keine Angaben.

### 3.1.7.2. Kontraindikationen

Duloxetin darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Duloxetin oder sonstige, inaktive Bestandteile, insbesondere gegen Sucrose.

Duloxetin darf bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionseinschränkung oder mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht angewendet werden.

Eine gleichzeitige Einnahme mit MAO-Hemmern oder eine Duloxetineinnahme innerhalb der ersten zwei Wochen nach Absetzen von MAO-Hemmern ist kontraindiziert. Bei beiden vorgenannten Kontraindikationen besteht sonst die Möglichkeit eines Serotonin syndroms durch verminderte Ausscheidung von Duloxetin und dadurch Wirkungsverstärkung bzw. durch kumulatives Anhäufen von Serotonin.

Ebenso besteht eine Kontraindikation bei gleichzeitiger Einnahme von Duloxetin und starken CYP1A2-Isoenzym-Inhibitoren wie Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Enoxacin (siehe Wechselwirkungen).

Auch auf eine gleichzeitige Anwendung mit anderen Antidepressiva oder pflanzlichen Johanniskrautzubereitungen (*Hypericum perforatum*) sollte verzichtet werden.

Da Depressionen mit einem erhöhten Risiko für Suizid, Suizidgedanken und Selbstverletzung einhergehen, sollten Patienten zu Anfang der Duloxetintherapie bis eine Besserung eintritt, sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit diagnostizierten bipolaren affektiven Störungen, Manien und Epilepsie ist bei der Anwendung von Duloxetin Vorsicht geboten.

Duloxetin darf nur unter Vorsicht bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck und einem erhöhten Risiko für ein Engwinkel-Glaukom angewendet werden.

Patienten mit Blutungsneigung, Bluthochdruck und / oder anderen Herzkrankungen sollten nur mit Vorsicht mit Duloxetin behandelt werden. [7,22]

### 3.1.7.3. Behandlung von Vergiftungen

#### *Symptomatik*

Es sind keine klinischen Daten über eine Duloxetinüberdosierung bekannt.

In klinischen Studien vor der Markteinführung von Duloxetin sind keine tödlichen Fälle durch eine Überdosierung bekannt, es gab Fälle von akuten Überdosierungen mit 1400 mg Duloxetin - allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten.

Gleichzeitige Anwendung von Duloxetin und anderen serotonergen Arzneimitteln kann zum Serotonin-Syndrom mit den Symptomen Übelkeit, Krämpfe und Somnolenz führen. [22]

## *Behandlung*

Ein spezifisches Antidot zur Behandlung von Duloxetinüberdosierungen ist nicht bekannt.

Im Falle einer Überdosierung sollte die Aufrechterhaltung der Atmung sichergestellt werden und eine Überprüfung und Überwachung der Herz- und Vitalfunktionen erfolgen.

Unmittelbar nach einer Überdosierung oder bei symptomatischen Patienten kann eine Magenspülung durchgeführt werden. Des Weiteren kann die Gabe von Aktivkohle dazu beitragen, die Duloxetinresorption zu verringern. [7,22]

### 3.1.7.4. Wechselwirkungen

#### *MAO-Hemmer (Monoaminoxidase)*

Duloxetin darf nicht gleichzeitig mit nicht selektiven, irreversiblen bzw. selektiv reversiblen MAO-Hemmern eingenommen werden. Die MAO (Monoaminoxidase) ist ein Enzym zum Abbau von u.a. Neurotransmittern wie z.B. Serotonin. Wenn die MAO durch Arzneimittel (MAO-Hemmer) gehemmt wird, entfällt u.a. der Abbau von Serotonin. Die Folge ist ein erhöhter Serotonininspiegel. Wird zusätzlich ein weiteres serotonerges Medikament wie Duloxetin eingenommen, besteht durch den hohen Serotonininspiegel die Gefahr eines Serotonin-Syndroms. Symptome eines Serotonin-Syndroms sind Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit. [7,22]

#### *Serotonerg wirksame (SSRIs) und trizyklische Antidepressiva*

Werden Duloxetin und serotonerg wirksame bzw. trizyklische Antidepressiva gleichzeitig eingenommen, besteht ebenfalls die Gefahr eines Serotonin-Syndroms, da SSRIs und TCAs wie Clomipramin und Amitriptylin die Serotoninaufnahme in die Synapsen hemmen und somit den Serotonininspiegel erhöhen.

Auch auf eine gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), einem pflanzlichen Antidepressivum, ist aufgrund der Gefahr eines Serotonin-Syndroms zu verzichten. [7,22]

#### *Serotonerg wirksame Arzneimittel*

Sämtliche serotonerg wirksame Arzneimittel wie Tramadol (Opioid), Pethidin (Opioid), Tryptophan (aromatische Aminosäure, Vorstufe des Serotonins), Triptane (selektiver Serotoninrezeptor-Agonist) bewirken über eine Serotoninwiederaufnahmehemmung eine Erhöhung des Serotonininspiegels. Daher ist eine gleichzeitige Einnahme von Duloxetin zu vermeiden, um einem Serotonin-Syndrom vorzubeugen. [7,22]

### *CYP1A2-Inhibitoren*

Das CYP1A2-Isoenzym ist wesentlich an der Verstoffwechselung von Duloxetin beteiligt. Eine gleichzeitige Anwendung von Duloxetin und CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin (SSRI) kann deshalb zu höheren Duloxetinkonzentrationen führen. In einer Studie mit gleichzeitiger Fluvoxamin- (100 mg/d) und Duloxetingabe war die Plasmaclearance um 77 % und die AUC<sub>0-t</sub> um das Sechsfache erhöht. [7,21]

### *CYP1A2-Induktoren*

Bei Rauchern wurde eine fast 50 % erniedrigte Plasmakonzentration im Vergleich zu Nichtrauchern ermittelt. [7,22]

### *CYP2D6-Substrate*

In einer Studie mit Männern wurde der Einfluss von Cymbalta auf den Metabolismus von Tolterodin (CYP2D6-Substrat) untersucht. Bei einer Duloxetin- bzw. Tolterodineinnahme von zweimal täglich 40 mg bzw. zweimal täglich 2 mg erhöhte sich die steady-state AUC von Tolterodin um 71 %. [7,22]

### *Warfarin*

Bei gleichzeitiger Einnahme von Duloxetin und Warfarin (Vitamin K-Antagonist) können erhöhte Gerinnungswerte (INR) auftreten. [29]

#### 3.1.7.5. Toxizitätsprüfungen

##### *Akute und chronische Toxizitätsprüfungen*

Zu akuten und chronischen Toxizitätsprüfungen finden sich keine Angaben.

##### *Reproduktionstoxizität*

Zur Reproduktionstoxizität bezüglich Fertilität und Embryotoxizität beim Menschen finden sich keine adäquaten Angaben.

In Tierversuchen zur Fertilität an männlichen und weiblichen Ratten wurde bis zu einer Dosis von 45 mg/kg/d (entspricht dem siebenfachen der Maximaldosis von 60 mg/d beim Menschen) keine Beeinträchtigung des Paarungsverhaltens und der Fertilität gefunden. [7]

Zur Überprüfung der Embryotoxizität wurden ebenfalls Tierversuche an trächtigen Ratten und Hasen durchgeführt. Bei einer Dosis von 45 mg/kg/d, was einer 7- bzw. 15-fachen Maximaldosis von 60 mg/d beim Menschen entspricht, wurde ein vermindertes Fetengewicht beobachtet. [7]

Zur Überprüfung der peri- und postnatalen Entwicklung wurden ebenfalls trächtige Ratten untersucht. Bei einer Dosis von 30 mg/kg/d (entspricht der fünffachen Maximaldosis beim Menschen) war die Neugeborenensterblichkeit erhöht und das Geburtsgewicht vermindert. Weiterhin zeigten die Neugeborenen Verhaltensauffälligkeiten. [7]

Es liegen einzelne Erfahrungsberichte über Frauen vor, die im letzten Schwangerschaftsdrittel mit SSRI oder SNRI behandelt wurden. Die Indikation der Duloxetinanwendung bei den schwangeren Frauen konnte nicht herausgefunden werden, möglicherweise war der medikamentöse Nutzen größer als das potentielle Risiko. Die Neugeborenen dieser Frauen fielen durch Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krämpfe, Körpertemperaturschwankungen, veränderte Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Hypoglykämien usw. auf. [7]

#### *Mutagenitätsstudien*

Mutagenitätsstudien, die in vitro mittels Ames-Tests, forward gene mutation assay, Hepatozyten-Primärkultur/DNA-Reparatur-Test durchgeführt wurden, fielen alle negativ aus. In vivo-/in vitro-Tests wie Chromosomenaberrationstest mit Knochenmarkszellen der Maus und sister-chromatid-exchange (Knochenmark des chinesischen Hamsters) waren ebenfalls negativ. [7]

#### *Cancerogenitätsstudien*

Eine Langzeitstudie an Mäusen über einen Zeitraum von zwei Jahren ergab, dass weibliche Mäuse, die 140 mg/kg/d Duloxetin erhielten (entspricht einer elffachen maximalen Tagesdosis beim Menschen), eine erhöhte Anfälligkeit für Leberzelladename- und -karzinome aufwiesen. Keine erhöhte Tumoranfälligkeit zeigten männliche Mäuse, die eine Tagesdosis von 100 mg/kg erhielten (entspricht einer achtfa-chen maximalen Tagesdosis beim Menschen).

Auch bei Rattenweibchen bzw. -männchen, die 27 mg/kg/d bzw. 36 mg/kg/d erhielten, was etwa einer vierfachen bzw. sechsfachen maximalen Tagesdosis beim Menschen entspricht, wurde keine erhöhte Tumorinzidenz festgestellt. [7]

#### 3.1.7.6. Spezielle Verträglichkeitsprüfungen

##### *Langzeittherapie*

In einer Studie wurde die Langzeitbehandlung mit Duloxetin untersucht. Von insgesamt 1279 Patienten erhielten 520 für mindestens 360 Tage 80 - 120 mg/d. Besse-

rungen, gemessen anhand der CGI-S- Skala, der HAMD17-Skala mit ihren Subfaktoren und der PGI-I-Skala, wurden schon nach den ersten zwei Wochen ermittelt.

Nebenwirkungen, die letztendlich zum Abbruch der Therapie bei 218 Patienten führten, waren Übelkeit (1,5 %), Schlafstörungen (1,4 %), Erbrechen (0,9 %), Schwangerschaft (0,8 %) und Benommenheit (0,6 %) mit jedoch geringen Prozentsätzen.

Nebenwirkungen, die mehr als zehn Prozent der Patienten angaben, waren die bekannten, bei Duloxetineinnahme auftretenden Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Benommenheit, GI-Störungen, vermehrtes Schwitzen und Angstgefühle.

Auch Ruhepuls, Blutdruck, pulskorrigiertes QT-Intervall des EKGs und Körpergewicht unterschieden sich nicht klinisch signifikant bei den Untersuchungen zu Beginn und zu Ende der Studie.

Eine Duloxetinlangzeitbehandlung mit einer Tagesdosis von 80 - 120 mg erweist sich als effektiv, sicher und gut verträglich. [27]

### *Schwangerschaft und Stillzeit*

Zur Duloxetingabe bzw. sicheren Anwendung bei schwangeren Frauen liegen keine Studien bzw. Daten vor.

Erfahrungsberichten zufolge sind bei Neugeborenen von Müttern, die während des letzten Schwangerschaftsdrittels SSRIs oder SNRIs einnahmen, vermehrt klinische Auffälligkeiten wie Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krämpfe, Körpertemperaturschwankungen, veränderte Nahrungsaufnahme, Erbrechen und Hypoglykämien festgestellt worden. Daher ist eine Einnahme von Duloxetin während der Schwangerschaft nur dann indiziert, wenn der potentielle Nutzen überwiegt. [7,22]

Bezüglich einer Duloxetineinnahme während der Stillzeit wurde eine dreieinhalb tägige Studie durchgeführt. Sechs stillende Mütter, bei denen die Geburt mindestens zwölf Wochen her war, erhielten für dreieinhalb Tage eine Duloxetindosis von 40 mg/d. Duloxetin war in der Muttermilch enthalten, die Steady-State Konzentrationen betrugen etwa ein Viertel der im Plasma enthaltenen Steady-State Konzentrationen. Eine Duloxetinmenge in der Brustmilch von 7 µg/d wurde ermittelt. Die Exkretion von Duloxetinmetaboliten in die Muttermilch wurde nicht untersucht. Da es keine Angaben zur Wirkung von Duloxetin bei Säuglingen bzw. Kindern gibt, ist eine Duloxetineinnahme während der Stillzeit nicht indiziert. [7]

### *Verkehrstauglichkeit*

Die Anwendung von Duloxetin kann mit Müdigkeit oder Benommenheit einhergehen. Daher ist bei aktiver Teilnahme am Straßenverkehr Vorsicht geboten. [7]

#### 3.1.8. Warn- und Anwendungshinweise

##### 3.1.8.1. „Rebound“-Phänomen

Um einem Rebound-Phänomen und Absetsymptomen wie Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, Parästhesie, Erbrechen, Reizbarkeit, Albträumen vorzubeugen, sollte ein ausschleichendes Absetzen von Duloxetin über zwei Wochen erfolgen. Dabei sollte die Duloxetindosis auf die Hälfte reduziert bzw. die bisherige Dosis nur jeden zweiten Tag eingenommen werden. [7,22]

##### 3.1.8.2. Verkehrstauglichkeit

Unter Duloxetineinnahme sollte am Straßenverkehr nur mit besonderer Vorsicht teilgenommen werden. (siehe 3.1.7.6. Spezielle Langzeitprüfungen).

##### 3.1.8.3. Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Duloxetineinnahme während der Schwangerschaft bzw. Stillzeit sollte vermieden werden. (siehe 3.1.7.6. Spezielle Verträglichkeitsprüfungen)

##### 3.1.8.4. Weitere

#### *Einfluss von Mahlzeiten*

Bei Einnahme von Duloxetin während den Mahlzeiten ändern sich die pharmakokinetischen Eigenschaften: Die Zeit zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ist von sechs auf elf Stunden verlängert und die Absorption um 11 % verringert. [7,22,33]

#### 3.1.9. Präparatspezifische Eigenschaften

##### 3.1.9.1. Handelsname

In Deutschland wird Duloxetin unter den Handelsnamen Cymbalta® , Yentreve® und Ariclaim® vertrieben. [22]

### 3.1.9.2. Hersteller und Vertrieb

Die Herstellung von Duloxetin erfolgt durch die Lilly GmbH, Saalbrugstr. 153, 61350 Bad Homburg und durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH& Co. KG, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein. [30]

### 3.1.9.3. Applikationsformen und Handelsformen

Die Applikation erfolgt oral. Hierfür sind Tabletten mit 20 mg, 30 mg, 60 mg Duloxetinhydrochlorid pro Tablette erhältlich. In Deutschland sind Tabletten mit 30 mg und 60 mg Duloxetin verfügbar. [30]

### 3.1.9.4. Zusammensetzung der Tabletten und Hilfsstoffe

Neben 22,4 mg bzw. 33,7 mg bzw. 67,3 mg Duloxetinhydrochlorid, die 20 mg bzw. 30 mg bzw. 60 mg Duloxetin enthalten, finden sich folgende Hilfsstoffe: Hypromellose, Hypromellosesuccinat, Sucrose, Zucker-Stärke-Pellets, Talkum, Triethylcitrat, Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Schellack, Povidon, und Propylenglykol. Zur Farbgebung sind Indigocarmen (E132), Titandioxid (E171), und Eisenoxid (E172) zugefügt. [7,30]

### 3.1.9.5. Zugelassene Indikationen

Laut Roter Liste ist Duloxetin zur Behandlung depressiver Episoden und generalisierter Angststörungen zugelassen. Es erhielt zwei weitere Zulassungen zur Behandlung von Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Belastungskontinenz und zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie. [29]

### 3.1.9.6. Dosierung (Tagesdosis)

Die empfohlene Startdosis liegt bei einmal 60 mg täglich. Unter Umständen kann mit niedrigeren Dosen begonnen werden, die Zieldosis von 60 mg/d sollte jedoch schnellst möglich erreicht werden. [7,29]

#### *Bei eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eine Verabreichung von Duloxetin bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist kontraindiziert. [7,30]

### *Bei anderen Erkrankungen*

Bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck, Blutungsneigung, Herzerkrankungen ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch ist bei einer Duloxetinverabreichung Vorsicht geboten. (siehe 3.1.7.2. Kontraindikationen)

### *Im Alter*

Die Pharmakokinetik nach Duloxetingabe bei älteren Patienten ist leicht verändert (verringerte Clearance, erhöhte Halbwertszeit, siehe 3.1.5.3. Elimination). Eine dementsprechende Dosisanpassung ist jedoch nicht beschrieben. [7,22]

### 3.1.9.7. Inkompatibilität

Zur Inkompatibilität finden sich keine Angaben.

### 3.1.9.8. Lagerungshinweise für das Fertigarzneimittel

Cymbalta® sollte in der Originalverpackung aufbewahrt und zwischen 15 und 30° C gelagert werden. [7,22]

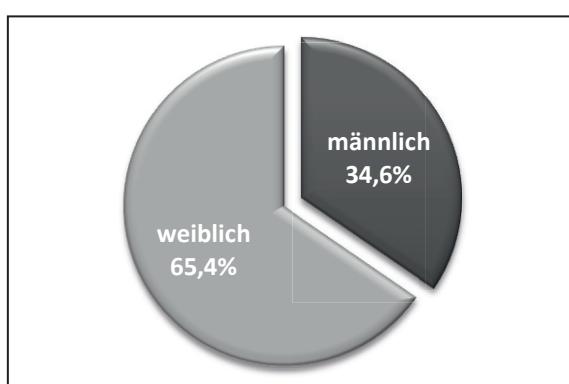
## **3.2. Retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung**

### 3.2.1. Patientenkollektiv

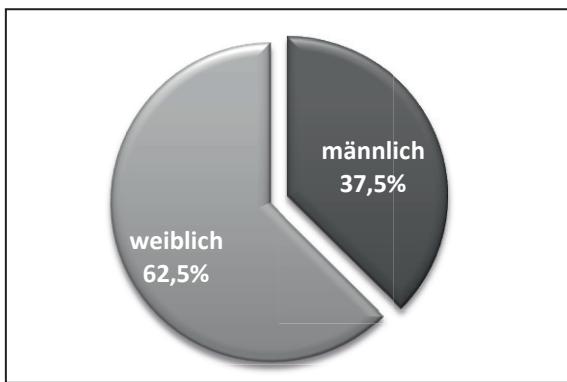
#### 3.2.1.1. Demografie

Im ausgewählten Patientengut stellte sich folgende Geschlechtsverteilung heraus:

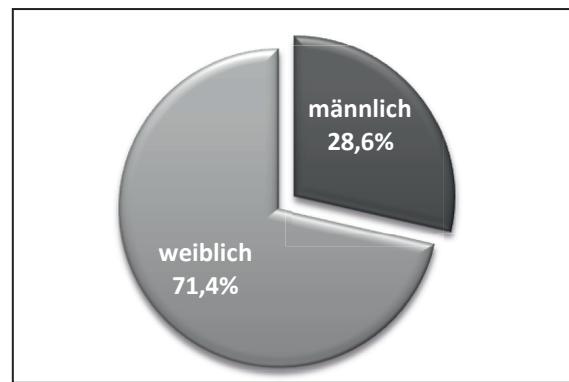
Insgesamt wurden die Krankenakten von 130 Personen untersucht, von denen 45 (34,6 %) männlich und 85 (65,4 %) weiblich waren. Davon entfielen 33 (37,5 %) männliche und 55 (62,5 %) weibliche Patienten auf Regensburg und 12 (28,6 %) bzw. 30 (71,4 %) auf Mainkofen.



*Abbildung 9: Geschlechterverteilung gesamt*



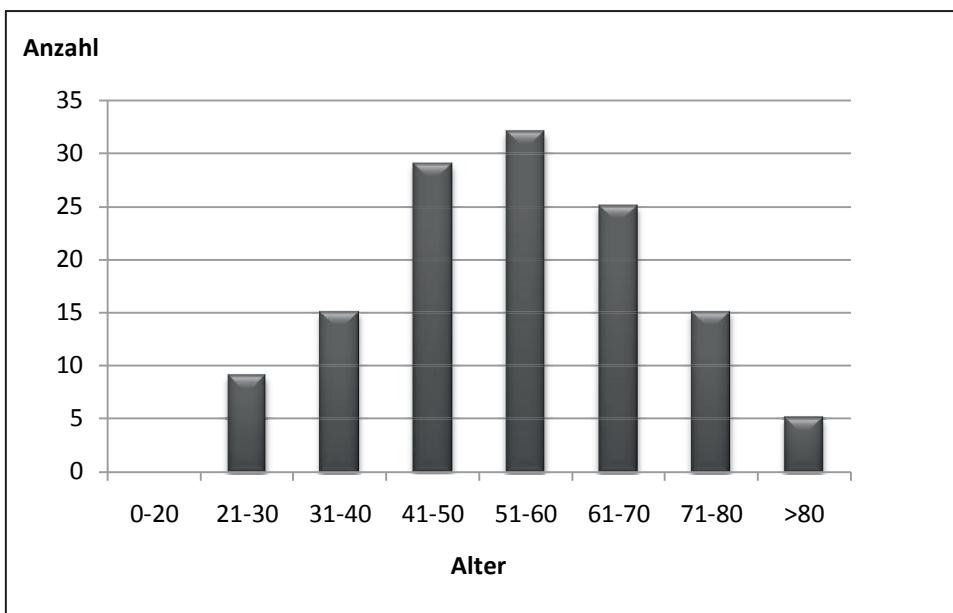
*Abbildung 10:  
Geschlechterverteilung Regensburg*



*Abbildung 11:  
Geschlechterverteilung Mainkofen*

Insgesamt konnten bei den Patienten 1- 27 Aufenthalte in stationärer Behandlung konstatiert werden. Die durchschnittliche Anzahl der Aufenthalte lag bei 3,0. In Regensburg hatten die Patienten mit durchschnittlich 3,2 Aufenthalten mehr als in Mainkofen mit 2,5 Aufenthalten.

Das Durchschnittsalter im untersuchten Patientenkollektiv lag bei 53,9 Jahren, den höchsten Altersanteil machten die Patienten zwischen 51 bis 60 Jahren mit 24,6 % aus, gefolgt von den 41 bis 50-jährigen mit 22,3 % und den 61 bis 70jährigen mit 19,2 %.



*Abbildung 12: Altersverteilung gesamt*

In Regensburg lag das Durchschnittsalter bei 50,3 Jahren. Die Hälfte der Patienten war zwischen 41 und 60 Jahren.

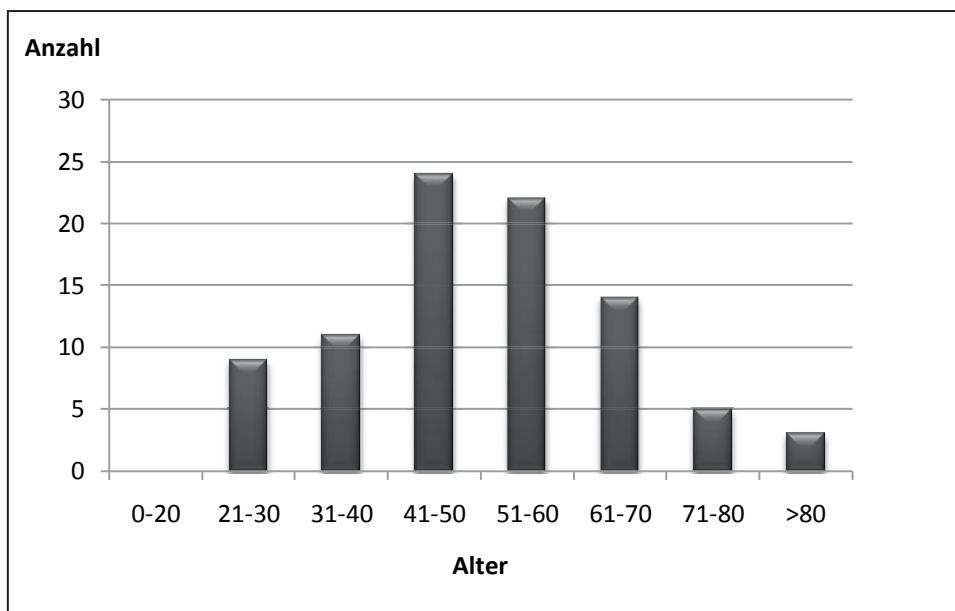


Abbildung 13: Altersverteilung Regensburg

In Mainkofen waren die untersuchten Patienten im Durchschnitt 61,5 Jahre alt. Zwei Drittel der Patienten waren zwischen 51 und 80 Jahren alt. Ein Viertel war älter als 70 Jahre.

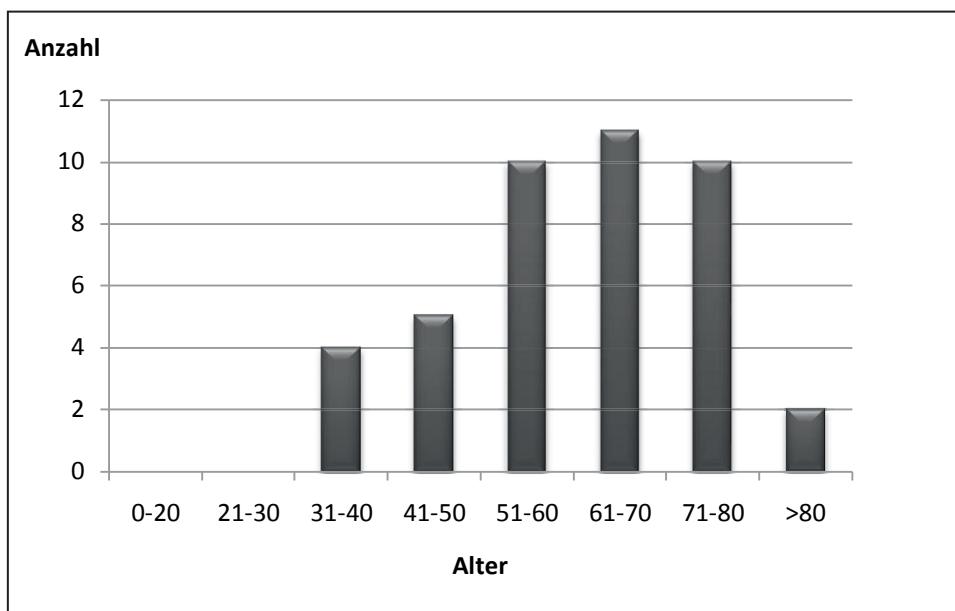


Abbildung 14: Altersverteilung Mainkofen

### 3.2.1.2. ICD10- Diagnosen

106 Patienten (81,5 % der 130 untersuchten Patienten) litten an einer depressiven Störung unterschiedlichen Schweregrades (F32), auch im Rahmen einer rezidivie-

renden depressiven Störung (F33.0-.4) oder einer bipolar affektiven Störung (F31.3-.5). Auf Regensburg entfielen 69 Personen (78,4 % der 88 untersuchten Patienten) und auf Mainkofen dementsprechend 37 Personen (88,1 % der 42 untersuchten Patienten). Die übrigen 24 Patienten aus Regensburg und Mainkofen wiesen andere affektive Störungen oder andere Erkrankungen auf, die mit depressiven Symptomen einhergingen.

*Tabelle 4: ICD10- Diagnosen*

Diagnose	ICD-10	Insgesamt	Mainkofen	Regensburg
<b>1. Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit</b>	<b>F06</b>			
1.1. Organisch affektive Störungen	F06.3	1	1	0
<b>2. Schizoaffektive Störungen</b>	<b>F25</b>			
2.1. Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	F25.1	2	1	1
<b>3. Bipolar affektive Störung</b>	<b>F31</b>			
3.1. Gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	F31.3	2	0	2
3.2. Gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	F31.4	3	2	1
3.3. gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	F31.5	1	0	1
<b>4. Depressive Episode</b>	<b>F32</b>			
4.1. mittelgradige depressive Episode	F32.1	6	3	3
4.2. Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	F32.2	17	8	9
4.3. Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	F32.3	3	0	3
<b>5. Rezidivierende depressive Störungen</b>	<b>F33</b>			
5.1. Gegenwärtig leichte Episode	F33.0	1	0	1
5.2. Gegenwärtig mittelgradige Episode	F33.1	19	3	16
5.3. Gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	F33.2	48	20	28
5.4. Gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	F33.3	4	0	4
5.5. Gegenwärtig remittiert	F33.4	2	1	1

Fortsetzung Tabelle 4:

Diagnose	ICD-10	Insge-samt	Main-kofen	Regens-burg
<b>6. Andere Angststörungen</b>	<b>F41</b>			
6.1. Panikstörung	F41.0	2	0	2
6.2. Generalisierte Angststörung	F41.1	1	0	1
6.3. Angststörung, nicht näher bezeichnet	F41.9	1	1	0
<b>7. Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen</b>	<b>F43</b>			
7.1. Akute Belastungsreaktion	F43.0	2	0	2
7.2. Posttraumatische Belastungsstörung	F43.1	2	1	1
7.3. Anpassungsstörungen	F43.2	5	1	4
<b>8. Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol</b>	<b>F10</b>			
8.1. Abhängigkeitssyndrom	F10.2	1	0	1
<b>9. Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide</b>	<b>F11</b>			
9.1. Sonstige psychische und Verhaltensstörungen	F11.8	1	0	1
<b>10. Anhaltende wahnhafte Störungen</b>	<b>F22</b>			
10.1. Wahnhafte Störung	F22.0	1	0	1
<b>11. Somatoforme Störungen</b>	<b>F45</b>			
11.1. Anhaltende Schmerzstörung	F45.4	1	0	1
<b>12. Spezifische Persönlichkeitsstörungen</b>	<b>F60</b>			
12.1. Emotional instabile Persönlichkeitsstörung	F60.3	2	0	2
12.2. Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	F60.31	1	0	1
<b>13. Hyperkinetische Störung</b>	<b>F90</b>			
13.1. Hyperkinetische Störung, nicht näher bezeichnet	F90.9	1	0	1

### 3.2.1.3. Somatische Diagnosen

Insgesamt zeigten 38 Patienten (29,2 % des gesamten Patientenkollektivs) somatische Begleiterkrankungen. Hierbei entfielen 18 auf Regensburg bzw. 20 auf Mainkofen (20,5 %). Bei zwei Patienten war eine chronische Niereninsuffizienz Stadium II dokumentiert, die jedoch keine Dosisanpassung erforderlich machte. Die Patienten litten an folgenden somatischen Erkrankungen:

Nichttoxische Struma, Otitis externa, nicht näher bezeichnete Mykose, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, extrapyramideale Krankheiten und Bewegungsstörungen, Migräne mit Aura, Ulzeröse (chronische) Enterokolitis, Chronische ischämische Herzkrankheit, Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses, Lumboischialgie, Verschluss und Stenose der A. carotis, Rheumatismus, Schlafapnoe, Gastroösophageale Refluxkrankheit ohne Ösophagitis, allergische und alimentäre Gastroenteritis und Kolitis, chronische Oberflächengastritis, chronische atrophische Gastritis, Alkohol-Polyneuropathie, Hämorrhoiden, chronische obstruktive Lungenkrankheit (mit akuter Exazerbation), pulmonale Herzkrankheit, Zervikobrachial-Syndrom, Rückenschmerzen, Bandscheibenverlagerung, essentielle (primäre) Hypertonie, Prostatahyperplasie, chronischer Schmerz, Typ-2-Diabetes, chronische Niereninsuffizienz, hypertensive Herzkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz, Mangel an sonstigen näher bezeichneten Vitaminen des Vitamin-B-Komplexes, Dranginkontinenz, sowie Z.n. Apoplex, Z.n. diversen CA.

### 3.2.1.4. Vormedikation

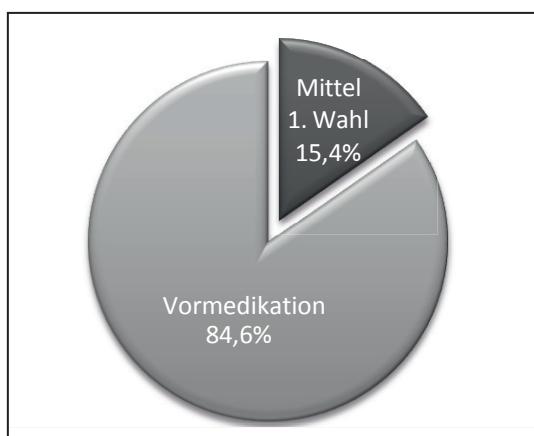
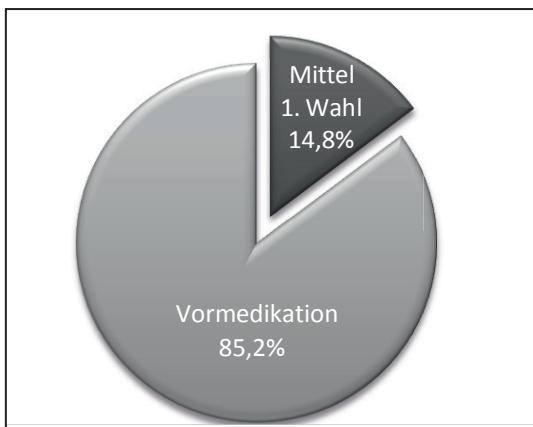
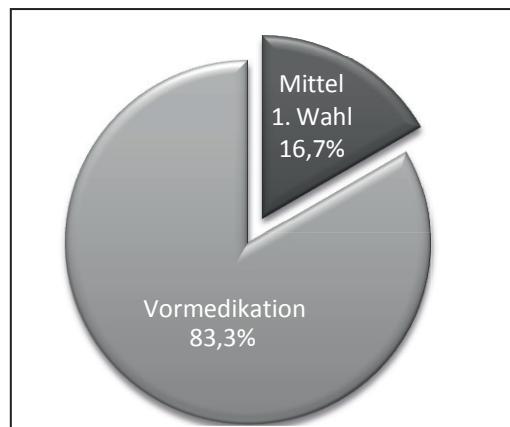


Abbildung 15: Vormedikation gesamt



*Abbildung 16:  
Vormedikation Regensburg*



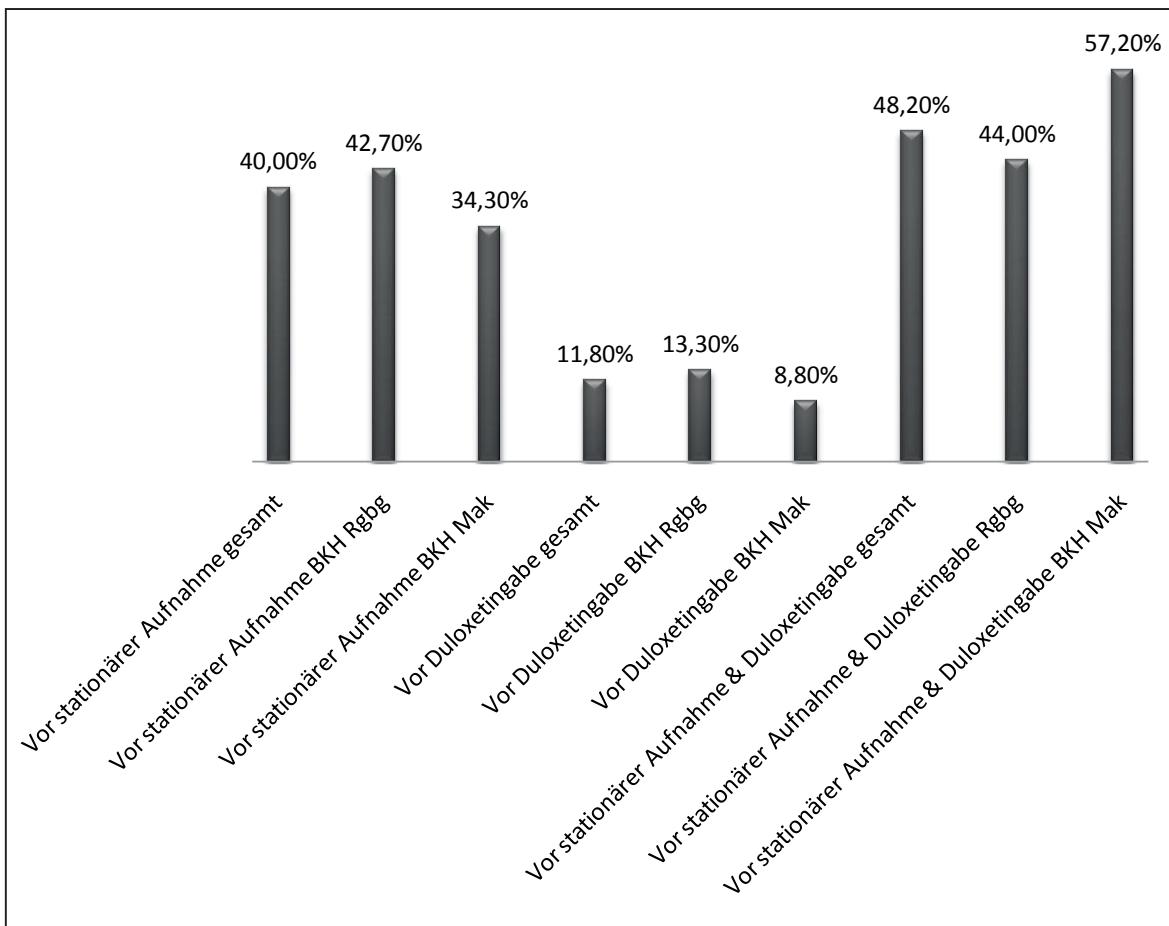
*Abbildung 17:  
Vormedikation Mainkofen*

Bei insgesamt 20 (15,4 % des gesamten Patientenkollektivs) Patienten wurde Duloxetin als Mittel erster Wahl eingesetzt, davon entfielen 13 (14,8 %) Patienten auf Regensburg und sieben (16,7 %) auf Mainkofen. Die restlichen 110 (84,6 % des gesamten Patientenkollektivs) Patienten erhielten eine Vormedikation. Die Art der Vormedikation ist in den jeweiligen Tabellen dargestellt.

*Tabelle 5: Verteilung der Vormedikation*

Antidepressivum	Gesamt	Regensburg	Mainkofen
1/mehrere trizyklische	21 / <b>19,1 %</b>	13 / <b>17,3 %</b>	8 / <b>22,9 %</b>
1/mehrere neuartige	48 / <b>43,6 %</b>	40 / <b>53,3 %</b>	8 / <b>22,9 %</b>
trizyklische und neuartige (1 oder mehrere)	41 / <b>37,3 %</b>	22 / <b>29,3 %</b>	19 / <b>54,2 %</b>

Wenn eine Vormedikation im Versorgungskrankenhaus gegeben wurde, dann waren dies, im Gesamten betrachtet und in Regensburg, mehrheitlich neuartige Antidepressiva (43,6 % des gesamten Patientenkollektivs, die eine Vormedikation erhielten bzw. 53,3 % der Patienten aus Regensburg, die eine Vormedikation erhielten). In Mainkofen bestand eine psychopharmakologische Vormedikation überwiegend aus einer Kombination neuartiger ADs und TCAs (54,2 %).



*Abbildung 18: Art der Vormedikation*

Die häufigste antidepressive Vormedikation in Regensburg war Escitalopram mit 19,1 %. Davon wurden 66,7 % abgesetzt wegen mangelnder Wirksamkeit, 22,2 % ohne exakte Angaben in den Akten.

Die zweithäufigste antidepressive Vormedikation stellte mit 17,0 % Mirtazapin dar, wovon 50,0 % abgesetzt wurden wegen mangelnder Wirksamkeit und 25 % ohne exakte Angaben in den Akten.

Citalopram als Vormedikation wurde in 12,8 % der Fälle gegeben, davon wurden 66,7 % abgesetzt aus mangelnder Wirksamkeit, 33,3 % wegen UAWs.

In Mainkofen wurde im Rahmen einer Vormedikation mit Mirtazapin (34,8 %) therapiert. Davon setzte man 50,0 % ab wegen des Auftretens von UAW, 16,7 % aufgrund mangelnder Wirksamkeit und 33,3 % ohne exakte Angaben in den Akten.

Trazodon als zweithäufigste Vormedikation mit 17,3 % wurde bei 33,3 % wegen UAW abgesetzt, bei den restlichen ohne genauere Angaben in den Akten.

Als weitere Vormedikation in Mainkofen wurde Venlafaxin (13,0 %) gegeben, wovon zwei Drittel wegen UAW abgesetzt wurden, das andere Drittel ohne genauere Angaben in den Akten.

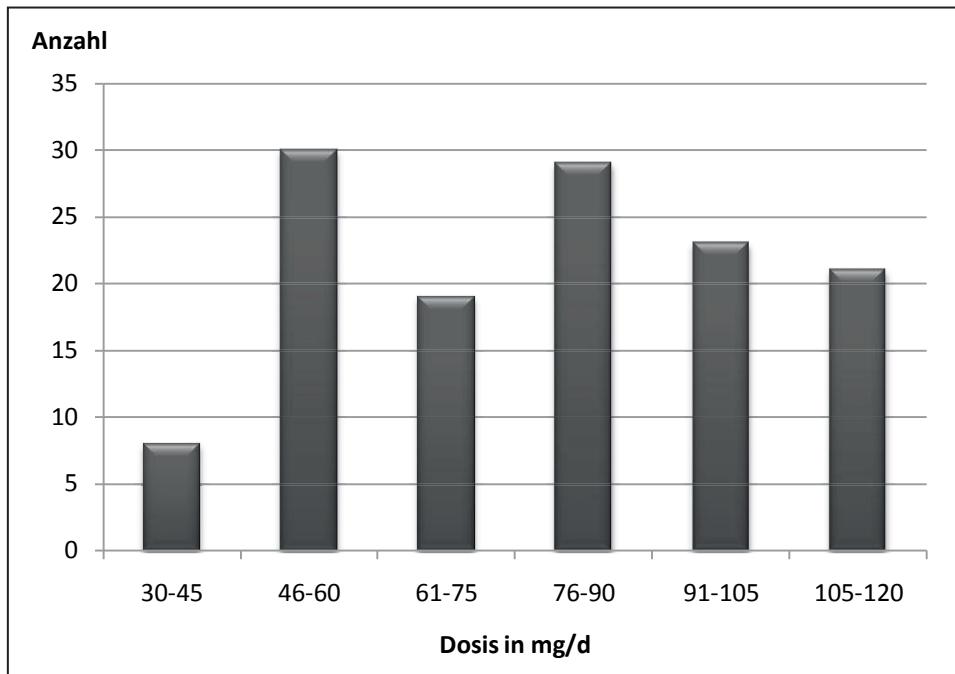
### 3.2.2. Verträglichkeit von Duloxetin

#### 3.2.2.1. Dosierung

Laut Herstellerangaben liegt die tägliche Dosis bei 60 mg, in einzelnen Fällen kann bis zu 90 mg/d bzw. 120 mg/d aufdosiert werden.

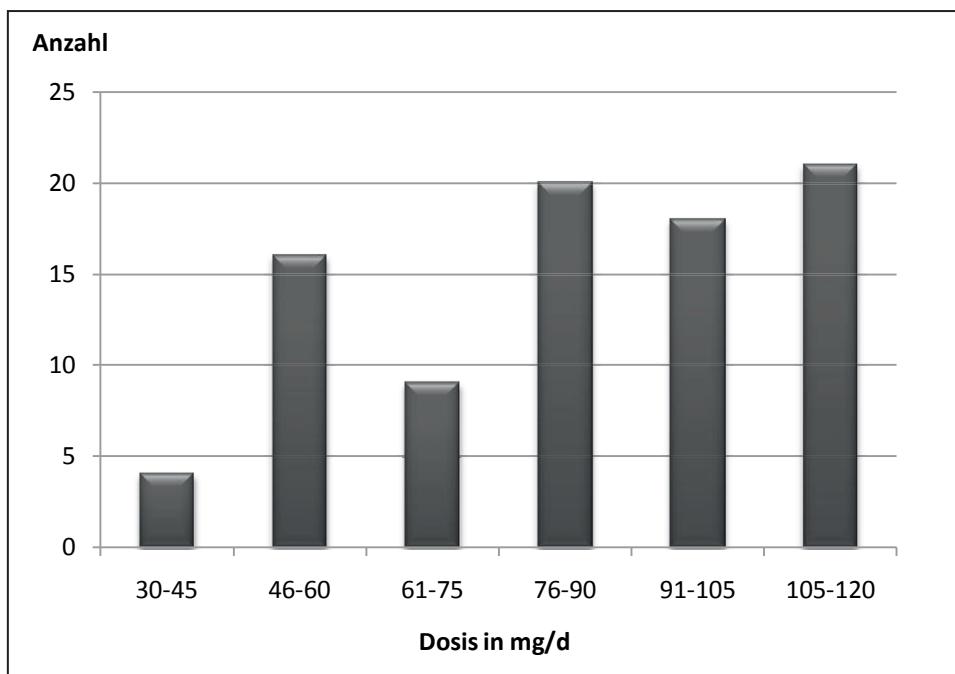
*Tabelle 6: Dosisverteilung*

Dosis in mg/d	Gesamt		Regensburg		Mainkofen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
<b>30-45</b>	8	<b>6,20 %</b>	4	<b>4,50 %</b>	4	<b>9,50 %</b>
<b>46-60</b>	30	<b>23,10 %</b>	16	<b>18,20 %</b>	14	<b>33,30 %</b>
<b>61-75</b>	19	<b>17,30 %</b>	9	<b>10,20 %</b>	10	<b>23,80 %</b>
<b>76-90</b>	29	<b>22,30 %</b>	20	<b>22,70 %</b>	9	<b>21,40 %</b>
<b>91-105</b>	23	<b>17,70 %</b>	18	<b>20,50 %</b>	5	<b>11,90 %</b>
<b>105-120</b>	21	<b>16,20 %</b>	21	<b>23,90 %</b>	0	-



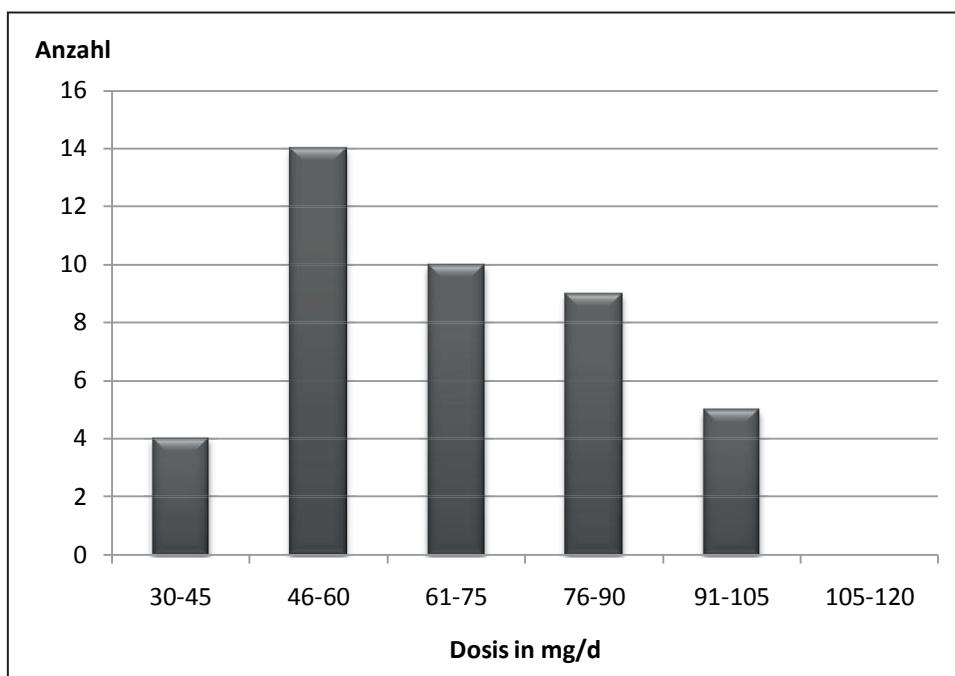
*Abbildung 19: Dosisverteilung gesamt*

Die durchschnittliche Dosierung bei den erfassten Patienten lag bei 79,3 mg/d. Dabei war die Dosierung in Regensburg mit 85,1 mg/d höher als in Mainkofen mit 67,3 mg/d.



*Abbildung 20: Dosisverteilung Regensburg*

In Regensburg erhielten gut zwei Drittel der Patienten eine Duloxetindosis zwischen 76 mg/d und 120 mg/d mit einer leichten Mehrheit bei der Höchstdosierung von 105 mg/d bis 120 mg/d. Die Dosierung in Regensburg liegt somit höher als vom Hersteller empfohlen. Nur knapp 20 % erhielten eine Duloxetindosis von 46 mg/d bis 60 mg/d.



*Abbildung 21: Dosisverteilung Mainkofen*

In Mainkofen wurde etwas anders dosiert. Gut die Hälfte der Patienten erhielten Duloxetindosen von 46 mg/d bis 75 mg/d, was eher den Herstellerempfehlungen entspricht. Duloxetindosierungen von bis zu 120 mg/d erhielt keiner der Patienten in Mainkofen. Die höchste Dosierung lag hier bei bis zu 105 mg/d.

Eine Dosisanpassung bei leichter bzw. mittelschwerer Nieren- / Leberfunktionseinschränkung ist laut Herstellerangaben nicht erforderlich. Im Patientenkollektiv befanden sich zwei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium II, es erfolgte keine Dosisanpassung (69,3 mg/d bzw. 93,9 mg/d).

Eine Dosisanpassung im Alter ist laut Hersteller ebenfalls nicht erforderlich. 34 (26,2 % des gesamten Patientenkollektivs) der behandelten Patienten waren während des Behandlungszeitraumes mit Duloxetin 65 Jahre oder älter, davon entfielen 13 (14,8 %) Patienten auf Regensburg und 21 (50 %) auf Mainkofen.

Bei dieser Patientengruppe wurden insgesamt durchschnittlich 78,9 mg/d Duloxetin dosiert, was der Durchschnittsdosierung des gesamten Patientenguts entspricht. Regensburg dosierte hier mit 90,9 mg/d im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv erheblich höher. Mainkofen setzte die Dosis bei älteren Patienten etwas niedriger mit durchschnittlich 71,5 mg/d an. Es erfolgte weder im Gesamten noch in den beiden Versorgungskrankenhäusern eine Dosisanpassung.

### 3.2.2.2. Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer beläuft sich bis zum Aufenthaltsende bzw. im Falle eines Einnahmeabbruchs wurde die Dauer zwischen Behandlungsbeginn und letzte Einnahme von Duloxetin gewertet. Die Behandlungsdauer mit Duloxetin betrug durchschnittlich 46,2 Tage, wobei die Einnahmedauer in Regensburg mit 54,0 Tagen doppelt so lang war wie in Mainkofen mit 29,8 Tagen. Die Behandlungsdauer der Patienten, die die Duloxetintherapie vorzeitig beendeten und deren Gründe können aus den Gliederungspunkten 3.2.3.1 und 3.2.5 entnommen werden.

*Tabelle 7: Behandlungsdauer gesamt*

<b>Tage</b>	<b>Gesamt</b>	
0-10	8	<b>6,20 %</b>
11-20	18	<b>13,80 %</b>
21-30	20	<b>15,40 %</b>
31-40	21	<b>16,20 %</b>
41-50	18	<b>13,80 %</b>
51-60	10	<b>7,70 %</b>

Fortsetzung Tabelle 7:

<b>Tage</b>	<b>Gesamt</b>	
61-70	10	<b>7,70 %</b>
71-80	5	<b>3,80 %</b>
81-90	6	<b>4,60 %</b>
91-100	4	<b>3,10 %</b>
101-110	4	<b>3,10 %</b>
111-120	4	<b>3,10 %</b>
121-130	2	<b>1,50 %</b>

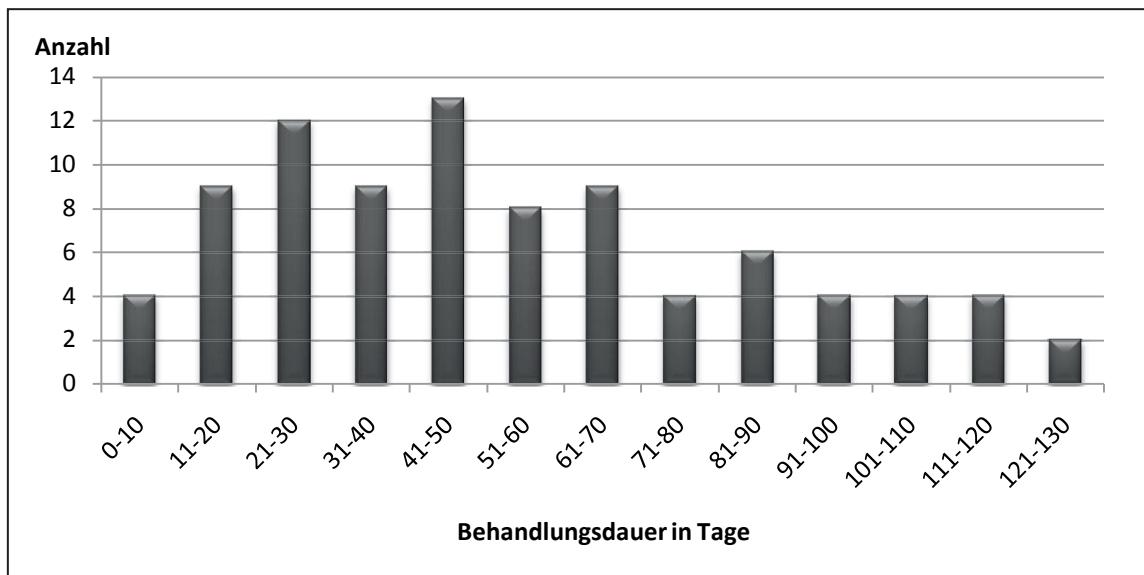


Abbildung 22: Behandlungsdauer Regensburg

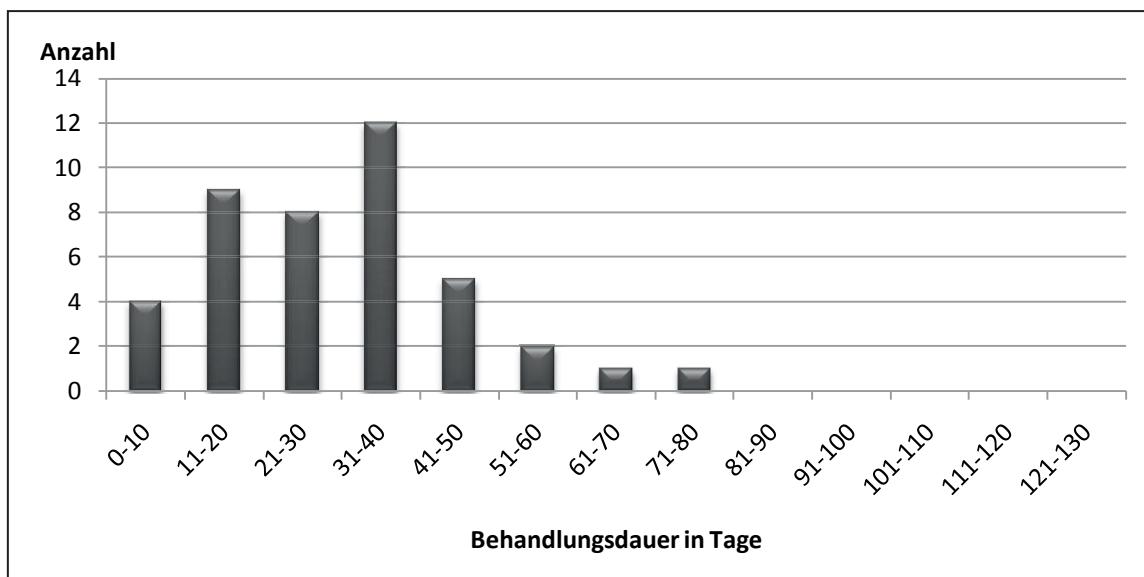


Abbildung 23: Behandlungsdauer Mainkofen

### 3.2.2.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Duloxetineinnahme

UAW traten bei insgesamt 79 (60,8 %) der Patienten auf. In Regensburg waren dies 56 (63,6 %) Patienten und in Mainkofen 23 (54,7 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren im Bereich des Magen-Darm-Traktes (Obstipation, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Erhöhung der Leberenzyme, Appetitlosigkeit), des Nervensystems (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Unruhe, Benommenheit, Tremor) und des Herz-Kreislauf-Systems (Herzrasen, Tachykardie, Schwindel, verändertes Blutbild, kalte Extremitäten, Hypotonie, Palpitation, vermehrtes Schwitzen, Ödeme) auszumachen. Hierbei waren 89 der UAW wahrscheinlich oder sicher, 122 der UAW möglicherweise auf Duloxetin zurückzuführen. In sechs Fällen konnte Duloxetin als Ursache ausgeschlossen werden.

*Tabelle 8: UAW gesamt*

Art (Mehrfachnennungen möglich)	An- zahl	%	Wahr- schein- lichkeit	Mitangeschuldigte Medikamente
<b>Magen-, Darmtrakt gesamt</b>	<b>79</b>	<b>60,8</b>		
Obstipation	14	10,8	1	Tofranil, Solvex, Cipralex, Zoloft, Insidon, Captohexal
Obstipation	3	2,3	2	-
Mundtrockenheit	4	3,1	1	Aponal, Ximovan, Insidon
Mundtrockenheit	6	4,6	2	Stangyl, Aponal, Nortriilen, Zoloft
Mundtrockenheit	3	2,3	2	-
Übelkeit	16	12,3	1	Tramal, Cipralex, Tavor, Quilonum, Stangyl, Eunerpan, Siofor
Übelkeit	3	2,3	3	-
Übelkeit	9	6,9	2	-
Erbrechen	2	1,5	1	Lyrica, Stangyl
Erbrechen	3	2,3	2	Quilonum, Cipralex
Erbrechen	5	3,8	2	-
Durchfall	2	1,5	1	Zyprexa, Tramal, Stangyl
Durchfall	2	1,5	2	Quilonum, Cipralex

Fortsetzung Tabelle 8:

<b>Art (Mehrfachnennungen möglich)</b>	<b>An- zahl</b>	<b>%</b>	<b>Wahr- schein- lichkeit</b>	<b>Mitangeschuldigte Medikamente</b>
Durchfall	2	1,5	2	-
Erhöhung Leberenzyme	1	0,7	1	-
Erhöhung Leberenzyme	2	1,5	3	-
Appetitlosigkeit	1	0,7	2	-
Appetitlosigkeit	1	0,7	2	Ergenyl chrono
<b>Störung der Sinneswahrnehmung gesamt</b>	<b>2</b>	<b>1,5</b>		
verschwommenes Sehen	1	0,7	1	Captohexal
verschwommenes Sehen	1	0,7	1	-
<b>Nervensystem gesamt</b>	<b>71</b>	<b>54,6</b>		
Kopfschmerzen	9	6,9	2	Saroten, Ximovan, Lamictal, Quilonum, Zoloft
Kopfschmerzen	1	0,7	2	-
Kopfschmerzen	3	2,3	3	-
Müdigkeit	8	6,2	1	Stangyl, Lyrica, Seroquel, Orfiril, Tavor
Müdigkeit	1	0,7	3	-
Müdigkeit	1	0,7	0	Seroquel
Müdigkeit	6	4,6	2	-
Schlafstörungen	3	2,3	1	Fluctin, Risperdal
Schlafstörungen	5	3,8	1	-
Unruhe	3	2,3	1	Saroten, Atosil
Unruhe	3	2,3	3	-
Unruhe	10	7,7	1	-
Benommenheit	2	1,5	3	-
Tremor	4	3,1	1	-
Tremor	1	0,7	0	Quilonum
Tremor	11	8,5	1	Saroten, Tofranil, Nortriilen, Quilonum

Fortsetzung Tabelle 8:

<b>Art (Mehrfachnennungen möglich)</b>	<b>An- zahl</b>	<b>%</b>	<b>Wahr- schein- lichkeit</b>	<b>Mitangeschuldigte Medikamente</b>
<b>Gewichtsveränderung gesamt</b>	<b>1</b>	<b>0,7</b>		
Gewichtszunahme	1	0,7	0	Remergil
<b>Herz-, Kreislaufsystem gesamt</b>	<b>57</b>	<b>43,7</b>		
Verändertes Blutbild	1	0,7	0	Leponex
kalte Extremitäten	5	3,8	1	-
Herzrasen	1	0,7	1	Stangyl
Herzrasen	2	1,5	1	-
Tachykardie	1	0,7	1	Seroquel
Hypertonie	1	0,7	2	-
Hypertonie	1	0,7	1	-
Hypotonie	7	5,4	1	Seroquel, Solvex
Palpitation	1	0,7	1	-
Schwindel	8	6,2	2	Risperdal, Stangyl, Atacand
Schwindel	4	3,1	2	-
Schwindel	14	10,8	1	Seroquel, Lyrica, Tramal, Elmendos, Metoprolol, Orfirlil, Catapresan
Schwindel	1	0,7	3	-
vermehrtes Schwitzen	3	2,3	1	Solvex, Cipralex, Insidon
vermehrtes Schwitzen	5	3,8	2	-
Ödeme	2	1,5	0	Remergil
<b>Urogenitaltrakt gesamt</b>	<b>4</b>	<b>3,1</b>		
Harnverhalt	2	1,5	2	Stangyl
Harnverhalt	1	0,7	2	-
Harnverhalt	1	0,7	3	-
<b>Haut insgesamt</b>	<b>3</b>	<b>2,3</b>		
Arzneimittelexanthem	1	0,7	1	-
Arzneimittelexanthem	1	0,7	1	Elmendos
Arzneimittelexanthem	1	0,7	3	-

*Fortsetzung Tabelle 8:*

<b>Art (Mehrfachnennungen möglich)</b>	<b>An- zahl</b>	<b>%</b>	<b>Wahr- schein- lichkeit</b>	<b>Mitangeschuldigte Medikamente</b>
<b>Sonstiges</b>	<b>2</b>	<b>1,5</b>		
Potenzprobleme	1	0,7	1	Risperdal
Stottern	1	0,7	2	Zyprexa

In Regensburg konnten die meisten UAW fast gleich oft dem Magen-Darm-Trakt und dem Nervensystem zugeordnet werden, gefolgt von dem Bereich des Herz-Kreislaufsystems.

*Tabelle 9: UAW Regensburg*

<b>Art (Mehrfachnennungen möglich)</b>	<b>An- zahl</b>	<b>%</b>	<b>Wahr- schein- lichkeit</b>	<b>Mitangeschuldigte Medikamente</b>
<b>Magen-,Darmtrakt gesamt</b>	<b>66</b>	<b>74,9</b>		
Obstipation	13	14,8	1	Tofranil, Solvex, Cipralex, Zoloft, Insidon
Obstipation	3	3,4	2	-
Mundtrockenheit	6	6,8	1	Stangyl, Aponal, Nortrilen, Zoloft
Mundtrockenheit	1	1,1	2	-
Übelkeit	13	14,8	2	Tramal, Cipralex, Tavor, Quilonum
Übelkeit	3	3,4	3	-
Übelkeit	8	9,1	2	-
Erbrechen	1	1,1	1	Lyrica
Erbrechen	3	3,4	2	Quilonum, Cipralex
Erbrechen	5	5,7	2	-
Durchfall	1	1,1	1	Zyprexa, Tramal
Durchfall	2	2,3	2	Quilonum, Cipralex
Durchfall	2	2,3	2	-
Erhöhung Leberenzyme	1	1,1	1	-

Fortsetzung Tabelle 9:

<b>Art (Mehrfachnennungen möglich)</b>	<b>An- zahl</b>	<b>%</b>	<b>Wahr- schein- lichkeit</b>	<b>Mitangeschuldigte Medikamente</b>
Erhöhung Leberenzyme	2	2,3	3	-
Appetitlosigkeit	1	1,1	2	-
Appetitlosigkeit	1	1,1	2	Ergenyl chrono
<b>Störung der Sinneswahrnehmung gesamt</b>				
verschwommenes Sehen				
verschwommenes Sehen				
<b>Nervensystem gesamt</b>	<b>64</b>	<b>72,7</b>		
Kopfschmerzen	9	10,2	2	Saroten, Ximovan, Lamictal, Quilonum, Zoloft
Kopfschmerzen	1	1,1	2	-
Kopfschmerzen	3	3,4	3	-
Müdigkeit	6	6,9	1	Stangyl, Lyrica,Seroquel
Müdigkeit	1	1,1	3	-
Müdigkeit	6	6,9	2	-
Schlafstörungen	3	3,4	1	Fluctin, Risperdal
Schlafstörungen	3	3,4	1	-
Unruhe	3	3,4	1	Saroten, Atosil
Unruhe	3	3,4	3	-
Unruhe	8	9,1	1	-
Benommenheit	2	2,3	3	-
Tremor	4	4,5	1	-
Tremor	1	1,1	4	Quilonum
Tremor	11	12,5	1	Saroten, Tofranil, Nortriilen, Quilonum
<b>Gewichtsveränderung gesamt</b>	<b>1</b>	<b>0,7</b>		
Gewichtszunahme	1	0,7	0	Remergil

Fortsetzung Tabelle 9:

<b>Art (Mehrfachnennungen möglich)</b>	<b>An- zahl</b>	<b>%</b>	<b>Wahr- schein- lichkeit</b>	<b>Mitangeschuldigte Medikamente</b>
<b>Herz-, Kreislaufsystem gesamt</b>	<b>47</b>	<b>53,2</b>		
Verändertes Blutbild	1	1,1	4	Leponex
kalte Extremitäten	5	5,7	1	-
Herzrasen	1	1,1	1	-
Tachykardie	1	1,1	1	Seroquel
Hypertonie	1	1,1	2	-
Hypotonie	1	1,1	1	-
Hypotonie	7	8	1	Seroquel, Solvex
Palpitation	1	1,1	1	-
Schwindel	8	9,1	2	Risperdal, Stangyl, Atacand
Schwindel	3	3,4	2	-
Schwindel	9	10,2	1	Seroquel, Lyrica, Tramal, Elmendos, Metoprolol
Schwindel	1	1,1	3	-
vermehrtes Schwitzen	2	2,3	1	Solvex, Cipralex
vermehrtes Schwitzen	5	5,7	2	-
Ödeme	1	1,1	4	Remergil
<b>Urogenitaltrakt gesamt</b>	<b>3</b>	<b>3,4</b>		
Harnverhalt	2	2,3	2	Stangyl
Harnverhalt	1	1,1	2	-
<b>Haut insgesamt</b>	<b>3</b>	<b>3,4</b>		
Arzneimittelexanthem	1	1,1	1	-
Arzneimittelexanthem	1	1,1	1	Elmendos
Arzneimittelexanthem	1	1,1	3	-
<b>Sonstiges</b>	<b>1</b>	<b>1,1</b>		
Potenzprobleme	1	1,1	1	Risperdal

In Mainkofen waren die häufigsten UAW im Bereich des Magen-Darm-Traktes auszumachen, gefolgt von UAW des Herz-Kreislauf-Systems und des Nervensystems. Zusätzlich konnten Störungen der Sinneswahrnehmung und Gewichtsveränderungen festgestellt werden. UAW im Bereich der Haut waren jedoch nicht dokumentiert.

*Tabelle 10: UAW Mainkofen*

Art (Mehrfachnennungen möglich)	An- zahl	%	Wahr- schein- lichkeit	Mitangeschuldigte Medikamente
<b>Magen-,Darmtrakt gesamt</b>	<b>13</b>	<b>31</b>		
Obstipation	1	2,4	1	Captohexal
Mundtrockenheit	4	9,5	1	Aponal, Ximovan, Insidon
Mundtrockenheit	2	4,8	2	-
Übelkeit	1	2,4	2	-
Übelkeit	3	7,1	1	Stangyl, Eunerpan, Siofor
Erbrechen	1	2,4	1	Stangyl
Durchfall	1	2,4	1	Stangyl
<b>Störung der Sinneswahrneh- mung gesamt</b>	<b>2</b>	<b>4,8</b>		
verschwommenes Sehen	1	2,4	1	Captohexal
verschwommenes Sehen	1	2,4	1	-
<b>Nervensystem gesamt</b>	<b>7</b>	<b>16,7</b>		
Müdigkeit	2	4,8	1	Orfiril, Tavor
Müdigkeit	1	2,4	0	Seroquel
Schlafstörungen	2	2,4	1	-
Unruhe	1	2,4	1	-
Gerreiztheit	1	2,4	3	-
<b>Gewichtsveränderung gesamt</b>	<b>1</b>	<b>2,4</b>		
Gewichtszunahme	1	2,4	0	Remergil

Fortsetzung Tabelle 10:

<b>Art (Mehrfachnennungen möglich)</b>	<b>An- zahl</b>	<b>%</b>	<b>Wahr- schein- lichkeit</b>	<b>Mitangeschuldigte Medikamente</b>
<b>Herz-, Kreislaufsystem gesamt</b>	<b>10</b>	<b>23,8</b>		
Herzrasen	1	2,4	1	-
Herzrasen	1	2,4	1	Stangyl
Schwindel	5	11,9	1	Orfiril, Catapresan, Risperdal, Lyrica
Schwindel	1	2,4	2	-
Ödeme	1	2,4	0	Remergil
vermehrtes Schwitzen	1	2,4	1	Insidon
<b>Urogenitaltrakt gesamt</b>	<b>1</b>	<b>2,4</b>		
Harnverhalt	1	2,4	3	-
<b>Sonstiges</b>	<b>1</b>	<b>2,4</b>		
Stottern	1	2,4	2	Zyprexa

### 3.2.2.4. Suizide/Suizidversuche oder Todesfälle unter Duloxetintherapie

Nach Entlassung aus der stationären Therapie in Regensburg suizidierte sich ein Patient, der mit Duloxetin behandelt wurde, durch Tablettenintoxikation. Es ist jedoch nicht mit Sicherheit belegt, ob hierbei u.a. Duloxetin verwendet wurde. Derselbe Patient unternahm ein halbes Jahr zuvor einen Suizidversuch. Es konnte ebenfalls nicht mit Sicherheit belegt werden, ob u.a. Duloxetin hierbei als Suizidmittel verwendet wurde.

### 3.2.2.5. Wechselwirkung von Duloxetin mit anderen Medikamenten

Es können Wechselwirkungen von Duloxetin mit anderen Medikamenten, deren Wirkstoffe den Serotoninabbau hemmen bzw. deren Wirkstoffe selbst serotonerg wirken, auftreten. Weiter können Inhibitoren bzw. Induktoren des Isoenzymes CYP1A2 und CYP2D6-Substrate Wechselwirkungen hervorrufen, da diese Enzyme wesentlich an der Verstoffwechselung von Duloxetin beteiligt sind.

In Regensburg wurden bei neun Patienten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten dokumentiert bzw. es zeigte sich der Verdacht. Einmal kam es zur Abbauhemmung von Nortryptilin durch zusätzliche Einnahme und dadurch Verstoffwechselung von Amitriptylin und Duloxetin. Weiter war ein zu hoher Doxepinspiegel dokumentiert, der sich womöglich auf Duloxetin zurückführen ließ, wodurch Doxepin

vermindert über CYP2D6 abgebaut wurde. Bei einem weiteren Patienten wurde der Verdacht auf eine Wechselwirkung von Duloxetin und Nortriptylin, das ebenfalls über CYP2D6 verstoffwechselt wird, dokumentiert, weil eine zu hohe Plasmakonzentration von Nortriptylin gemessen wurde. Ein weiterer Patient wies einen zu hohen Olanzapinspiegel auf, der vermutlich durch inhibierten Abbau über CYP2D6 und CYP1D2 durch Escitalopram, Propanolol und Duloxetin zustande kam. Weiter kam es durch einen zu hohen Mirtazapinspiegel zum Verdacht einer Arzneimittelinteraktion durch CYP2D6 Hemmung durch Duloxetin und Olanzapin. Es zeigte sich weiter auch ein erhöhter Duloxetinplasmaspiegel durch Bisoprololeinnahme und Chinineinnahme, alle drei werden über CYP2D6 und CYP1D2 verstoffwechselt. Bei einem Patienten fiel der Verdacht auf eine durch Cabaseril induzierte CYP2D6-Hemmung und dadurch Duloxetinspiegelerhöhung. Des Weiteren fand sich ein zu hoher Duloxetinspiegel, wobei eine Interaktion mit Olanzapin und dadurch Substrathemmung CYP1A2 und Enzymhemmung CYP2D6 nahe lag bzw. der Verdacht auf einen „poor metabolizer“ fiel. Schließlich vermutete man bei einem anderen Patienten eine durch Quetiapin und Mirtazapin verursachte Enzymhemmung und dadurch einen zu hohen Duloxetinspiegel bzw. es lag der Verdacht nahe, dass es sich um einen „poor metabolizer“ handelte. Bei keinem der Patienten, bei dem Wechselwirkungen auftraten, wurde Duloxetin aufgrund dessen abgesetzt. Bei drei Patienten wurde es bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit fortgesetzt, bei weiteren vier Patienten auch, aber mit Zusatzmedikation. Bei einem Patienten wurde es aus Mangel an Wirksamkeit abgesetzt und bei einem weiteren aufgrund des Auftretens von UAW. Ob dies wegen der Wechselwirkung geschah, konnte nicht herausgefunden werden.

### 3.2.3. Erwünschte Wirkung von Duloxetin

#### 3.2.3.1. Gesamtbetrachtung

Von den 130 Patienten, die mit Duloxetin therapiert wurden, führten 68 (52,3 %) die Behandlung wegen Wirksamkeit bis zur Entlassung fort. Bei zehn (7,7 %) Patienten wurde die Behandlung mit Duloxetin bis zur Entlassung fortgeführt, die Wirksamkeit war jedoch fraglich. 31 (23,8 %) Patienten führten die Behandlung mit Duloxetin bis zur Entlassung fort, erhielten jedoch eine Zusatzmedikation derselben Indikation.

Bei 21 (16,2 %) Patienten wurde Duloxetin vorzeitig abgesetzt, bei jeweils acht (6,2 %) Patienten wegen Auftreten von UAW bzw. aufgrund mangelnder Wirksamkeit, bei den übrigen fünf (3,8 %) Patienten wurde Duloxetin aus sonstigen, bei den entsprechenden Patienten nicht eruierbaren Gründen vorzeitig abgesetzt.

In den einzelnen Versorgungskrankenhäusern ergaben sich folgende unterschiedliche Ergebnisse: In Regensburg wurde die Behandlung mit Duloxetin bei etwas

weniger als der Hälfte der Patienten (42 % der 88 in Regensburg behandelten Patienten) bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit fortgeführt, bei gut einem Viertel der Patienten (27,3 %) wurde Duloxetin ebenfalls bis zur Entlassung fortgeführt, sie erhielten jedoch eine Zusatzmedikation derselben Indikation. Jeweils knapp ein Zehntel (9,1 %) setzten Duloxetin aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder wegen Auftreten von UAW (8 %) ab. Bei den restlichen Patienten wurde Duloxetin aus sonstigen, in den entsprechenden Akten nicht belegten Gründen abgesetzt.

Im Bezirkskrankenhaus Mainkofen ergab sich ein etwas anderes Bild. Knapp drei Viertel (73,8 % der 42 in Mainkofen behandelten Patienten) setzten die Duloxetin-einnahme bis zur Entlassung aufgrund der Wirksamkeit fort.

16,7 % setzten die Duloxetintherapie bis zur Entlassung fort, erhielten jedoch eine Zusatzmedikation derselben Indikation. Lediglich bei einem Patienten (2,4 %) wurde Duloxetin wegen des Auftretens von UAW abgesetzt. Bei den restlichen drei Patienten (7,1 %) wurde Duloxetin bis zur Entlassung eingenommen, die Wirksamkeit war jedoch fraglich.

*Tabelle 11: Effizienz*

Effizienz	Gesamt		Regensburg		Mainkofen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
fortgeführt bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit	68	<b>52,3</b>	37	<b>42</b>	31	<b>73,8</b>
fortgeführt bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich	10	<b>7,7</b>	7	<b>8</b>	3	<b>7,1</b>
weitergeführt, aber mit Zusatzmedikation derselben Indikation	31	<b>23,8</b>	24	<b>27,3</b>	7	<b>16,7</b>
Abgesetzt wegen UAW	8	<b>6,2</b>	7	<b>8</b>	1	<b>2,4</b>
Abgesetzt wegen mangelnder Wirksamkeit	8	<b>6,2</b>	8	<b>9,1</b>	0	-
Abgesetzt aus anderen Gründen	5	<b>3,8</b>	5	<b>5,7</b>	0	-

Zur besseren Beurteilung der Effizienz der Behandlung wurde der GAF-Wert, bzw. dessen Änderung herangezogen. Ausgewertet wurde der GAF-Wert bei allen Patienten, die Duloxetin bis zu ihrer Entlassung einnahmen, sei es aufgrund von Wirk-

samkeit, fraglicher Wirksamkeit oder Zusatzmedikation derselben Indikation. Dies waren insgesamt 109 Patienten. Davon machte der Behandler bei 40 der Patienten keine Angaben über GAF-Werte, bzw. deren Differenz.

Bei den restlichen 69 Patienten besserte sich der GAF-Wert bei 68 Patienten um 0-70 Punkte, lediglich bei einem Patienten verschlechterte sich der GAF-Wert um 5 Punkte. Die durchschnittliche Verbesserung lag bei 22,0 Punkten.

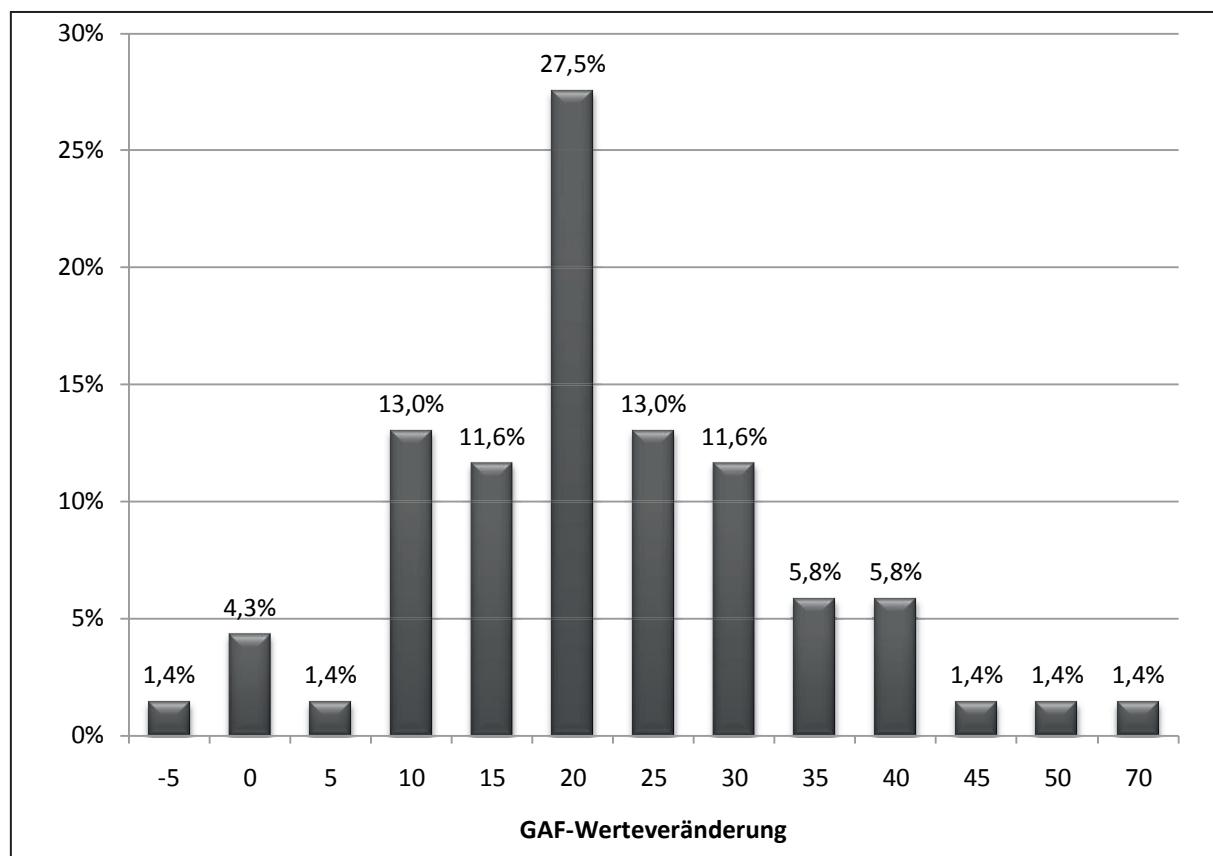


Abbildung 24: GAF-Werteveränderung

### 3.2.3.2. Wirksamkeit von Duloxetin als Mittel erster Wahl

*Tabelle 12: Wirksamkeit von Duloxetin als Mittel erster Wahl*

Wirksamkeit	Gesamt		Regensburg		Mainkofen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
fortgeführt bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit	12	<b>60</b>	5	<b>25</b>	7	<b>35</b>
fortgeführt bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich	3	<b>15</b>	3	<b>15</b>	0	-
weitergeführt, aber mit Zusatzmedikation derselben Indikation	1	<b>5</b>	1	<b>5</b>	0	-
Abgesetzt wegen UAW	1	<b>5</b>	1	<b>5</b>	0	-
Abgesetzt wegen mangelnder Wirksamkeit	1	<b>5</b>	1	<b>5</b>	0	-
Abgesetzt aus anderen Gründen	2	<b>10</b>	2	<b>10</b>	0	-

Bei insgesamt 20 Patienten wurde Duloxetin als Mittel erster Wahl eingesetzt:

Zwölf (60 % der Patienten, die mit Duloxetin als Mittel erster Wahl behandelt wurden) Patienten nahmen Duloxetin wegen Wirksamkeit bis zum Ende der Entlassung ein. Drei (15 %) Patienten nahmen Duloxetin bis zu ihrer Entlassung ein, die Wirksamkeit war jedoch fraglich. Jeweils ein (5 %) Patient setzte die Duloxetineinnahme mit einer Zusatzmedikation derselben Indikation bis zur Entlassung fort, bzw. setzte Duloxetin wegen mangelnder Wirksamkeit oder wegen Auftreten von UAW ab. Bei zwei (10 %) Patienten geschah dies aus sonstigen, in den entsprechenden Akten nicht dokumentierten Gründen.

In Regensburg wurde Duloxetin bei 13 Patienten als Mittel erster Wahl eingesetzt. Fünf (25 %) Patienten setzten die Einnahme bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit fort, bei drei war die Wirksamkeit fraglich. Jeweils ein Patient führte die Duloxetineinnahme jedoch in Kombination mit einer Zusatzmedikation der gleichen Indikation fort, bzw. setzte Duloxetin aus Mangel an Wirksamkeit oder wegen Auftreten von UAW ab. Bei einem Patienten wurde Duloxetin aus sonstigen Gründen abgesetzt.

In Mainkofen stellte sich die Situation anders dar:

Es wurde bei sieben (35 %) Patienten Duloxetin als Mittel erster Wahl zur Behandlung ihrer Erkrankung eingesetzt und alle Patienten setzten die Duloxetineinnahme bis zu ihrer Entlassung wegen Wirksamkeit fort.

### 3.2.3.3. Wirksamkeit von Duloxetin als Mittel zweiter, dritter oder x-ter Wahl

97 Patienten erhielten Duloxetin aufgrund eines Nichtansprechens anderer Antidepressiva. In Regensburg waren dies 71 Patienten und in Mainkofen 26. Von diesen 97 Patienten setzten 47 Duloxetin bis zu ihrer Entlassung wegen Wirksamkeit fort. (In Regensburg 30 und in Mainkofen 17 Patienten). Sieben Patienten nahmen Duloxetin bis zu ihrer Entlassung ein, die Wirksamkeit war jedoch fraglich (vier in Regensburg und drei in Mainkofen). 27 Patienten erhielten neben Duloxetin eine Zusatzmedikation derselben Indikation (22 Patienten in Regensburg und fünf in Mainkofen). Sieben Patienten (die alle in Regensburg behandelt wurden) bzw. sechs (fünf in Regensburg und ein Patient in Mainkofen) Patienten setzten Duloxetin aufgrund mangelnder Wirksamkeit bzw. wegen des Auftretens von UAW ab. Drei Patienten (alle aus Regensburg) beendeten die Duloxetineinnahme aus sonstigen Gründen.

Die Therapie mit Duloxetin gestaltete sich in Mainkofen wirksamer, knapp zwei Drittel nahmen es aufgrund von Wirksamkeit bis zu ihrer Entlassung ein, nur bei 3,8% wurde Duloxetin abgesetzt und dies nicht wegen Nichtansprechens, sondern wegen des Auftretens von UAW. In Regensburg war die Therapie bei 42,3 % wirksam, knapp 10 % setzten Duloxetin wegen mangelnder Wirksamkeit ab.

Unterteilt man die Anzahl der Patienten weiter nach Art der Vormedikation, ergeben sich drei Gruppen:

In Gruppe eins erhielten 44 (45,4 %) Patienten (32 in Regensburg und zwölf in Mainkofen) eine andere antidepressive Medikation vor der stationären Aufnahme, in Gruppe zwei erhielten elf (11,3 %) Patienten (zehn in Regensburg und einer in Mainkofen) ein bzw. mehrere antidepressive Mittel vor der Duloxetingabe und in Gruppe drei wurden 42 (43,3 %) Patienten (29 in Regensburg und 13 in Mainkofen) sowohl vor der stationären Aufnahme als auch vor der Duloxetineinnahme mit einem bzw. mehreren antidepressiven Mitteln behandelt. Die Effizienz von Duloxetin in den jeweiligen Gruppen ist anhand folgender Tabellen dargestellt:

*Tabelle 13: Wirksamkeit bei Vormedikation nur vor dem stationären Aufenthalt*

Wirksamkeit	Gesamt		Regensburg		Mainkofen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
fortgeführt bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit	21	<b>47,8</b>	13	<b>40,6</b>	8	<b>66,7</b>
fortgeführt bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich	4	<b>9,1</b>	2	<b>6,3</b>	2	<b>16,7</b>
weitergeführt, aber mit Zusatzmedikation derselben Indikation	12	<b>27,3</b>	10	<b>31,3</b>	2	<b>16,7</b>
Abgesetzt wegen UAW	3	<b>6,8</b>	3	<b>9,4</b>	0	-
Abgesetzt wegen mangelnder Wirksamkeit	3	<b>6,8</b>	3	<b>9,4</b>	0	-
Abgesetzt aus anderen Gründen	0	-	0	-	0	-

*Tabelle 14: Wirksamkeit bei Vormedikation vor Duloxetingabe*

Wirksamkeit	Gesamt		Regensburg		Mainkofen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
fortgeführt bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit	6	<b>54,5</b>	5	<b>50</b>	1	<b>100</b>
fortgeführt bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich	0	-	0	-	0	-
weitergeführt, aber mit Zusatzmedikation derselben Indikation	3	<b>27,3</b>	3	<b>30</b>	0	-
Abgesetzt wegen UAW	0	-	0	-	0	-
Abgesetzt wegen mangelnder Wirksamkeit	1	<b>9,1</b>	1	<b>10</b>	0	-
Abgesetzt aus anderen Gründen	1	<b>9,1</b>	1	<b>10</b>	0	-

*Tabelle 15: Wirksamkeit bei Vormedikation vor stationärer Aufnahme und Duloxetingabe*

Wirksamkeit	Gesamt		Regensburg		Mainkofen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
fortgeführt bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit	22	<b>52,4</b>	13	<b>44,8</b>	9	<b>69,2</b>
fortgeführt bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich	2	<b>4,8</b>	1	<b>3,4</b>	1	<b>7,7</b>
weitergeführt, aber mit Zusatzmedikation derselben Indikation	11	<b>26,2</b>	9	<b>31</b>	2	<b>15,4</b>
Abgesetzt wegen UAW	2	<b>4,8</b>	1	<b>3,4</b>	1	<b>7,7</b>
Abgesetzt wegen mangelnder Wirksamkeit	3	<b>7,1</b>	3	<b>10,3</b>	0	-
Abgesetzt aus anderen Gründen	2	<b>4,8</b>	2	<b>6,9</b>	0	-

### 3.2.3.4. Wirksamkeit von Duloxetin bei Unverträglichkeit anderer Antidepressiva

Duloxetin wurde bei insgesamt 13 Patienten, davon vier in Regensburg und neun in Mainkofen, nach UAW der Vormedikation gegeben. Bei fast zwei Dritteln erwies sich Duloxetin als wirksam, 30,8 % nahmen Duloxetin mit Zusatzmedikation derselben Indikation ein und 7,7 % setzten es wegen des Auftretens von UAW ab.

*Tabelle 16: Wirksamkeit bei UAW gegenüber der Vormedikation*

Wirksamkeit	Gesamt		Regensburg		Mainkofen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
fortgeführt bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit	8	<b>61,5</b>	2	<b>50</b>	6	<b>66,6</b>
fortgeführt bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich	0	-	0	-	0	-
weitergeführt, aber mit Zusatzmedikation derselben Indikation	4	<b>30,8</b>	1	<b>25</b>	3	<b>33,3</b>
Abgesetzt wegen UAW	1	<b>7,7</b>	1	<b>25</b>	0	-
Abgesetzt wegen mangelnder Wirksamkeit	0	-	0	-	0	-
Abgesetzt aus anderen Gründen	0	-	0	-	0	-

### 3.2.3.5. Erwünschte Wirkung im Alter

34 (26,2 %) der behandelten Patienten waren während des Behandlungszeitraumes 65 Jahre oder älter, davon entfielen 13 (14,8 %) Patienten auf Regensburg und 21 (50 %) auf Mainkofen.

Die Wirksamkeit im Alter stellt sich wie folgt dar:

*Tabelle 17: Wirksamkeit im Alter*

Wirksamkeit	Gesamt		Regensburg		Mainkofen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
fortgeführt bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit	22	<b>64,7</b>	5	<b>38,5</b>	17	<b>81</b>
fortgeführt bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich	3	<b>8,8</b>	1	<b>7,7</b>	2	<b>9,5</b>
weitergeführt, aber mit Zusatzmedikation derselben Indikation	6	<b>17,6</b>	4	<b>30,8</b>	2	<b>9,5</b>
Abgesetzt wegen UAW	1	<b>2,9</b>	1	<b>7,7</b>	0	-
Abgesetzt wegen mangelnder Wirksamkeit	1	<b>2,9</b>	1	<b>7,7</b>	0	-
Abgesetzt aus anderen Gründen	1	<b>2,9</b>	1	<b>7,7</b>	0	-

Die Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe lag mit 64,7 % über der des gesamten Patientenkollektivs mit 52,3 %. Duloxetin wurde hier auch wegen des Auftretens von UAW oder mangels Wirksamkeit (jeweils 2,9 %) seltener abgesetzt als beim gesamten Patientengut (jeweils 6,2 %). Duloxetin stellte sich somit im älteren Patientenkollektiv als wirksam und verträglich dar.

### 3.2.3.6. Dosisabhängigkeit der Wirkung von Duloxetin

Die Tagesdosierung von Duloxetin lag bei durchschnittlich 79,3 mg/d. Hierbei dosierte man in Regensburg mit 85,1 mg/d höher als in Mainkofen mit 67,3 mg/d.

Legt man die Dosierungstabelle dieser Anwendungsbeobachtung zugrunde, kann man die Patienten anhand der verabreichten Duloxetinmenge wie folgt unterteilen: 38 (29,2 %) Patienten erhielten bis zu 60 mg/d Duloxetin, 48 Patienten bis zu 90 mg/d Duloxetin, 44 (33,8 %) Patienten erhielten bis zu 120 mg/d Duloxetin.

Auf Regensburg bzw. Mainkofen entfielen 20 (22,7 %) bzw. 18 (42,9 %) mit bis zu 60 mg/d Duloxetin, 29 (33 %) bzw. 19 (45,2 %) mit bis zu 90 mg/d Duloxetin und 39 (44,3 %) bzw. 5 (11,9 %) mit bis zu 120 mg/d Duloxetin.

*Tabelle 18: Wirksamkeit in Abhängigkeit der Duloxetindosis*

Effizienz	Dosis bis 60 mg		Dosis bis 90 mg		Dosis bis 120 mg	
fortgeführt bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit						
	Gesamt	20 (52,6%)	Gesamt	27 (56,3%)	Gesamt	21 (47,7%)
	Regensburg	7 (35%)	Regensburg	12 (41,4%)	Regensburg	18 (46,2%)
	Mainkofen	13 (72,2%)	Mainkofen	15 (78,9%)	Mainkofen	3 (60%)
fortgeführt bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich						
	Gesamt	4 (10,5%)	Gesamt	3 (6,3%)	Gesamt	3 (6,8%)
	Regensburg	3 (15%)	Regensburg	2 (6,9%)	Regensburg	2 (5,1%)
	Mainkofen	1 (5,6%)	Mainkofen	1 (5,3%)	Mainkofen	1 (20%)
Weitergeführt, aber mit Zusatzmedikation derselben Indikation						
	Gesamt	7 (18,4%)	Gesamt	8 (16,7%)	Gesamt	16 (36,4%)
	Regensburg	3 (15%)	Regensburg	6 (20,7%)	Regensburg	15 (38,5%)
	Mainkofen	4 (22,2%)	Mainkofen	2 (10,5%)	Mainkofen	1 (20%)
Abgesetzt wegen UAW						
	Gesamt	2 (5,3%)	Gesamt	4 (8,3%)	Gesamt	2 (4,5%)
	Regensburg	2 (10%)	Regensburg	3 (10,3%)	Regensburg	2 (5,1%)

*Fortsetzung Tabelle 18:*

Effizienz	Dosis bis 60 mg		Dosis bis 90 mg		Dosis bis 120 mg	
	Mainkofen	0 -	Mainkofen	1 <b>(5,3%)</b>	Mainkofen	0 -
Abgesetzt wegen mangelnder Wirksamkeit						
	Gesamt	2 <b>(5,3%)</b>	Gesamt	4 <b>(8,3%)</b>	Gesamt	2 <b>(4,5%)</b>
	Regensburg	2 <b>(10%)</b>	Regensburg	4 <b>(13,8%)</b>	Regensburg	2 <b>(5,1%)</b>
	Mainkofen	0 -	Mainkofen	0 -	Mainkofen	0 -
Abgesetzt aus anderen Gründen						
	Gesamt	3 <b>(7,9%)</b>	Gesamt	2 <b>(4,2%)</b>	Gesamt	0 -
	Regensburg	3 <b>(15%)</b>	Regensburg	2 <b>(6,9%)</b>	Regensburg	0 -
	Mainkofen	0 -	Mainkofen	0 -	Mainkofen	0 -

Wie aus der Tabelle hervor geht, ist eine höhere Dosierung nicht unbedingt mit erhöhter Wirksamkeit verbunden. Bei einer niedrigen bis mittleren Dosierung von 60 bzw. 90 mg/d ergibt sich die annähernd gleiche Wirksamkeit (52,6 % bzw. 56,3 %), wohingegen bei einer Dosierung von 120 mg/d die Wirksamkeit (47,7 %) nicht zu- sondern etwas abnimmt.

Dies bestätigt sich vor allem bei dem Patientenkollektiv in Mainkofen, wo die größte Wirksamkeit bei einer Dosierung von 90 mg/d eintrat. Hierbei wurde Duloxetin kein einziges Mal aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgesetzt. Die gleiche Tendenz ergab sich bei einer Dosierung von 60 mg/d, nur war hier die Wirksamkeitsquote mit (72,2 %) etwas niedriger. In Regensburg hingegen wurde tendenziell höher (120 mg/d) dosiert was hier auch mit der größten Wirksamkeit (46,6 %) einher ging, sie lag dennoch unter der Erfolgsquote von Mainkofen (60 %).

### 3.2.3.7. Erwünschte Wirkung in Abhängigkeit von der Diagnose

Wirksam war Duloxetin bei Patienten mit einer depressiven Störung bei gut der Hälfte (51 % des gesamten Patientenguts mit depressiver Störung). Bei einem nur geringen Prozentsatz (6,6 % des gesamten Patientenguts mit depressiver Störung) wurde es wegen mangelnder Wirkung abgesetzt. Die einzelnen Versorgungskrankenhäuser unterschieden sich hier stark. In Mainkofen wurde Duloxetin bei fast drei Viertel der Patienten (70,3 % des Mainkofener Patientenguts) mit einer depressiven Episode wegen Wirksamkeit bis zur Entlassung eingenommen. Kein einziges Mal wurde hier Duloxetin wegen Mangel an Wirksamkeit abgesetzt. In Regensburg hingegen war Duloxetin bei den Patienten mit depressiver Störung nur bei 40,6 % wirksam und bei 10,1 % wurde es aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgesetzt.

Im Einsatz gegen sonstige Erkrankungen, die mit depressiven Symptomen einhergingen, zeigte sich Duloxetin mit 58,3 % (des gesamten Patientenguts) etwas wirksamer als bei dem vorher genannten Patientengut. Wegen mangelnder Wirksamkeit wurde es nur bei einem einzigen Patienten.

In Mainkofen war Duloxetin bei allen Patienten mit sonstiger Erkrankung mit depressiven Symptomen wirksam. In Regensburg hingegen nur bei 47,7 %. 15,8 % setzten es wegen Auftreten von UAW ab. Ein Patient (5,3 %) aufgrund mangelnder Wirksamkeit.

*Tabelle 19: Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Diagnose*

	Gesamt		Regensburg		Mainkofen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Wirksamkeit bei depressiver Störung	106	<b>100</b>	69	<b>100</b>	37	<b>100</b>
Wirksamkeit bei sonstiger Störung	24	<b>100</b>	19	<b>100</b>	5	<b>100</b>
fortgeführt bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit	54	<b>51</b>	28	<b>40,6</b>	26	<b>70,3</b>
	14	<b>58,3</b>	9	<b>47,4</b>	5	<b>100</b>
fortgeführt bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich	8	<b>7,5</b>	5	<b>7,2</b>	3	<b>8,1</b>
	2	<b>8,3</b>	2	<b>10,5</b>	0	-
weitergeführt, aber mit Zusatzmedikation derselben Indikation	30	<b>28,3</b>	23	<b>33,3</b>	7	<b>18,9</b>
	1	<b>4,2</b>	1	<b>5,3</b>	0	-
Abgesetzt wegen UAW	5	<b>4,7</b>	4	<b>5,8</b>	1	<b>2,7</b>
	3	<b>12,5</b>	3	<b>15,8</b>	0	-

Fortsetzung Tabelle 19:

	Gesamt		Regensburg		Mainkofen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Abgesetzt wegen mangelnder Wirksamkeit	7	<b>6,6</b>	7	<b>10,1</b>	0	-
	1	<b>4,2</b>	1	<b>5,3</b>	0	-
Abgesetzt aus anderen Gründen	2	<b>1,9</b>	2	<b>2,9</b>	0	-
	3	<b>12,5</b>	3	<b>15,8</b>	0	-

### 3.2.3.8. Erwünschte Wirkung bei Patienten mit körperlichen Schmerzen im Rahmen der depressiven Erkrankung und bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie

Wie schon zuvor erwähnt (1.5., 1.6.) wirkt Duloxetin auch gegen körperliche und schmerzliche Beschwerden im Rahmen einer depressiven Episode. Laut Hersteller ist eine weitere Indikation die Anwendung bei Patienten, die aufgrund einer Diabeteserkrankung an diabetischer Polyneuropathie leiden.

Im untersuchten Patientengut gab es zwei Patienten (aus Mainkofen), die laut Aktenangaben während der Behandlung ihrer depressiven Episode an diabetischer Polyneuropathie litten. Duloxetin erwies sich hier als wirksam gegen diese diabetische Polyneuropathie.

Bei insgesamt vier Patienten (jeweils zwei aus Regensburg bzw. Mainkofen), die im Rahmen ihrer depressiven Erkrankung körperliche Beschwerden (z.B. in Form von Schulter- oder Rückenschmerzen) zeigten, erwies sich Duloxetin als wirksam gegen diese Schmerzen. Eine dementsprechende Bewertung der Schmerzen bzw. deren Besserung anhand der VAS konnte in den entsprechenden Akten nicht gefunden werden.

### 3.2.4. Zusatzmedikation während der Duloxetinbehandlung

Nur vier (3,1 % des gesamten Patientenguts) Patienten, die alle in Regensburg behandelt wurden, erhielten Duloxetin im Rahmen einer Monotherapie. 126 Patienten (96,9 % des gesamten Patientenguts) erhielten Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation (zusätzliche Antidepressiva, Neuroleptika, Anxiolytika, Sedativa, Antiepileptika, Antiparkinsonmittel, Lithium, Stimulanzien). Auf Regensburg bzw. Mainkofen entfielen hier 84 bzw. 42 Patienten (95,5 % bzw. 100 %).

Die Patienten wurden mit bis zu fünf zusätzlichen Psychopharmaka behandelt. Die Verteilung ergibt sich wie folgt:

*Tabelle 20: Zusatzmedikation während Duloxetinbehandlung*

Zusatzmedikamente	Gesamt		Regensburg		Mainkofen	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Monotherapie	4	<b>3,1</b>	4	<b>4,5</b>	0	-
1 Medikament zusätzlich	25	<b>19,2</b>	16	<b>18,2</b>	9	<b>21,4</b>
2 Medikamente zusätzlich	41	<b>31,5</b>	24	<b>27,3</b>	17	<b>40,5</b>
3 Medikamente zusätzlich	36	<b>27,7</b>	25	<b>28,4</b>	11	<b>26,2</b>
4 Medikamente zusätzlich	20	<b>15,4</b>	16	<b>18,2</b>	4	<b>9,5</b>
5 Medikamente zusätzlich	4	<b>3,1</b>	3	<b>3,4</b>	1	<b>2,4</b>

85 Patienten (65,4% der gesamten 130 Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) erhielten zusätzlich andere Antidepressiva,

14 Patienten (10,8 % der gesamten 130 Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) ein Lithiumpräparat,

91 Patienten (70 % der gesamten 130 Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Neuroleptika,

28 Patienten (21,5 % der gesamten 130 Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Anxiolytika,

33 Patienten (25,4 % der gesamten 130 Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Sedativa,

45 Patienten (34,6 % der gesamten 130 Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Antiepileptika,

14 Patienten (10,8 % der gesamten 130 Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Antiparkinsonmittel und

vier Patienten (3,1 % der gesamten 130 Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Stimulanzien.

*Für Regensburg ergab sich entsprechende Verteilung:*

54 Patienten (61,4 % der 88 in Regensburg behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) erhielten zusätzlich andere Antidepressiva,

13 Patienten (14,8 % der 88 in Regensburg behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) ein Lithiumpräparat,

61 Patienten (69,3 % der 88 in Regensburg behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Neuroleptika,

17 Patienten (19,3 % der 88 in Regensburg behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Anxiolytika,

18 Patienten (20,5 % der 88 in Regensburg behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Sedativa,

39 Patienten (44,3 % der 88 in Regensburg behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Antiepileptika,

11 Patienten (12,5 % der 88 in Regensburg behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Antiparkinsonmittel und

vier Patienten (4,5 % der 88 in Regensburg behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Stimulanzien.

*Die Verteilung in Mainkofen ergab folgendes:*

31 (73,8 % der 42 in Mainkofen behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) erhielten zusätzlich andere Antidepressiva, einer (2,4 % der 42 in Mainkofen behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) ein Lithiumpräparat,

30 (71,4 % der 42 in Mainkofen behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Neuroleptika ,

elf (26,2 % der 42 in Mainkofen behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Anxiolytika,

15 (35,7 % der 42 in Mainkofen behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Sedativa,

sechs (14,3 % der 42 in Mainkofen behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Antiepileptika und

drei (7,1 % der 42 in Mainkofen behandelten Patienten, die Duloxetin in Kombination mit einer Zusatzmedikation erhielten) Antiparkinsonmittel.

Vergleicht man nun die beiden Versorgungskrankenhäuser im Hinblick auf Art und Häufigkeit der Zusatzmedikation, ergeben sich einige Unterschiede. In Mainkofen wurde häufiger auf zusätzliche Antidepressiva zur Augmentation zurückgegriffen (61,4 % vs. 73,8 %). Im Gegensatz zu Regensburg (10,8 %) wurde in Mainkofen nur einmal mit einem Lithiumpräparat aufdosiert. Es wurde hingegen öfters auf Sedativa (20,5 % vs. 35,7 %), dafür wesentlich weniger auf Antiepileptika (44,3 % vs. 14,3 %) zurückgegriffen. Stimulanzien als Zusatzmedikation wurden in Mainkofen nicht verordnet.

### 3.2.5. Absetzgründe für Duloxetin

Die Behandlungsdauer der Patienten, bei denen Duloxetin vorzeitig abgesetzt wurde, betrug durchschnittlich 44,3 Tage. Dabei war die Behandlungsdauer dieser Patienten in Regensburg mit 45 Tagen länger als in Mainkofen mit 30 Behandlungstagen.

Insgesamt wurde es bei 21 (16,2 % des gesamten Patientengutes) Patienten vorzeitig abgesetzt, bei 20 (22,7 %) Patienten in Regensburg und bei einem Patienten (2,4 %) in Mainkofen. Bei diesem einen Patienten aus Mainkofen geschah dies aufgrund des Auftretens von UAW.

In Regensburg wurde es bei acht (40 % der 20 Patienten aus Regensburg, die Duloxetin vorzeitig absetzten) Patienten aufgrund mangelnder Wirksamkeit und bei fünf (25 % der 20 Patienten aus Regensburg, die Duloxetin vorzeitig absetzten) Patienten ohne genaue Angaben in den entsprechenden Akten abgesetzt. Bei den restlichen sieben (35 % der 20 Patienten aus Regensburg, die Duloxetin vorzeitig absetzten) aufgrund des Auftretens von UAW: einmal aufgrund der Zunahme der Erregtheitszustände, zweimal wegen verstärkter innerer Unruhe und einmal aufgrund starker Benommenheit. Bei drei weiteren Patienten wurde Duloxetin jeweils wegen morgendlicher Übelkeit, erhöhter Transaminasewerte und aufgrund des Auftretens eines Arzneimittelexanthems abgesetzt.

Bei dem Patienten in Mainkofen wurde Duloxetin aufgrund einer hypomanen Verstimmung und eines gesteigerten Antriebes abgesetzt.

## **4. Diskussion**

In diesem Teil werden die gefundenen Ergebnisse aus der Literatur des Herstellers den Ergebnissen der Anwendungsbeobachtung gegenübergestellt und diskutiert. Weiter sollen die einzelnen Ergebnisse in den beiden Versorgungskrankenhäusern miteinander verglichen und kritisch beurteilt werden.

### **4.1. Duloxetin - drei Indikationen, Nebenwirkungen und möglicherweise keine Wirkung?**

Bis dato erfuhr Duloxetin drei Arzneimittelzulassungen in Europa: Cymbalta® gegen Depressionen und körperliche Schmerzen im Rahmen einer Depression und bei generalisierter Angststörung, Yentreve® bei Belastungssinkkontinenz bei älteren Frauen und Ariclaim® bei diabetischer Polyneuropathie.

Um den drei aufgeführten, völlig unterschiedlichen Krankheitsbildern entgegen zu wirken, ist es nötig, initial in den Serotonin- und Noradrenalinstoffwechsel einzutreten. Serotonin und Noradrenalin als Hormone und Neurotransmitter entfalten ihre Wirkung sehr ausgeprägt und unterschiedlich im Stoffwechsel. So reguliert Serotonin die gastrointestinale Motilität, beeinflusst über den Gefäßtonus den Blutdruck, und trägt zur Blutgerinnung bei. Als Neurotransmitter im ZNS bewirkt es die Steuerung oder Beeinflussung der Wahrnehmung, des Schlafs, der Temperaturregulation, der Sensorik, der Schmerzempfindung und -verarbeitung, des Appetits, des Sexualverhaltens, greift in das Schlaf-Wach-Zentrum ein und wirkt sich auf die Stimmungslage aus. Das Katecholamin Noradrenalin als Hormon bewirkt über eine Aktivitätserhöhung des Gefäßtonus einen Blutdruckanstieg und im sympathischen Nervensystem liegt es als Neurotransmitter im synaptischen Spalt. Duloxetin als Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer erhöht die Serotonin- und Noradrenalkonzentration im synaptischen Spalt und fördert eben diese serotonergen und noradrenergen Wirkungen, die neben der eigentlich gewünschten Wirkung unter Umständen sämtliche oben genannten Wirkungen und in diesem Fall Nebenwirkungen hervorrufen. Das Nebenwirkungsprofil von Duloxetin kann daher sehr mannigfaltig sein. Demgegenüber steht die Aussage des Herstellers bezüglich der hohen Selektivität von Duloxetin. Duloxetin zeigt zu drei Serotoninrezeptorsubtypen (5HT2A-, 5HT2C-, 5HT6-) weitaus höhere Affinitäten als zu anderen Serotoninrezeptorsubtypen. (Tabelle 2) Der Hersteller verspricht sich dadurch eine gezielte Wirkung und ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

2008 erregten Irving Kirsch et al. Aufsehen mit der Veröffentlichung einer Meta-Analyse von Zulassungsstudien über die 1987 bis 1999 meist rezeptierten Antidepressiva Fluoxetin, Venlafaxin, Nefazodon, Paroxetin. [20] Die zusammengetragenen

Ergebnisse zeigten, dass sich bei Patienten mit mittlerer Depression diese Antidepressiva nicht vom Placebo hinsichtlich Verbesserung der HRSD- Werte unterschieden. Ein kleiner Unterschied zwischen Antidepressiva und Placebo hinsichtlich Wirksamkeit bestand bei Patienten mit sehr schwerer Depression, die Wirksamkeit der Antidepressiva an sich erreichte jedoch keine klinische Relevanz. Lediglich bei schwerst depressiven Patienten mit einem initialen HRSD- Wert von über 28 konnten sich die untersuchten Antidepressiva mit klinischer Signifikanz hinsichtlich der Wirkung unterschieden. Die Wirkung war laut deren Meinung eher auf ein vermindertes Ansprechen des Placebos als auf ein erhöhtes Ansprechen der Antidepressiva an sich zurückzuführen.

Kirsch et al. waren somit der Meinung, dass diese Antidepressiva nur in den schwierigsten Fällen verordnet werden sollten, wenn andere Therapiemaßnahmen bis dato erfolglos verlaufen sind. [20]

Die beiden erläuterten Sachverhalte bezüglich Nebenwirkungen und die, auf der Meta-Analyse von Kirsch et al. basierende Vermutung bezüglich der möglichen ausbleibenden Wirkung führen zu der Fragestellung:

Ist Duloxetin möglicherweise ein Placebo mit Nocebo-Effekt?

#### **4.2. Vergleich der Wirksamkeit zwischen den Studien des Herstellers und der klinischen Anwendungsbeobachtung**

Die Dauer der prospektiven Studien betrug acht bis neun Wochen, die durchschnittliche Behandlungsdauer der retrospektiven Anwendungsbeobachtung 6,6 Wochen, so dass die Wirkung von Duloxetin durchaus verglichen werden kann. [5, 13, 25] Mit der durchschnittlichen Tagesdosis von 79,3 mg/d liegt der Wert im mittleren Bereich der Tagesdosen der prospektiven Studien (40 – 120 mg/d). [5, 13, 25]

Drei vom Hersteller durchgeführte Studien zur Wirksamkeit von Duloxetin im Placebovergleich ergaben Remissionsraten von 44 %, 44,2 % und 56 % (gemessen an der HAMD17-Skala). Bei der Auswertung der Patientenakten konnte eine Wirksamkeit von 52,3 % festgestellt werden. Trotz unterschiedlicher Methoden zur Wirksamkeitsbestimmung (prospektive Studien mit Placebovergleich, Werte gemessen an HAMD17-Skala vs. Wirksamkeitsbestimmung im Patientengut anhand Aktenaufzeichnungen der behandelnden Ärzte und GAF-Wert) ergab sich ein ähnliches Ergebnis. Mit jeweils Wirksamkeitswerten von ± 50 % entsprechen die Angaben der Aktenauswertung des Patientengutes den Angaben des Herstellers.

Die Diagnosen in den prospektiven Studien lauteten ausschließlich „depressive Episode“ und diese wurden im Rahmen einer Duloxetinmonotherapie behandelt. Die

Wirkung von Duloxetin konnte dadurch gezielt beurteilt werden. In der klinischen Anwendungsbeobachtung konnte zwar als häufigste Diagnose depressive Episoden (81,5 %) unterschiedlicher Stärke eruiert werden, es traten jedoch auch andere affektive Störungen oder Erkrankungen auf, die mit depressiver Symptomatik einhergingen (19,5 %). Bei den Patienten mit ersterer Diagnose war Duloxetin bei der Hälfte, bei denen mit anderen affektiven Störungen oder Erkrankungen, die mit depressiver Symptomatik einhergingen zu 58,3 % wirksam. Beide Wirksamkeitswerte liegen im Wirksamkeitsbereich der Herstellerstudien. Die Wirkung auf Patienten mit anderen affektiven Störungen oder Erkrankungen, die mit depressiver Symptomatik einhergingen, war sogar etwas effektiver. Jedoch ist zu bemerken, dass die Therapie der Krankheitsbilder fast ausschließlich mit mehreren Psychopharmaka im Sinne einer pharmakologischen Kombinationstherapie erfolgte und es dadurch schwer war, gezielt die Wirkung auf Duloxetin zurückzuführen.

Beim Vergleich der Ergebnisse der Hersteller und der AWB fällt auf, dass sie sich mit  $\pm$  50 % Wirksamkeit in etwa decken. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass es wohl bei den restlichen 50 % (sowohl in den Studien des Herstellers als auch bei der AWB) nicht als wirksam galt. Weiter zeigte sich die Duloxetintherapie in der AWB auch bei Patienten mit anderen affektiven Störungen als wirksam, sie war sogar mit knapp 60 % noch etwas wirksamer. Diese Ergebnisse lassen durchaus die Vermutung zu, dass die Wirkung von Duloxetin nicht den gewünschten Erfolg zeigt und die oben aufgestellte Hypothese bestätigt wird.

In der klinischen Anwendungsbeobachtung wurden die Krankengeschichten vieler älterer Patienten ausgewertet und laut der Ergebnisse gab es keine dementsprechende Dosisanpassung (78,9 mg/d), was auch von Seiten des Herstellers nicht gefordert wird. Duloxetin erwies sich bei fast zwei Dritteln der älteren Patienten als wirksam und wurde bis zum Ende der Behandlung eingenommen. Studien speziell zur Wirksamkeit bei älteren Menschen liegen nicht vor, lediglich hinsichtlich der Pharmakokinetik gibt es evidente Daten. [34]

#### **4.3. Vergleich der Wirkung bezüglich Schmerzen im Rahmen einer depressiven Episode zwischen den Studien des Herstellers und den Angaben in den Patientenakten**

Herstellerangaben zufolge bewirkt Duloxetin auch eine Besserung körperlicher Schmerzen im Rahmen einer depressiven Episode. [35,38] Bei der Auswertung der Patientenakten traten bei vier Patienten (jeweils zwei Patienten aus Regensburg und Mainkofen) im Rahmen ihrer depressiven Erkrankung körperliche Beschwerden in Form von Schulter- oder Rückenschmerzen auf. Alle vier Patienten gaben eine Bes-

serung der Schmerzen an, die auf Duloxetin zurückgeführt werden konnte. Die Bewertung der Schmerzstärke bzw. deren Besserung erfolgte nicht, wie in den prospektiven Studien, anhand der VAS, sondern nur anhand der Angaben der Patienten und der Berichte der behandelnden Ärzte in den entsprechenden Patientenakten.

Erwähnt werden sollte auch die Duloxetinwirkung bezüglich Schmerzen im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie. Zwei Patienten aus Mainkofen litten während der Behandlung ihrer depressiven Episode mit Duloxetin an diabetischer Polyneuropathie. Duloxetin erwies sich laut Patientenangaben als wirksam.

#### **4.4. Vergleich des Auftretens der UAW zwischen den Studien des Herstellers und der klinischen Anwendungsbeobachtung**

In den Herstellerangaben konnten am häufigsten Übelkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung, Durchfall, reduzierter Appetit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel und vermehrtes Schwitzen als häufigste UAW vorgefunden werden (siehe Tabelle 2). Auch im untersuchten Patientengut waren die am häufigsten aufgetretenen UAW aus den Bereichen des Magen-Darm-Traktes, des Nervensystems und des Herz-Kreislauf-Systems, jedoch in abweichender Häufigkeitsabfolge und es konnten zusätzlich Kopfschmerzen, Tremor, und Hypotonie bei mindestens 5 % der Patienten dokumentiert werden. Weiter wurden serotonerg und adrenerg bedingte UAW vorgefunden (siehe Tabelle 8).

Die aufgetretenen UAW lassen die anfangs aufgestellte Vermutung durchaus zu, dass Duloxetin aufgrund seiner Wirkung gegen drei verschiedene Krankheitsbilder und damit aufgrund seines initialen Eingreifens in den Serotonin- und Noradrenalinstoffwechsel durchaus für eben diese aufgetretenen, mitunter vielfältigen serotonergen und noradrenergen UAWs verantwortlich sein kann und die vom Hersteller hohe Selektivität nicht unbedingt nachvollzogen werden kann.

Weiter auffallend ist die Tatsache, dass im untersuchten Patientengut relativ häufig Unruhe als UAW dokumentiert wurde. Unruhe als UAW ist in den Studien des Herstellers nicht erwähnt. Das Auftreten im Patientengut ließe sich dennoch durch die noradrenerge Wirkung von Duloxetin erklären. Durch die Noradrenalinwiederaufnahmehemmung resultiert eine Erhöhung der Noradrenalkonzentration und somit eine Erhöhung des Sympathikotonus, was letztendlich das Auftreten von Unruhezuständen erklären könnte.

#### **4.5. Vergleich des Auftretens von Wechselwirkungen in den Angaben des Herstellers und der Anwendungsbeobachtung**

Der Hersteller gibt Wechselwirkungen von Medikamenten an, die ebenfalls in den Serotoninhaushalt eingreifen (MAO-Hemmer, serotonerg wirksame (SSRIs) und trizyklische Antidepressiva, serotonerg wirksame Arzneimittel) oder die Verstoffwechselung beeinflussen (CYP1A2-Inhibitoren, CYP1A2-Induktoren, CYP2D6-Substrate). [21]

Wechselwirkungen traten auch im untersuchten Patientenklientel auf. Bei neun Patienten konnten veränderte Duloxetinspiegel und durch Duloxetin veränderte Medikamentenspiegel durch Bestimmung der Duloxetinkonzentration im Serum gefunden werden. Diese neun Patienten gehörten dem Patientengut in Regensburg an. Die Medikamente, die für die Wechselwirkungen verantwortlich waren, decken sich mit den Angaben des Herstellers. Zum einen waren dies trizyklische/tetrazyklische Antidepressiva und zum anderen CYP2D6- Substrate. Die Wechselwirkungen wurden durch Beeinflussung der für den Duloxetinabbau relevanten Enzyme CYP1D2 und CYP2D6 verursacht. Bei einem Patienten lag der Verdacht eines „poor metabolizers“ nahe. Mögliche Wechselwirkungen bei Patienten im BKH Mainkofen konnten nicht herausgefunden werden. Dies lag zum einen daran, dass entweder keine Wechselwirkungen auftraten oder, dass diese, wenn sie auftraten, nicht dokumentiert wurden.

#### **4.6. Vergleich der beiden Versorgungskrankenhäuser hinsichtlich der Wirksamkeit**

In Regensburg nahmen 42 % der Patienten Duloxetin wegen Wirksamkeit bis zu ihrer Entlassung ein. In Mainkofen hingegen waren dies knapp drei Viertel der Patienten (73,8 %). Auch bezüglich des Absetzens wegen mangelnder Wirksamkeit oder aufgrund des Auftretens von UAW ergaben sich Unterschiede in den einzelnen Versorgungskrankenhäusern: Während in Regensburg 17,1 % der Patienten Duloxetin absetzten, so war dies in Mainkofen lediglich bei einem Patienten (2,4 %) der Fall.

Die Wirksamkeitswerte in Regensburg unterstreichen die Vermutung einer ausbleibenden Wirkung von Duloxetin. Ein anderes Bild bot sich hingegen in Mainkofen, wo sich Duloxetin viel wirksamer zeigte. Ob dies tatsächlich an der Wirksamkeit von Duloxetin lag, ist nicht ganz klar. Durchaus kann es sein, dass durch die im Vergleich zu Regensburg niedrigere durchschnittliche Dosierung in Mainkofen die Verträglichkeit besser und der Behandlungszeitraum kürzer war und somit der Eindruck entstand, Duloxetin sei wirksam. Für Regensburg würde dies bedeuten, dass eine höhere Dosierung nicht mit höherer Wirksamkeit einhergeht, sondern wohl eher eine höhere Absetzrate wegen des Auftretens von UAW mit sich bringt.

#### 4.6.1. hinsichtlich der Wirksamkeit als Mittel erster Wahl

13 Patienten aus Regensburg nahmen Duloxetin als Mittel erster Wahl gegen ihre auftretende depressive Episode ein. Davon setzten fünf Patienten die Einnahme wegen Wirksamkeit bis zu Ende der Behandlung fort. Bei jeweils einem Patienten wurde es wegen auftretenden UAWs bzw. mangelnder Wirksamkeit abgesetzt.

In Mainkofen wurden sieben Patienten mit Duloxetin als Mittel erster Wahl therapiert. Alle sieben Patienten nahmen Duloxetin wegen Wirksamkeit bis zum Ende des Aufenthaltes ein.

#### 4.6.2. hinsichtlich der Wirksamkeit als Mittel zweiter, dritter, oder x-ter Wahl

Wurde Duloxetin als Mittel zweiter, dritter oder x-ter Wahl eingesetzt, so erwies es sich ebenfalls in Mainkofen als effizienter. Hier setzten zwei Drittel der Patienten die Duloxetineinnahme zwecks Wirksamkeit bis zu ihrer Entlassung fort, in Regensburg waren es 42%. Weiter nahmen relativ viele Patienten in Regensburg (31 %) Duloxetin mit derselben Zusatzmedikation ein, 7 % setzten Duloxetin aufgrund mangelnder Wirksamkeit ab.

Versucht man diese Ergebnisse zu interpretieren, scheinen die Wirksamkeitswerte im BKH Regensburg in 4.6.1. und 4.6.2. erneut die Vermutung einer ausbleibenden Wirkung von Duloxetin zu unterstreichen bzw. es wäre die scheinbar effizientere Behandlung in Mainkofen wiederum durch die niedrigere Durchschnittsdosis und die damit verbundene bessere Verträglichkeit und kürzere Behandlungsdauer erkläbar.

#### 4.6.3. hinsichtlich der Wirksamkeit im Alter

Im Bezug auf ältere Patienten (65 Jahre oder älter) ergaben sich ähnliche Trends: Während in Regensburg die Therapie bei älteren Patienten nur zu 40 % effektiv war und je ein Patient es aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder wegen des Auftretens von UAWs absetzte, zeigte sich Duloxetin in Mainkofen bei 80 % der älteren Patienten als wirksam.

#### 4.6.4. hinsichtlich der Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Diagnose

Bezüglich der Patienten, die an einer depressiven Grunderkrankung litten, war Duloxetin in Regensburg bei ca. 40 % wirksam, wohingegen es sich in Mainkofen bei 70 % als wirksam erwies. Wies die Diagnose auf sonstige Erkrankungen mit depressiver Symptomatik hin, so erwies sich Duloxetin in Mainkofen bei allen Patienten als wirksam und wurde bis zum Ende der Behandlung eingenommen. In Regensburg zeigte sich Duloxetin bei knapp der Hälfte der Patienten als wirksam. Bei rund 15 % wurde es aufgrund des Auftretens von UAW abgesetzt.

#### 4.6.5. hinsichtlich der Zusatzmedikation

Nur vier Patienten erhielten Duloxetin im Rahmen einer psychopharmakologischen Monotherapie. Der Rest erhielt mindestens ein zusätzliches Psychopharmakon. Während in Regensburg überwiegend Neuroleptika, Lithiumpräparate und Antiepileptika zum Einsatz kamen, griff man in Mainkofen eher auf weitere Antidepressiva oder Sedativa zurück.

Darf man hier vermuten, dass die Duloxetintherapie in Mainkofen effizienter war?

Die Wirksamkeitsquote in Regensburg entspricht den Werten des Herstellers und bekräftigt, auch in Anlehnung an die Meta-Analyse von Kirsch, die schon zuvor erwähnte Vermutung, dass Duloxetin nicht die antidepressive Wirkung zeigt wie erhofft. Auch die durchschnittlich höhere Tagesdosis in Regensburg bringt keine bessere Wirksamkeit, sondern wohl eher vermehrt UAWs, so dass auch dadurch die Wirkung von Duloxetin ausbleibt. Unterstrichen wird die oben aufgestellte Hypothese weiter dadurch, dass Duloxetin bei Patienten mit anderen affektiven Erkrankungen mit depressiver Symptomatik effizienter war als bei Patienten mit einer depressiven Grunderkrankung. Die Wirksamkeitswerte in Mainkofen unterscheiden sich prozentual jedoch davon. Man könnte vermuten, dass aufgrund der durchschnittlich niedrigeren Tagesdosis eine bessere Verträglichkeit und somit eine vermeintlich bessere Wirksamkeit resultierte. Dies wird jedoch dadurch entkräftet, dass Duloxetin bei allen Patienten mit anderen affektiven Erkrankungen mit depressiver Symptomatik effizient schien.

Beurteilt man die Wirksamkeit in den jeweiligen Versorgungskrankenhäusern in Anlehnung an die Vermutung von Kirsch et al. hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung, müsste eigentlich in Regensburg eine effizientere Duloxetintherapie resultieren bzw. müssten die Patienten in Mainkofen aufgrund der positiven Wirksamkeitsergebnisse scheinbar depressiv schwerst erkrankt sein. Da dem nicht so ist, könnte man durchaus die Vermutung zulassen, dass die Duloxetintherapie bei den Patienten in Regensburg wirkungslos war oder die Patienten in Mainkofen laut Kirsch et al. unnötig mit AD behandelt wurden. Schlussendlich ergibt sich kein wirklicher Unterschied bezüglich der Wirksamkeit in den beiden Versorgungskrankenhäusern.

Weiter mag es an der eventuell unterschiedlichen Effizienzbewertung in den einzelnen Versorgungskrankenhäusern liegen. Es erscheint durchaus möglich, dass es durch die verschiedenen behandelnden Ärzte in den beiden Versorgungskrankenhäusern zu einer differenten Einschätzung über die Wirksamkeit des Medikaments kommt. Außerdem wurde zum Beispiel im BKH Mainkofen weitaus weniger der GAF-Wert am Anfang und am Ende der Behandlung erhoben, so dass hier in den Akten nur anhand der Entlassungsberichte und/oder der Akteneinträge der behandelnden Ärzte auf eine erfolgreiche oder nicht erfolgreiche Behandlung mit

Duloxetin geschlossen werden konnte. Einen weiteren wichtigen Behandlungsspektrum von Depressionen stellt die Psycho- und Soziotherapie (siehe 1.3.) dar, so dass das wirksame Gesamtergebnis der antidepressiven Behandlung aus einem Zusammenspiel der drei Komponenten Psychopharmaka-, Psycho- und Soziotherapie resultiert. Sowohl in Regensburg als auch in Mainkofen wurde die Psycho-pharmakotherapie durch Psychotherapie wie Gesprächs- und Verhaltenstherapien und durch Soziotherapie wie Ergotherapie, Angehörigenarbeit, tagesklinische Aufenthalte, berufliche Rehabilitation oder Tagesstrukturierung ergänzt.

#### **4.7. Vergleich der beiden Versorgungskrankenhäuser hinsichtlich des Auftretens von UAW**

UAWs traten in jedem der Versorgungskrankenhäuser bei über der Hälfte der Patienten auf, in Regensburg sogar bei fast zwei Dritteln der Patienten (im BKH Mainkofen bei ca. 54 %). Inwieweit das Auftreten der UAW mit Duloxetin in Verbindung gebracht werden konnte, ließ sich bis auf neun Ausnahmen, bei denen Duloxetin explizit für die UAW verantwortlich gemacht wurde, aufgrund der Einträge in den Medikationsblättern nur vermuten.

Das Auftreten der UAWs in den Versorgungskrankenhäusern unterschied sich in der Vielfalt, der Reihenfolge und der Häufigkeit, wobei in Mainkofen wesentlich weniger UAWs festgestellt werden konnten, die bei mehr als 5 % der Patienten auftraten. Die UAWs Schwindel, Übelkeit und Müdigkeit traten in beiden Versorgungskrankenhäusern am häufigsten auf, unterschieden sich jedoch prozentual. (siehe Tabellen 9 und 10) Unruhe als auftretende UAW konnte ausschließlich in Regensburg dokumentiert werden und war nicht in den UAW-Angaben des Herstellers zu finden. Wie zuvor schon erwähnt, ist dieses Auftreten aufgrund der Eigenschaft von Duloxetin als u.a. NA-Wiederaufnahmehemmer durchaus erklärbar. Durch eben diese Wiederaufnahmehemmung und damit verbundene höhere NA-Konzentration resultiert eine Erhöhung des Sympathikotonus mit Unruhezuständen.

Das häufigere Auftreten von UAW im BKH Regensburg könnte auf die höhere Dosierung von 85,1 mg/d im Vergleich zur Tagesdosis in Mainkofen mit 67,3 mg/d zurückzuführen sein. Verstärken könnte diese Vermutung weiter das Ergebnis, dass in Regensburg zusätzlich zur höheren Dosis mit durchschnittlich 54,0 Behandlungstage gut doppelt so lange wie in Mainkofen therapiert wurde (durchschnittlich 29,8 Behandlungstage). Dadurch konnten womöglich mehr und häufiger UAW dokumentiert werden. Hinzukommen könnte, dass durch die unterschiedlichen Behandler, deren subjektive Erfassung und Beurteilung der UAWs und eventuell durch die unterschiedliche Dokumentation das häufigere Auftreten von UAW in Regensburg resultiert.

#### **4.8. Bewertung der retrospektiven Anwendungsbeobachtung und Ausblick**

Das Erstellen einer retrospektiven klinischen Anwendungsbeobachtung ist zum Teil subjektiv geprägt. Beim Zusammenstellen der Daten kann es sein, dass Daten verloren gehen oder fehlinterpretiert werden. Durch teilweise spärliche Aufzeichnungen in den Krankenblättern ist es mitunter schwierig, Fakten zu erschließen und richtig zu deuten.

Dennoch stellen Anwendungsbeobachtungen eine wichtige Methode dar, die Ergebnisse klinischer Zulassungsstudien des Herstellers zu ergänzen und ggf. kritisch zu beurteilen. Die Anwendungsbeobachtung stellt die klinische Realität dar und bezieht wichtige Aspekte wie Zusatzmedikation, Vormedikation, Therapieresistenz, Multimorbidität, etc. mit ein.

Dennoch wären prospektive Anwendungsbeobachtungen parallel zur Patientenbehandlung durchaus sinnvoll, weil wichtige Fakten bezüglich Wirkung, Nebenwirkung oder Wechselwirkung zeitnah dokumentiert werden können und so die Gefahr minimiert wird, unter Umständen wichtige Daten oder Fakten zu verlieren oder im Nachhinein fehl zu interpretieren. Zur besseren Beurteilung der Effizienz würde es Sinn machen, nach initialer HARSD-Bestimmung zum Beispiel 14-tägig den HARSD-Wert abzuleiten, um die Wirkung eines ADs unterstützend zu ermitteln.

Weiter ist die regelmäßige Bestimmung der Plasmakonzentration des Wirkstoffes ein hilfreiches Mittel, um eine ausbleibende Wirkung, Verdacht auf Wechselwirkungen oder auftretende Nebenwirkungen abzuklären.

## **5. Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit diente mittels Literaturrecherche zur Erstellung eines Wirkstoffprofils von Duloxetin, das mit den Auswertungen einer retrospektiven Anwendungsbeobachtung von 130 Patienten in den Versorgungskrankenhäusern Regensburg und Mainkofen hinsichtlich Wirkung und Verträglichkeit ergänzt wurde.

Im Folgenden werden die Ergebnisse bezugnehmend auf die unter 1.6 aufgeführte Fragestellung zusammenfassend dargestellt. In den beiden Versorgungskrankenhäusern wurde Duloxetin durchschnittlich 6,6 Wochen in einer Dosierung von 30 – 120 mg/d gegeben. Bei nur vier Patienten wurde Duloxetin in Form einer Monotherapie verabreicht, bei den restlichen Patienten wurde mit einem oder mehreren weiteren Psychopharmaka wie Antidepressiva, Neuroleptika, Anxiolytika, Sedativa, Antiepileptika, Antiparkinsonmittel, Lithium, Stimulanzien therapiert.

Laut Hersteller erweist sich Duloxetin als gut verträgliches Antidepressivum mit zum größten Teil UAW aus dem Bereich des Magen-Darmtraktes, des Nervensystems und des Herz-Kreislauf-Systems. Aus der Anwendungsbeobachtung gehen ebenfalls hauptsächlich UAW aus diesen Bereichen hervor, diese weichen prozentual mitunter ab. Jedoch treten UAW auf, die sich teilweise in Art und Häufigkeit von UAW der Herstellerangaben unterscheiden, oder in den Angaben des Herstellers nicht zu finden waren. Gerade das Auftreten von Unruhe als mögliche noradrenerge UAW und einiger anderer serotonerger und noradrenerger UAW bekräftigt die anfangs aufgestellte Hypothese, dass es aufgrund der drei zugelassenen Indikationen von Duloxetin und damit aufgrund seines initialen Eingreifens in den Serotonin- und Noradrenalinstoffwechsel zu breit gefächerten UAW führt. Allerdings ist zu erwähnen, dass eine sichere Zuordnung der UAW zu Duloxetin aufgrund der oben genannten Zusatzmedikation erschwert war, und deshalb mögliche Zusammenhänge (sei es das Auftreten von UAW bedingt durch Duloxetin oder, dass UAW durch Zusatzmedikation mit verschuldet wurden) nur vermutet werden konnten.

Wechselwirkungen von Duloxetin mit anderen Medikamenten oder von Medikamenten mit Duloxetin konnten in Regensburg im Gegensatz zu Mainkofen in neun entsprechenden Krankengeschichten gefunden werden. Die neben Duloxetin daran beteiligten Medikamente ließen sich zu den vom Hersteller aufgeführten Medikamentengruppen wie TCA, SSRI oder CYP2D6-Substrate zuordnen.

Das Aufdecken von Wechselwirkungen durch Bestimmung der jeweiligen Serumkonzentrationen ist ein sinnvolles Hilfsmittel um zum einen den Grund eines möglichen ausbleibenden Erfolges durch zu geringe Duloxetinkonzentrationen herauszufinden oder auftretende UAWs mit entsprechend hohen oder zu hohen Wirkstoffkonzentrationen zu erklären.

Bei Zulassungsstudien des Herstellers zu Duloxetin bezüglich seiner Wirkung konnten Ansprechraten von 44 – 56 % konstatiert werden. Ein ähnliches Ergebnis ergab sich aus der Anwendungsbeobachtung mit 52,3 %iger Wirksamkeit. Ähnliche Wirkung zeigte Duloxetin in der AWB bei Patienten, die zuvor schon andere Antidepressiva erhalten haben. Eine erhöhte Ansprechrate zeigte der Patientenanteil, der zum Behandlungszeitpunkt älter als 65 Jahre war. Betrachtet man die Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Diagnose, so ergeben sich Wirksamkeitswerte bei depressiver Störung bzw. bei sonstiger Störung mit depressiver Symptomatik von 51 % bzw. 58,3 %.

Weiter zeigte die AWB, dass eine höhere Dosierung nicht unbedingt mit erhöhter Wirksamkeit verbunden ist. Bei einer niedrigen bis mittleren Dosierung von 60 bzw. 90 mg/d ergibt sich annähernd die gleiche Wirksamkeit wohingegen bei einer Dosierung von 120 mg/d die Wirksamkeit nicht zu- sondern etwas abnimmt.

Im Vergleich der beiden Versorgungskrankenhäuser ließen sich folgende Ergebnisse festhalten:

In beiden Versorgungskrankenhäusern litt die Mehrzahl an einer depressiven Störung unterschiedlichen Schweregrades, auch im Rahmen einer rezidivierenden depressiven Störung oder einer bipolar affektiven Störung. Mit jeweils über 80 % erhielten die Patienten in beiden Krankenhäusern vor Duloxetintherapie eine antidepressive Vormedikation. Während man in Regensburg hier meistens neuartige ADs verschrieb, bestand die Vormedikation in Mainkofen in einer Kombination aus trizyklischen und neuartigen ADs.

Die durchschnittliche Dosierung in Regensburg lag mit 85,1 mg/d höher als in Mainkofen mit durchschnittlich 67,1 mg/d. Auch der mengenmäßig höchste Anteil der Dosis lag in Regensburg bei der Höchstdosierung von 105 – 120 mg/d. In Mainkofen hingegen lag dies bei 46 – 60 mg/d. Auch in der Einnahmedauer von Duloxetin unterschieden sich die beiden Klinika, in Regensburg wurde Duloxetin mit 54,0 Tagen fast doppelt so lange eingenommen wie in Mainkofen mit 29,8 Tagen. Das Auftreten von UAW konnte in beiden Versorgungskrankenhäusern bei über der Hälfte der Patienten dokumentiert werden, in Regensburg sogar etwas öfter. Grundsätzlich ergaben sich UAW hauptsächlich aus den Bereichen des Magen-Darm-Traktes, des Herz-Kreislauf-Systems und des Nervensystems. Wechselwirkungen von Duloxetin mit anderen Medikamenten konnten ausschließlich in Regensburg und dies in neun Fällen dokumentiert werden.

Betrachtet man die Wirkung von Duloxetin in den Versorgungskrankenhäusern, so divergieren hier die Ergebnisse. Setzte man in Regensburg bei weniger als der Hälfte der Patienten die Duloxetineinnahme bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit fort,

so war dies in Mainkofen bei knapp Dreiviertel der Patienten der Fall. Außerdem wurde Duloxetin in Regensburg weitaus häufiger abgesetzt als in Mainkofen mit einem Patienten. Auch im Hinblick auf das Patientenalter schien die Duloxetintherapie in Mainkofen effizienter: Bei den Patienten, die älter als 65 waren, war Duloxetin bei gut 80% wirksam, in Regensburg hingegen bei 38,5 %. Die Wirkung von Duloxetin im Hinblick auf die Diagnose bietet in Mainkofen ebenfalls bessere Wirksamkeitswerte, sowohl bei depressiver Störung als auch bei sonstigen Störungen schien Duloxetin durchwegs wirksam. In Regensburg hingegen war Duloxetin im Hinblick auf das Krankheitsbild nicht so wirksam und es wurde auch häufiger abgesetzt. Ein vorzeitiges Absetzen von Duloxetin geschah in Mainkofen bei einem Patienten und dies aufgrund des Auftretens von UAW. In Regensburg beendeten 20 Patienten die Duloxetineinnahme vorzeitig.

Die in der Diskussion aufgestellte Vermutung, dass Duloxetin möglicherweise ein Placebo mit Nocebo-Effekt ist, kann aufgrund der zusammengetragenen Ergebnisse bezüglich der aufgetretenen UAW und zum Teil ausbleibender Wirkung, auch trotz der scheinbaren Wirkung im Versorgungskrankenhaus Mainkofen durchaus bekräftigt werden.

Ob eines und wenn ja welches der drei zugelassenen Duloxetinpräparate mit den unterschiedlichen Indikationen (Cymbalta®, Yentreve®, Ariclaim®) bevorzugt verwendet wird, ist interessant zu erfahren. Inwieweit sich Duloxetin als Medikament gegen Depressionen in Zukunft gegen die bereits sich auf dem Arzneimittelmarkt befindlichen Antidepressiva wie SSRI, SNRI, SSNRI, MAO-Hemmer, Trizyklika behauptet oder sich sogar davon abhebt, wird sich zeigen.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Aktories/ Förstermann/ Hofmann [Hrsg.]  
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie  
Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel  
Urban & Fischer Verlag bei Elsevier GmbH 2009
2. Berger M.  
Psychiatrie und Psychotherapie  
Urban & Schwarzenberg 1999
3. Bunney WE, Davis JM.  
Norepinephrine in depressive reactions  
Arch Gen Psychiatry 1965;13:483-494
4. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG et al.  
Comparative Affinity of Duloxetine and Venlafaxine for Serotonin and Nor-epinephrine Transporters in vitro and in vivo, Human Serotonin Receptor Subtypes, and Other Neuronal Receptors  
Neuropsychopharmacology 2001;25:871-880
5. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ et al.  
Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial  
J Clin Psychiatry. 2002; 63:308-315
6. Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C et al.  
Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression  
Depress Anxiety 2003; 18(2):53-61
7. Eli Lilly & Company.  
Cymbalta (duloxetine hydrochloride) Delayed-release Capsules  
Indianapolis, IN 46284, USA
8. European Public Assessment Report: Ariclaim, Revision 12, Published 16.07.2009, Zugriffsdatum 12.11.2009, <http://www.emea.europa.eu/human-docs/Humans/EPAR/ariclaim/ariclaim.htm>
9. European Public Assessment Report: Yentreve, Revision 11, Published 15.09.2009, Zugriffsdatum 12.11.2009 , <http://www.emea.europa.eu/human-docs/Humans/EPAR/yentreve/yentreve.htm>
10. Fawcett J, Kravitz HM.  
Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness  
J Clin Psychiatry 1983; 44 (8): 8-11

11. Freyberger HJ, Schneider W, Stieglitz R-D.  
Kompendium  
Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin  
Karger 2002
12. Gastpar MT, Kasper S, Linden M.  
Psychiatrie und Psychotherapie  
Springer-Verlag Wien 2003
13. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y et al.  
Duloxetin in the Treatment of Major Depressive Order: A Double-Blind Clinical Trial  
*J Clin Psychiatry* 2002; 63 (3): 225-231
14. Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt C et al.  
Incidence and Duration of Antidepressant- Induced Nausea: Duloxetine Compared with Paroxetine and Fluoxetine  
*Clinical Therapeutics* 2004; 26(9): 1446-1455
15. Haen E, Forth W.  
Wirkstoffprofile für die Arzneimitteltherapie  
Datenblätter für Ärzte und Apotheker, experimentelle und klinische Pharmakologen  
Ecomed  
Landsberg/ Lech
16. Hiemke C, Hampel C, Weigmann H.  
Pharmakologie von Duloxetin. Eine therapeutische Option für verschiedene Indikationen  
*Psychopharmakotherapie* 2006; 13:12-18
17. Hirschfield RMA.  
History and Evolution of the Monoamine Hypothesis of Depression  
*J Clin Psychiatry* 2000; 61(6): 4-6
18. Huber G.  
Psychiatrie  
Lehrbuch für Studium und Weiterbildung  
Schattauer 2005
19. Kaplan HI, Sadock BJ.  
Klinische Psychiatrie  
Hogrefe-Verlag 2000
20. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al.  
Initial Severity and Antidepressant Benefits:  
A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration  
*PLoS Med.* 2008 Feb;5(2):e45

21. Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ et al.  
Metabolism, excretion and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects  
Drug Metabolism and Disposition 2003; 31:1142-1150
22. Lilly Boehringer Ingelheim  
Produktmonographie Cymbalta (Duloxetin)
23. Machleidt W, Bauer M, Lamprecht F, Rose HK, Rhode-Dachser C.  
Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
Georg Thieme Verlag 2004
24. Marneros A.  
Das Neue Handbuch der Bipolaren und Depressiven Erkrankungen  
Georg Thieme Verlag 2004
25. Müller WE, Haen E, Fritze J et al.  
Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI).  
Antidepressiva mit dualer Wirkungsmechanismus  
Psychopharmakotherapie 2004; 11:71-75
26. Nemeroff CB, Schatzberg AF, Goldstein DJ et al.  
Duloxetine for the Treatment of Major Depressive Disorder  
Psychopharmacol Bull. 2002;36(4):106-132
27. Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH et al.  
Duloxetine in the Long-Term Treatment of Major Depressive Disorder  
J Clin Psychiatry 2003; 64(10):1237-1244
28. Richelson E.  
The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter  
transporters and receptors  
Psychopharmacol Bull 2002;36(4): 133-150
29. Rote Liste Service GmbH  
Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Cymbalta  
Fachinfo-Service, Berlin
30. Rote Liste Service GmbH Frankfurt/ Main  
Rote Liste 2007
31. Rupprecht R, Hampel H.  
Lehrbuch der Psychiatrie und Psychotherapie  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH 2006

32. Schildkraut JJ.  
The catecholamine hypothesis of affective disorders:  
A review of the supporting evidence  
*Am J Psychiatry* 1965;122:509-521
33. Skinner MH, Skerjanec A, Seger M et al.  
The effect of food and bedtime administration on duloxetine pharmacokinetics  
*Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:129
34. Skinner MH, Kuan H-Y, Pan A et al.  
Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers  
*Clin Pharmacol Ther* 2003;73:170-177
35. Skinner MH, Kuan H-Y, Skerjanec A et al.  
Effect of age on the pharmacokinetics of duloxetine in women  
*Br J Clin Pharmacology* 2004; 57: 54-61
36. Takahashi A, Wakatabe H, Kumagai Y et al.  
Safety and pharmacokinetics after 7-day repeated administration of 20 mg and 40 mg of LY248686 (duloxetine) in healthy subjects  
*Am. Coll. Neuropsycho-pharmacol.* 1997;263 Abstract)
37. Thase EA, Entsuah AR, Rudolph RL.  
Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors  
*Br J Psychiatry* 2001; 178:234-24
38. Walden J, Grunze H.  
Bipolare affektive Störungen  
Ursachen und Behandlung  
Georg Thieme Verlag 2003
39. Wong DT.  
Duloxetine (LY 248686): an inhibitor of serotonin and noradrenaline uptake and an antidepressant drug candidate  
*Exp. Opin. Invest. Drugs* 1998; 7(10): 1691-1699
40. Wong DT, Bymaster FP, Mayle DA et al.  
LY248686, A New Inhibitor of Serotonin and Norepinephrine Uptake  
*Neuropsychopharmacology* 1993; 8: 23-33

## **7. Abkürzungsverzeichnis**

5HT	5-Hydroxy-Tryptophan
AGATE	Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen
ASA	American Psychiatric Association
AUC	area under curve
AWB	Anwendungsbeobachtung
BKH	Bezirkskrankenhaus
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCT	craniale Computertomographie
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity
Cmax	maximale Plasma-/Serumkonzentration
CV	Coefficient of Variation
DNA	Desoxyribonucleinacid
DSM-IV	Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders IV
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
evtl.	Eventuell
g	Gramm
GAF	Global Assessment of Functioning
h	Stunde
HARSD	Hamilton Rating Scale of Depression
HAMD17	17.-item Hamilton Rating Scale for Depression
HPLC	high performance liquid chromatography
Hrsg	Herausgeber
ICD-10	International Classification of Diseases(WHO) 10.Revision
kg/KG	Kilogramm/Körpergewicht
l	Liter
Mak	Mainkofen
MAO	Monoaminoxidase
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRI	Monoamine Reuptake Inhibitor
NA	Noradrenalin
ng	Nanogramm
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement
Rgbg	Regensburg
TCA	Trizyklische Antidepressiva
SNRI	selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor

SSRI	selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SSNRI	selective Serotonin und Norepinephrine Reuptake Inhibitor
t½	Halbwertszeit
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
usw.	und so weiter
VAS	Visual analog Scale

## **8. Anhang**

Im Folgenden ist der Erhebungsbogen, der zur Datendokumentation und Auswertung der Patientenakten in den beiden Versorgungskrankenhäusern verwendet wurde, dargestellt.

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Nutzen- Risiko-Bewertung neuer Wirkstoffe

Medikament:

Nummer: \_\_\_\_\_ m [ ] w [ ] Geb. Jahr: \_\_\_\_\_ Station: \_\_\_\_\_

Datum der Aufnahme: \_\_\_\_\_

Datum der Entlassung: \_\_\_\_\_

Psychiatrische Diagnosen:

1.F\_ \_.\_ \_ 2.F\_ \_.\_ \_ 3.F\_ \_.\_ \_ (ICD-10)

Somatische Diagnosen:

1.\_ \_ \_ . \_ \_ 2. \_ \_ \_ . \_ \_ 3. \_ \_ \_ . \_ \_ (ICD-10)

Indikation:

[ ] Mittel 1. Wahl

[ ] Therapieresistenz

[ ] Unverträglichkeit auf \_\_\_\_\_

[ ] UAW \_\_\_\_\_

[ ] Sonstiges \_\_\_\_\_

Dokumentation der Vormedikation ( im unmittelbaren Vorfeld von ca. 2 Wochen):

Medikamente	Tagesdosis (mg)	Einnahme (von...bis...)

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Dokumentation der Behandlung:

Medikamente	Tagesdosis (mg)	Einnahme (von...bis...)

Erstmalige Behandlung mit dem überwachten Medikament :

- Ja [ ]  
Nein [ ]  
Wenn „Nein“ Vorbehandlung - hier [ ]  
- Anderswo [ ]

Beurteilung der Effizienz der Behandlung:

GAF-Wert bei Aufnahme: \_\_\_\_\_

GAF-Wert bei Entlassung \_\_\_\_\_

Bzw. Nach Absetzen : \_\_\_\_\_

Anmerkungen des Behandlers:

---

---

---

Überwachtes Medikament:

- Fortgeführt bis zu Entlassung, wg. Wirksamkeit [ ]  
Fortgeführt bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich [ ]  
Weitergeführt, aber mit Zusatzmed. derselben Indikation [ ]  
Weitergeführt, aber mit Zusatzmedikation der UAW [ ]  
Abgesetzt wegen UAW [ ]  
Abgesetzt wegen mangelnder Wirksamkeit [ ]  
Abgesetzt aus anderen Gründen: [ ] \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

[ ] im Beobachtungszeitraum keine UAW aufgetreten

[ ] im Beobachtungszeitraum UAW aufgetreten

UAW	Dauer (von...bis...)	Verlauf

Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs mit dem überwachten Medikament: [ ]

0. Ausgeschlossen, 1. möglich, 2. Wahrscheinlich, 3. Sicher,  
4. unwahrscheinlich/nicht beurteilbar, 5. Interaktion – nicht durch Blutspiegeldaten  
belegt

Mitangeschuldigte Medikamente:

- \_\_\_\_\_ W: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ W: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Verlaufsbogen:

Datum Aufnahme:							
Leukos							
Stabkernige							
Segement-kernige							
Monos.							
Eos.							
Ery							
Hb							
Hk							
Thrombos							
$\gamma$ -GT							
GOT							
GPT							
GLDH							
AP							
Krea							
Hst.							
H.sre							
Na							
K							
Ca							

Sonstige apparative Befunde (EKG,EEG,CCT...):

## **9. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. H.E. Klein danke ich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. E. Haen für die persönliche Betreuung, die hilfreichen Ratschläge und die konstruktive Kritik, was wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Weiterer Dank gilt dem Apotheker des Bezirksklinikums Regensburg, Herrn J. Pfeiffer samt Apothekenteam und dem ärztlichen Direktor des Bezirksklinikums Mainkofen, Herrn Prof. Dr. W. Schreiber für ihre Unterstützung bei der Patientenrekrutierung.

Herrn Dr. Markus Maurer und Herrn Dr. Thomas Brunner danke ich sehr für die großzügigen zeitlichen Zugeständnisse, ohne die der Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein großes Vergelt's Gott an meinen Vater für die Unterstützung während des Studiums und darüber hinaus.

Danke an Flori. Er und der Berg bedeuten mir unbeschreiblich viel.

Zum Schluss möchte ich meiner Mama und Sue danken. Ohne ihre selbstlose Unterstützung, endlose Fürsorge und Liebe und ihr unendliches Verständnis wäre mir dieser eingeschlagene Lebensweg so nicht möglich gewesen.

Ihnen widme ich diese Arbeit.

## **10. Lebenslauf**

Name:	Maria Karmann
Geburtsdatum:	30.10.1983
Geburtsort:	Zwiesel
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Familienstand:	Ledig
1990-1994	Besuch der Grundschule Zwiesel
1994-2003	Besuch des Gymnasium Zwiesel
Juni 2003	Allgemeine Hochschulreife
2003-2009	Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg
Oktober 2004	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
September 2006	Zahnärztliche Vorprüfung
Juli 2008	Famulatur in Chiang Mai / Thailand
Juli 2009	Abschluss der Zahnärztlichen Prüfung an der Universität Regensburg und Approbation als Zahnärztin
Seit September 2009	Assistenztätigkeit in zahnärztlicher Praxis in Frauenau
Februar/März 2011	ehrenamtliche Tätigkeit am SKM Hospital in Kathmandu/Nepal im Rahmen von Zahnärzte ohne Grenzen