

# Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://AIS.KBV.DE)

## Duloxetine (Cymbalta®)

Duloxetine ist kein Mittel der ersten Wahl bei der Akutbehandlung depressiver Erkrankungen. Es gibt keinen sicheren Beleg für einen Behandlungsvorteil von Duloxetine gegenüber kostengünstigeren Nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahmehemmern (auch tri- und tetrazyklische Antidepressiva genannt) und Selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmern.

### Indikation\*

- Zur Behandlung depressiver Episoden.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Antidepressiva sollten bei leichten Formen der Depression nur verordnet werden, wenn die Symptome einer Depression trotz anderer Interventionen (aktiv beobachtendes Abwarten [„watchful waiting“], stützende Psychotherapie, Psychoedukation auch der Angehörigen) weiterhin persistieren (1–3).
- Zur Verbesserung der Sicherheit der Pharmakotherapie mit Antidepressiva sollten vor und während der Therapie klinische und Laboruntersuchungen zum Ausschluss von Kontraindikationen und zum Monitoring von unerwünschten Wirkungen (UAW) durchgeführt werden (1;2).
- Es gibt keine sicheren Hinweise darauf, dass Duloxetine als selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer (SSNRI) in der ambulanten Depressionstherapie hinsichtlich der antidepressiven Wirksamkeit gegenüber anderen Antidepressiva wie den kostengünstigeren Nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahmehemmern (NSMRI) und den Selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmern (SSRI) einen Behandlungsvorteil bringt (4;5).
- Bei individuellen Unverträglichkeiten der First-line-Antidepressiva aus der Wirkstoffgruppe der NSMRI und SSRI kann auf Duloxetine als Mittel der Reserve umgestellt werden. Wissenschaftliche Hinweise darauf, dass ein Umstellen auf Duloxetine im Falle von Therapieresistenz auf SSRI eine wirksame Therapieoption ist, gibt es nicht (5;6).
- Die Häufigkeit von UAW ist für Duloxetine, die NSMRI und die SSRI vergleichbar; es gibt jedoch Unterschiede im qualitativen Nebenwirkungsprofil. Duloxetine kann ebenso wie die NSMRI und SSNRI nicht für die Behandlung von depressiven Erkrankungen bei Patienten mit vorbestehenden Herz-Kreislauferkrankungen empfohlen werden. Duloxetine ist deshalb bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, der die Patienten der möglichen Gefahr einer hypertensiven Krise aussetzen könnte, kontraindiziert (7).
- Bei der Verordnung von Duloxetine ist die eher geringe Überdosierungssicherheit zu berücksichtigen. Todesfälle bei einer isolierten Einnahme der 17-fachen Tages-Standarddosis (60 mg täglich) sind vorgekommen (7). Die Behandlung mit Duloxetine sollte wie auch bei anderen Antidepressiva nur durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung psychischer Störungen erfolgen.
- Patienten sollten wegen des Risikos der Induktion von Suizidgedanken (5) bei Einleitung einer Therapie mit Duloxetine wie auch bei allen anderen Antidepressiva eine Verordnungsmenge für zunächst nur zwei Wochen erhalten. In diesem Zeitraum ist ein engmaschiger Arzt-Patientenkontakt wichtig.
- Nach erfolgreicher Therapie muss die Medikation für mindestens sechs bis zwölf Monate in voller Dosis weitergeführt werden, bei rezidivierenden Verläufen auch länger (1;7).
- Ein abruptes Absetzen der Therapie mit Duloxetine muss vermieden werden, da dies zu ausgeprägten Absetzphänomenen (Tinnitus, Angst, Verwirrtheit, innere Unruhe) führen kann. Das Absetzen sollte generell ausschleichend erfolgen (über zwei Wochen) (5).

### Wirkungsweise

Duloxetine hemmt die Wiederaufnahme (Re-uptake) von Noradrenalin und Serotonin in die präsynaptischen Vesikel und somit die Inaktivierung der Transmitter. Duloxetine wird gastrointestinal resorbiert. Die absolute orale Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei 32%–80%, maximale Plasmawerte werden nach ca. sechs Stunden erreicht. Duloxetine wird in der Leber über die Cytochrom P<sub>450</sub>-Isoenzyme CYP2D6 und CYP1A2 zu den beiden Hauptmetaboliten 4-Hydroxy-Duloxetine und 5-Hydroxy-6-Methoxy-Duloxetine, die pharmakologisch inaktiv sind, metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Duloxetine und seinen Metaboliten beträgt im Mittel zwölf Stunden, die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren, teilweise über die Fäzes. Dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben eine zweifach höhere maximale Plasmakonzentration und eine zweifach

vergrößerte Fläche unter der Konzentrations/Zeit-Kurve (AUC) (5). Duloxetine hat eine hohe pharmakokinetische Variabilität. Es ist ein mittelstarker Hemmer des CYP2D6 und kann bei zahlreichen Kombinationsbehandlungen zu klinisch relevanten Blutspiegelerhöhungen gleichzeitig verabreichter Medikamente, die wesentlich über CYP2D6 metabolisiert werden, führen (z. B. einige NSMRI wie Amitriptylin; Codein; Betablocker und andere) (9;10). Starke CYP1A2-Inhibitoren wie Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin können bei gleichzeitiger Gabe zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Duloxetine führen. Raucher können im Vergleich zu Nichtrauchern eine um nahezu 50% reduzierte Plasmakonzentration von Duloxetine aufweisen (CYP1A2-Induktor) (7).

### Wirksamkeit

Bei der Zulassung lagen vier randomisierte, doppelblinde, verum- und placebokontrollierte sowie zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien vor. In vier der Studien erhielten 1232 Patienten Duloxetine in den Dosierungen von täglich 2 x 20 mg bis täglich 2 x 60 mg. Als primäres Maß zur Einschätzung der Wirksamkeit diente

die Hamilton-Depression-Schweregrad-Skala (HAM-D). Duloxetine zeigte eine signifikante Abnahme der Punktezahl in der HAM-D, die Wirkung des Placebos erreichte dabei zwischen 54% und 92% der des Verums (11–14). In einer Studie war Duloxetine nach acht Wochen in einer Dosis von 80 mg täglich Paroxetin (20 mg täglich) überlegen,

\*Cymbalta® ist auch zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie und zur Behandlung der generalisierten Angststörung bei Erwachsenen zugelassen. Duloxetine ist weiterhin unter dem Präparat Yentreve® zur Behandlung von Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Belastungs(harn)inkontinenz zugelassen.

nicht jedoch in einer Tagesdosis von 40 mg; nach vier Wochen zeigte Duloxetin (80 mg täglich) gegenüber Paroxetin keinen Wirksamkeitsunterschied (14). In drei Studien hingegen fand sich kein Wirksamkeitsunterschied zwischen Duloxetin (60, 80 oder 120 mg täglich) und Paroxetin (20 mg täglich) (13;15;16). Ebenfalls kein Wirksamkeitsunterschied fand sich in einer Studie im Vergleich zum SSRI Escitalopram. Allerdings war Duloxetin am Studienende nach acht Wochen bezüglich der Response- und Remissionsraten auch Placebo nicht überlegen (17). Im Langzeitverlauf dieser Studie von acht

Monaten gab es ebenfalls keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen Duloxetin und dem SSRI (18). Sowohl im Acht-Wochen- als auch im Acht-Monats-Verlauf war Escitalopram besser verträglich als Duloxetin (17;18). In zwei weiteren Vergleichsstudien war Escitalopram signifikant besser wirksam als Duloxetin und führte zu weniger nebenwirkungsbedingten Abbrüchen der Behandlung (19;20). Ein indirekter Vergleich placebokontrollierter Studien (Meta-Regressionsanalyse) kam zu dem Ergebnis, dass kein Wirksamkeitsunterschied zwischen Duloxetin und Fluoxetin besteht (21).

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (7)

### □ Nebenwirkungen

- **Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Mundtrockenheit, Obstipation;
- **häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Angst, Libidoverminderung, abnormaler Orgasmus, Agitiertheit, abnormale Träume, Tremor, Nervosität, Lethargie, Paraesthesien, Geschmacksstörungen, unscharfes Sehen, Tinnitus, Herzklopfen, Hitzegefühl, Mydriasis, Erbrechen, Dyspepsie, Flatulenz, vermehrtes Schwitzen, Hautausschlag, Nachtschweiß, muskuloskeletale Schmerzen, Muskelsteifigkeit und -krämpfe, erektile Dysfunktion, Müdigkeit, Abdominalschmerzen, Erröten, Schüttelfrost;
- **gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Laryngitis, Überempfindlichkeitsreaktion, Hyperglykämie, Zähneknirschen, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Apathie, Aufmerksamkeitsstörung, Nervosität, Dyskinesie, Gangstörung, Mydriasis, Sehstörungen, Vertigo, Ohrschmerzen, Tachykardie, Blutdruckanstieg, kalte Extremitäten, orthostatische Hypotension, Synkope, Engegefühl im Rachen, Epistaxis, Gastroenteritis, Stomatitis, Gastritis, erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, alkalische Phosphatase), Hepatitis, akute Leberschädigung, Lichtüberempfindlichkeit der Haut, Kontaktdermatitis, Urtikaria, kalter Schweiß, erhöhte Neigung zu Blutergüssen, Muskelzuckungen, Nykturie, Harnverzögerung und -verhalten, Dysurie, Ejakulationsstörungen, verzögerte Ejakulation, sexuelle Dysfunktion, gynäkologische Blutungen, Hitze- und Kältegefühl, Unwohlsein, Durst, Gewichtszunahme, Kreatininphosphokinase-Anstieg;
- **selten** ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): Hypothyreose, Manie, Halluzinationen, Aggression und Wut, Krampfanfälle, anaphylaktische Reaktion, Glaukom, Mundgeruch, Hämatochezie, supraventrikuläre Arrhythmien (überwiegend Vorhofflimmern), Myoklonus, Krampf der Kaumuskulatur, Dehydratation, Hyponatriämie, SIADH, menopausale Symptome, erhöhter Cholesterinspiegel, anormaler Uringeruch;
- **Häufigkeit nicht bekannt**: Suizidgedanken und suizidales Verhalten, Halluzinationen, Serotonin-Syndrom, extrapyramidale Symptome, Akathisie, psychomotorische Unruhe, Hypertonie, hypertensive Krise, gastrointestinale Blutungen, Ikterus, Leberinsuffizienz, Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Brustschmerzen.

### □ Risiken

- Patienten müssen regelmäßig auf klinische Verschlechterung (Auftreten von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken, ungewöhnliche Verhaltensänderungen) beobachtet werden.

### □ Kontraindikationen

- Duloxetin ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zugelassen.
- Duloxetin darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern eingenommen werden. MAO-Hemmer müssen 14 Tage vor Einnahme von Duloxetin abgesetzt werden. Frühestens 14 Tage nach Absetzen von Duloxetin dürfen MAO-Hemmer gegeben werden.
- Schwere Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min).

### □ Vorsichtsmaßnahmen

- Bei dialysepflichtigen Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) treten erhöhte Duloxetin-Plasmaspiegel auf.
- Duloxetin sollte nicht mit anderen Substanzen, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (z. B. SSRI, andere SSNRI, NSMRI, Triptane, Johanniskraut), kombiniert werden, da ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand (Serotonin-Syndrom) auftreten kann.
- Duloxetin sollte nicht bei Patienten mit arterieller Hypertonie gegeben werden. Der Blutdruck sollte bei jedem Patienten vor Therapiebeginn und während des Behandlungszeitraumes regelmäßig überwacht werden.
- Engmaschige Kontrolle von Patienten unter Antikoagulantien-Therapie empfohlen.
- Keine gleichzeitige Anwendung von Duloxetin mit Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin (starken CYP1A2-Inhibitoren), da die Kombination zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Duloxetin führt.
- Applikation von Duloxetin nur mit Vorsicht bei Patienten mit Manie in der Anamnese, diagnostizierten bipolaren affektiven Störungen und/oder epileptischen Krampfanfällen.
- Duloxetin darf nicht bei Patienten mit einer Lebererkrankung, die zu einer Leberfunktionseinschränkung führt, eingesetzt werden.

## Kosten

Die bisherige Datenlage erbringt keinen Nachweis, dass die höheren Kosten für Duloxetin durch geringere indirekte Kosten kompensiert werden.

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup> in mg	Dosis (mg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
<b>SSNRI</b>				
Duloxetin	Cymbalta® 60 mg	60	60 / 120	748,85 / 1497,69
<b>NSMRI</b>				
Amitriptylin	Generikum	75	50 / 150 / 300 <sup>4</sup>	72,49 / 178,34 / 330,91
<b>SSRI</b>				
Citalopram	Generikum	20	20 / 40 / 60	111,11 / 194,40 / 351,06

Stand Lauertaxe: 01.02.2009

<sup>1</sup>nach (8), <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation, <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates bezogen auf die genannten Dosierungen einschließlich Import; gesetzliche Pflichtabgabe der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt, <sup>4</sup>300 mg Dosis nur für stationären Bereich.

Die Kostentabelle zeigt nur anhand eines Vertreters der Wirkstoffklasse einen Kostenvergleich und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## Literatur

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das im Internet unter <http://www.kbv.de/ais/14359.html> abrufbar ist.