

## ■ Arzneimittel im Blickpunkt - Ausgabe 14 – Juli 2008

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Wir recherchieren für Sie zu ausgewählten Arzneimitteln oder Arzneimittelgruppen die Studien-Literatur und bereiten diese Informationen fortlaufend für Sie auf.

**Verordnungsberatung@kvb.de**

Tel.: 01805-909290-30\*

Fax: 01805-909290-31\*

\*14 Cent je Min. für Anrufe aus dem Festnetz /  
abweichende Preise aus den Mobilfunknetzen

## ■ Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus (SSNRI) – Duloxetin und Venlafaxin

Die Entwicklung der Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus wurde überwiegend durch die Monoaminhypothese bestimmt. Davon ausgehend versprach man sich von Substanzen mit Wirkung auf noradrenerge und serotonerge Transmittersysteme vorteilhafte Effekte in der Depressionsbehandlung gegenüber Substanzen, die jeweils nur eines dieser Transmittersysteme beeinflussen. Diese Vorteile sollten vor allem in einem schnelleren Wirkungseintritt und einer überlegeneren Wirksamkeit liegen. Derzeit verfügbare Stoffe mit einer doppelten serotonergen und noradrenergen Aktivität - SNRI (= Serotonin–Noradrenalin–Reuptake–Inhibitoren) - sind Venlafaxin, Milnacipran und Duloxetin. Milnacipran wurde in Österreich bereits im Jahre 1998 zugelassen, hat dort aber nie eine herausgehobene Marktstellung erlangt und ist in Deutschland nicht zugelassen.

Derzeit besteht Unsicherheit darüber, ob die in Deutschland verfügbaren Substanzen Venlafaxin und Duloxetin in den angewandten Dosierungen in vivo eine ausgeprägte Noradrenalin-Reuptake-Hemmung auslösen und daher tatsächlich ihre Wirkung über den postulierten dualen Wirkmechanismus entfalten. Im Tyramin-Pressor-Test (einem in vivo-Test zur Beurteilung der NA-Aufnahme-Hemmung) zeigte sich bei einigen Versuchen eine noradrenerge Wirksamkeit von Duloxetin erst ab einer Dosierung von über 120 mg/d (Gillman et al., 2007). In der Dosierung von 60 mg/d war lediglich ein geringer Einfluss auf noradrenerge Antworten zu bemerken. Für Venlafaxin wurden Effekte auf die Noradrenalin-Reuptake-Hemmung ab einer Dosierung von 225 mg/d beobachtet, einige Studien fanden erst Effekte bei Dosierungen von über 375 mg/d (Frampton und Plosker, 2007, Gillman et al., 2007). Jedoch deutet der bestehende Verdacht vermehrter kardialer Nebenwirkungen bei hohen Dosierungen vor allem bei Venlafaxin darauf hin, dass das noradrenerge System bei hohen Dosen auch beeinflusst werden könnte. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, inwiefern für diese Substanzen mit einem dualen Wirkmechanismus innerhalb von kontrollierten klinischen Studien eine Überlegenheit gegenüber den mittlerweile zum Standard gewordenen Selektiven Serotonin Reuptake-Inhibitoren (SSRI) gezeigt werden konnte. Für beide Substanzen wurde wie für die meisten bisher etablierten älteren Antidepressiva auch eine Wirksamkeit gegenüber Placebo bewiesen. Ergebnisse zum Vergleich mit anderen Antidepressiva werden im Folgenden für beide Substanzen getrennt beleuchtet.

**Duloxetine:**

Die Datenlage zum Vergleich der klinischen Wirksamkeit von Duloxetine mit anderen Antidepressiva ist begrenzt. Für den Vergleich von Duloxetine mit den SSRI Fluoxetin und Paroxetin existieren Daten aus Placebo-Studien, in denen ein Vergleichsarm mit aktiver Kontrolle mitgeführt wurde. Diese Studien waren jedoch nicht darauf ausgelegt, einen Vergleich der beiden Substanzen durchzuführen und können daher nicht zur eindeutigen Bewertung der Wirksamkeit von Duloxetine im Vergleich zu diesen beiden SSRI dienen.

**Eine Übersicht über diese Studien gibt Tabelle 1 im Anhang.**

Es existieren drei Studien zum direkten Vergleich von Duloxetine mit Escitalopram und zwei gemeinsam ausgewertete Studien zum Vergleich von Duloxetine mit Venlafaxin XR über 15 Wochen. Beim 8-wöchigen Vergleich von 60mg/d Duloxetine mit 10mg/d Escitalopram zeigte sich Duloxetine in Bezug auf den Wirkungseintritt Escitalopram nicht unterlegen, war jedoch schlechter verträglich als Escitalopram. In einem weiteren Vergleich war Duloxetine (60mg/d) gegenüber Escitalopram (10-20mg/d) in Bezug auf die Schnelligkeit des Wirkungseintritts unterlegen, während sich in einer Studie mit längerer Dauer in Bezug auf den primären Endpunkt der Langzeiteffektivität kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsstrategien nachweisen ließ.

**Tabelle 2 im Anhang fasst die Ergebnisse der Vergleiche von Duloxetine mit Escitalopram zusammen.**

Im Vergleich von Duloxetine (60-120mg/d) mit Venlafaxin (150-225mg/d) zeigten sich in Bezug auf den Endpunkt des GBR-Assessment nach 12 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Antidepressiva.

**Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 3 aufgeführt.**

In Bezug auf die Verträglichkeit von Duloxetine fanden sich vor allem in den Studien zum Vergleich mit Escitalopram unter Duloxetine höhere Raten von Übelkeit und Mundtrockenheit, auch sind die Therapieabbruchraten unter Duloxetine teilweise signifikant höher als unter Escitalopram. Beim Vergleich mit Venlafaxin war die Abbruchrate unter Duloxetine ebenfalls höher als unter Venlafaxin (Frampton und Plosker, 2007).

**Venlafaxin:**

Venlafaxin wurde in mehreren klinischen Studien mit SSRI verglichen. Dabei wurden in einer Metaanalyse von Hansen (2005) nach den dort angegebenen Suchkriterien (direkte Vergleichsstudien mit einer Dauer von mindestens 3 Monaten mit ausreichender Patientenzahl und bewertbaren Kriterien) Studien zum Vergleich mit Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin gefunden. In einigen dieser Studien zeigten sich bessere Antwortraten für Venlafaxin, jedoch war dies nur in 3 von 21 Studien statistisch signifikant. Unter diesen drei Studien verglich eine die Wirksamkeit von Venlafaxin mit Sertralin, zwei verglichen Venlafaxin mit Fluoxetin (insgesamt wurden 7 Studien zum Vergleich dieser Stoffe gefunden, die anderen 5 Studien mit diesen Wirkstoffen zeigten keine Unterschiede in der Wirksamkeit). In Bezug auf die Geschwindigkeit des Wirkungseintrittes zeigte Venlafaxin nur in 3 von 12 Studien zum Vergleich mit SSRI signifikant höhere Antwortraten in den ersten 1-4 Wochen unter Venlafaxin. Zum Vergleich von Venlafaxin mit Fluoxetin wurden die Ergebnisse von sechs Studien gepoolt und zeigten eine höhere Ansprechrate von Venlafaxin. Jedoch verglich diese Metaanalyse auch die SSRI Fluoxetin und Sertralin untereinander und konnte dort eine höhere Effektivität von Sertralin im Vergleich zu Fluoxetin feststellen. Ebenso zeigte sich im Vergleich der Verträglichkeit von Venlafaxin und SSRI, dass unter Venlafaxin mehr Patienten unter Übelkeit und Erbrechen litten.

Eine andere Metaanalyse (Papakostas et al., 2007) mit weniger harten Einschlusskriterien (Studien ab 4 Wochen Länge) fand einen leichten Vorteil der SSNRI gegenüber den SSRI. Dieser statistische Effekt wurde jedoch von den Autoren mit einem Effekt von einer NNT von 24 assoziiert, der nach den Kriterien des NICE für die Depressionstherapie im Bereich einer fragwürdigen klinischen Relevanz liegt. Nemeroff et al. (2008) verglichen in einer Metaanalyse die Remissionsraten von Venlafaxin mit denen unter SSRI. Diese Analyse berücksichtigte jedoch nur von der Firma Wyeth durchgeführte Studien. Es fand sich ebenso wie schon bei Papakostas et al. (2007) eine leicht höhere Remissionsrate unter Venlafaxin, die mit einer NNT von 17 von fraglicher klinischer Relevanz ist. Beim Vergleich mit einzelnen SSRI zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Venlafaxin nur gegenüber Fluoxetin, bei Paroxetin, Sertralin und Citalopram konnte kein signifikanter Vorteil gefunden werden. Der leichten Überlegenheit von Venlafaxin im Vergleich zu den SSRI stehen signifikant höhere Abbruchraten wegen unerwünschter Nebenwirkungen unter Venlafaxin und damit eine schlechtere Verträglichkeit der Substanz gegenüber.

### **Wechsel bei therapieresistenter Depression**

Papakostas et al. (2008) untersuchten in einer Metaanalyse zur SSRI-resistenten Depression, ob ein Wechsel innerhalb der SSRI in Bezug auf die beobachteten Remissionsraten gegenüber einem Wechsel zu Non-SSRI unterlegen ist. In dieser Analyse, die allerdings keine Studien zu einem Switch zu Fluoxetin oder Escitalopram einschloss, fand sich ein leichter statistisch signifikanter Vorteil für den Wechsel zu einem Non-SSRI, der sich aus den einzelnen Studien jeweils nicht ergab (keine statistische Signifikanz). Diesem Effekt stand allerdings ein Trend zu mehr Therapieabbrüchen beim Wechsel zu Non-SSRI gegenüber SSRI entgegen (Abbruchrate beim Wechsel zu Non-SSRI: 17,7%, beim Wechsel zu SSRI: 11,5%). Obwohl dieser Effekt statistisch nicht signifikant war, ergäbe sich daraus rechnerisch eine Number needed to harm von 16, die damit niedriger ausfällt als die beobachtete NNT von 22 in Bezug auf die Remissionsrate. Ebenso fand sich kein signifikanter Unterschied in den generellen Ansprechraten beim Wechsel zu SSRI oder Non-SSRI, so dass das Ergebnis der etwas höheren Remissionsraten (mit fraglicher klinischer Relevanz) durch diese Sekundäranalyse nicht bestätigt werden konnte.

Die TORDIA-Studie (Brent et al., 2008) untersuchte die Fragestellung, ob bei einer SSRI-resistenten Depression eine Behandlung mit einem anderen SSRI oder mit Venlafaxin jeweils mit oder ohne Verhaltenstherapie bei Jugendlichen vorteilhafter ist. Dabei zeigte sich, dass ein Medikamentenwechsel mit zusätzlicher Verhaltenstherapie die besten Ergebnisse lieferte, während kein Unterschied zwischen einem Wechsel zu anderen SSRI oder Venlafaxin festzustellen war. Die Ergebnisse der TORDIA-Studie bestätigen die Ergebnisse der STAR D-Studie (Rush et al., 2006), die bei Erwachsenen, die nicht auf eine Citalopram-Therapie ansprachen, untersuchte, ob ein Wechsel zu Bupropion, Sertralin oder Venlafaxin bessere Ergebnisse erzielte. Die Autoren konnten dabei keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Therapieregimes feststellen.

### **NICE-Guideline**

Die britischen Guidelines des NICE (National Institute of Clinical Excellence) empfehlen aktuell eine Therapieinitiierung mit SSRI in generischer Form, vorzugsweise mit Fluoxetin oder Citalopram auf Grund der guten Verträglichkeiten dieser Substanzen. Als Antidepressiva der zweiten Wahl gelten andere SSRI oder Mirtazapin, aber auch Moclobemid, Reboxetin oder Venlafaxin. Das NICE empfiehlt, vor dem Ansetzen einer Venlafaxin-Therapie die höheren Abbruchraten bei höheren Kosten im Vergleich zu herkömmlicher SSRI-Therapie zu beachten. Ebenso sollte überprüft werden, ob die Patienten evtl. Bluthochdruck haben und dieser ausreichend eingestellt ist, während der Therapie sollte auf Symptome wie kardiale Dysfunktion geachtet werden. Das NICE empfiehlt ferner, dass Venlafaxin nur in hohen Dosierungen von 300 mg/d von einem erfahrenen Arzt angewendet werden sollte.

**Fazit:**

Venlafaxin und Duloxetin gehören zur Gruppe der neuen Antidepressiva, die über einen dualen Wirkmechanismus der Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Hemmung verfügen sollen. Bei beiden Substanzen wird eine Noradrenalin-Reuptake-Hemmung bei in-vivo-Untersuchungen erst in höheren Dosis-Bereichen erreicht (bei Venlafaxin ab 225mg/d, bei Duloxetin leichte Effekte bei 60mg/d). Daher ist unklar, inwiefern der postulierte duale Wirkmechanismus zum klinischen Effekt dieser beiden Substanzen beiträgt. Jedoch zeigen sich vor allem bei Venlafaxin Hinweise auf ein kardiologisches Nebenwirkungspotential der SSNRI, die auf eine Beeinflussung des noradrenergen Systems hindeuten. Ebenso ist unklar, ob der neue duale Wirkmechanismus signifikante Vorteile gegenüber der Standard-Therapie mit SSRI bietet. Ursprünglich wurde bei der Entwicklung dieser Substanzen erhofft, mit diesen schnellere Ansprechraten und bessere Wirkungen gegenüber den etablierten Antidepressiva zu erreichen. Während einige Metaanalysen hinsichtlich der Wirksamkeit geringe, aber statistisch signifikante Vorteile von teilweise fraglicher klinischer Relevanz der SSNRI gegenüber SSRI finden konnten, zeigten andere Metaanalysen und direkte Vergleiche in klinischen Studien keine signifikanten Vorteile. Hinzu kommen meist höhere Abbruchraten durch unerwünschte Nebenwirkungen der SSNRI im Vergleich zu den SSRI. Auch ist nicht vollkommen klar, ob bei SSRI-resistenten Depressionen der Einsatz von SSNRI an Stelle des Wechsels auf ein anderes SSRI bessere Ergebnisse liefern.

Für eine klare Beurteilung des Stellenwertes der SSNRI gegenüber den SSRI fehlen eindeutige große randomisierte Studien. Bisher deutet das Datenmaterial darauf hin, dass der Einsatz eher als Alternative zu den herkömmlichen SSRI erfolgen sollte, wobei hier höhere Abbruchraten und das höhere Nebenwirkungspotential zu beachten sind.

Ihre  
Kassenärztliche Vereinigung Bayerns

PS: Haben Sie uns Ihre aktuelle E- Mail Adresse schon mitgeteilt?  
- Unter [arztregister@kvb.de](mailto:arztregister@kvb.de) nehmen wir sie gern entgegen!

@ Bitte lesen Sie auch die anderen Ausgaben Arzneimittel im Blickpunkt unter [www.kvb.de](http://www.kvb.de) / **Praxisinformationen / Verordnungen / Arzneimittel im Blickpunkt**

② **Service Telefon Verordnung** - 01805-909290-30\*

**Tabelle 1 [modifiziert nach Frampton und Plosker, 2007]:**

<b>Studie</b>	<b>Therapie</b>	<b>Patienten</b>	<b>HAM-D-17-Gesamt-Score</b>	<b>%-Anteil der Patienten mit Therapieantwort<sup>a</sup></b>	<b>%-Anteil der Patienten mit Remission<sup>b</sup></b>
<b>Detke et al., 2002a</b>	Duloxetin 60mg 1x/d	121	-10,91***	62***	44***
	vs. Placebo	115	-6,05	29	16
<b>Detke et al., 2002b</b>	Duloxetin 60mg 1x/d	128	-10,46*	65**	43
	vs. Placebo	139	-8,29	42	28
<b>Goldstein et al., 2002</b>	Duloxetin 20-60mg 1x/d 2x/d	66	-9,73**	64	56*
	vs. Fluoxetin 20mg 1x/d	33	-7,75	52	30
	vs. Placebo	68	-6,61	48	32
<b>F1J-MC-HMAQb</b>	Duloxetin 20-60mg 2x/d	81	-8,00	49	40
	vs. Fluoxetin 20mg 1x/d	37	-7,63	41	30
	vs. Placebo	72	-7,10	39	29
<b>F1J-MC-HMATa</b>	Duloxetin 20mg 2x/d	90	-6,18	27	24
	Duloxetin 40mg 2x/d	81	-6,31	35	28
	Paroxetin 20mg 1x/d	87	-7,40**	44*	36*
	Placebo	89	-4,78	27	20
<b>Goldstein et al., 2004</b>	Duloxetin 20mg 2x/d	84	-7,42*	44	35
	Duloxetin 40mg 2x/d	86	-8,61**†	51**	50**†
	Paroxetin 20mg 1x/d	84	-6,22	40	37
	Placebo	88	-4,99	31	30
<b>Detke et al., 2004</b>	Duloxetin 40mg 2x/d	93	-11,0***	70**	51**
	Duloxetin 60mg 2x/d	93	-12,1***	77***	58***
	Paroxetin 20mg 1x/d	85	-11,7***	82***	47*
	Placebo	93	-8,8	47	30
<b>Perahia et al., 2006</b>	Duloxetin 40mg 2x/d	93	-12,1*	69*	49*
	Duloxetin 60mg 2x/d	102	-12,4*	74**	45
	Paroxetin 20mg 1x/d	97	-11,9	67	48
	Placebo	99	-10,8	54	33

a: Anteil der Patienten mit  $\geq 50\%$  Reduktion des HAM-D-17-Gesamtscore vom Basiswert beim letzten Beobachtungspunkt.

b: Anteil der Patienten mit einem HAM-D-17-Gesamtscore  $\leq 7$  beim letzten Beobachtungspunkt.

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  vs. Placebo; †  $p \leq 0,05$  vs. Paroxetin 20mg 1x/d

**Tabelle 2 [modifiziert nach Frampton und Plosker, 2007]:**

Studie	Therapie (1x/d)	Patienten	Anteil der Pat. mit $\geq 20\%$ Abnahme in der HAM-D-17-Maier-Subskala in Woche 2	HAM-D-17-Gesamt-Score in Woche 8	MADRS-Gesamtscore		% -Anteil der Patienten mit Therapieantwort <sup>a</sup>		% -Anteil der Patienten mit Remission <sup>b</sup>	
					Woche 8	Woche 24	Woche 8	Woche 24	Woche 8	Woche 24
<b>Khan et al., 2007</b>	Duloxetin 60mg	126		-9,6	-15,9		50		38	
	Escitalopram 10-20mg	136		-11,1 <sup>†</sup>	-18,0 <sup>†</sup>		68 <sup>†</sup>		44	
<b>Nierenberg et al., 2007</b>	Duloxetin 60mg	273	42,6***	-7,61*			49		40	
	Escitalopram 10mg	274	35,2**	-7,22			45		33	
	Placebo	137	21,5	-5,97			37		28	
<b>Wade et al., 2007</b>	Duloxetin 60mg	146	54,8		-17,4	-21,7	58	77	48	70
	Escitalopram 20mg	141	68,8 <sup>†</sup>		-19,5 <sup>†</sup>	-23,4	69 <sup>†</sup>	82	56	73

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  vs. Placebo; <sup>†</sup>  $p < 0,05$  vs. Duloxetin.

a: Anteil der Patienten mit  $\geq 50\%$  Reduktion des HAM-D-17-Gesamtscore (Nierenberg et al., 2007) oder des MADRS-Gesamtscore (Khan et al., 2007; Wade et al., 2007) vom Basiswert beim letzten Beobachtungspunkt.

b: Anteil der Patienten mit einem HAM-D-17-Gesamtscore  $\leq 7$  (Nierenberg et al., 2007) oder einem MADRS-Gesamtscore  $\leq 10$  (Khan et al., 2007) oder 12 (Wade et al., 2007) beim letzten Beobachtungspunkt.

**Tabelle 3 [modifiziert nach Hansen et al., 2005]**

<b>Studie</b>	<b>Patienten</b>	<b>Dauer</b>	<b>Therapieregime</b>	<b>Gesamtergebnis</b>	<b>Qualitative Bewertung<sup>†</sup></b>
<b>Bielski et al., 2004</b>	198	8	Escitalopram* 20mg/d vs. Venlafaxin XR 225mg/d	Keine Unterschiede	mittelmäßig
<b>Montgomery et al., 2004</b>	293	8	Escitalopram* 10-20mg/d vs. Venlafaxin XR 75-150mg/d	Keine Unterschiede	mittelmäßig
<b>Costa e Silva, 1998</b>	382	8	Fluoxetin 20-40mg/d vs. Venlafaxin 75-150mg/d	Keine Unterschiede	gut
<b>Alves et al., 1999</b>	87	12	Fluoxetin 20-40mg/d vs. Venlafaxin* 75-150mg/d	Keine Unterschiede	gut
<b>Tylee et al., 1997</b>	341	12	Fluoxetin 20mg/d vs. Venlafaxin* <sup>†</sup> 75-150mg/d	Keine Unterschiede	mittelmäßig
<b>Dierick et al., 1996</b>	314	8	Fluoxetin 20mg/d vs. Venlafaxin* 75-150mg/d	Signifikante Unterschiede	mittelmäßig
<b>De Nayer et al., 2002</b>	146	12	Fluoxetin 20-40mg/d vs. Venlafaxin* <sup>†</sup> 75-150mg/d	Signifikante Unterschiede	mittelmäßig
<b>Rudolph und Feiger, 1999</b>	301	8	Fluoxetin 20-60mg/d vs. Venlafaxin* 75-225mg/d	Keine Unterschiede	mittelmäßig
<b>Silverstone und Ravindran, 1999</b>	368	12	Fluoxetin 20-60mg/d vs. Venlafaxin* <sup>†</sup> 75-225mg/d	Keine Unterschiede	mittelmäßig
<b>Ballus et al., 2000</b>	84	24	Paroxetin 20-40mg/d vs. Venlafaxin* 75-150mg/d	Keine Unterschiede	mittelmäßig
<b>Mc Partlin et al., 1998</b>	361	12	Paroxetin 20mg/d vs. Venlafaxin* XR 75mg/d	Keine Unterschiede	mittelmäßig
<b>Mehtonen et al., 2000</b>	147	8	Sertralin 50-100mg/d vs. Venlafaxin* <sup>†</sup> 75-150mg/d	Signifikante Unterschiede	gut

<sup>†</sup>statistisch signifikante Unterschiede in einem Effektivitätsmesswert, abhängig von Studiengröße, Studienpopulation und Studiendesign.

\*Die Studie wurde vom Hersteller des Arzneimittels gesponsert oder mindestens einer der Autoren hatte Beziehungen zum Hersteller.

<sup>†</sup>statistisch signifikante Unterschied zugunsten dieses Arzneimittels



**Literatur:**

Alves C, Cachola I, Brandao J. Efficacy and tolerability of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. *Primary Care Psychiatry*. 1999; 5: 57-63.

Ballús C, Quiros G, De Flores T, de la Torre J, Palao D, Rojo L, Gutiérrez M, Casais L, Riesgo Y. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000 Jan;15(1):43-8.

Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004 Sep;65(9):1190-6.

Brent D, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Keller M, Vitiello B, Ritz L, Iyengar S, Abebe K, Birmaher B, Ryan N, Kennard B, Hughes C, DeBar L, McCracken J, Strober M, Sudath R, Spirito A, Leonard H, Melhem N, Porta G, Onorato M, Zelazny J. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial.

Costa e Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1998 Jul;59(7):352-7.

De Nayer A, Geerts S, Ruelens L, Schittecatte M, De Bleeker E, Van Eeckhoutte I, Evrard JL, Linkowski P, Fossion P, Leyman S, Mignon A. Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002 Jun;5(2):115-20.

Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2002 Apr;63(4):308-15.

Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res*. 2002 Nov-Dec;36(6):383-90.

Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004 Dec;14(6):457-70.

Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996 Jan;20(1):57-71.

F1J-MC-HMAQb: Eli Lilly: Clinical Study Summary: Study F1J-MC-HMAQ Study Group B. Abruf-bar unter: [http://www.lillytrials.com/results/by\\_product/results\\_cymbalta.html](http://www.lillytrials.com/results/by_product/results_cymbalta.html)

F1J-MC-HMATa: Eli Lilly: Clinical Study Summary: Study F1J-MC-HMAT Study Group A. Abruf-bar unter: [http://www.lillytrials.com/results/by\\_product/results\\_cymbalta.html](http://www.lillytrials.com/results/by_product/results_cymbalta.html)

Frampton JE, Plosker GL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2007;21(7):581-609.

Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007 Jul;151(6):737-48. Epub 2007 Apr 30.

Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2002 Mar;63(3):225-31.

Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Aug;24(4):389-99.

Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med*. 2005 Sep 20;143(6):415-26.

Khan A, Bose A, Alexopoulos GS, Gommoll C, Li D, Gandhi C. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig*. 2007;27(7):481-92.

McPartlin GM, Reynolds A, Anderson C, Casoy J. A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice. *Primary Care Psychiatry*. 1998;4:127-32.

Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. Venlafaxine 631 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 2000 Feb;61(2):95-100.

Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*. 2004;50(1):57-64.

Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry*. 2008 Feb 15;63(4):424-34.

NICE. Clinical guideline 23 (amended). Management of depression in primary and secondary care. April 2007; abrufbar unter: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)

Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, Sambunaris A, Tollefson GD, Wohlreich MM. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin*. 2007 Feb;23(2):401-16.

Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 1;62(11):1217-27.

Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*. 2008 Apr 1;63(7):699-704.

Perahia DG, Wang F, Mallinckrodt CH, Walker DJ, Detke MJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psychiatry*. 2006 Sep;21(6):367-78.

Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord*. 1999 Dec;56(2-3):171-81.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M; STAR\*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1231-42.

Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999 Jan;60(1):22-8.

Tylee A, Beaumont G, Bowden MW, Reynolds A. A double-blind, randomized, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe depression in general practice. *Primary Care Psychiatry*. 1997;3:51-8.

Wade A, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jul;23(7):1605-14.