



Experten Statement
Update Herbst 2006

*Duloxetine (Cymbalta®):
Ein neuer dualer Ansatz in der Depressionsbehandlung*

Experten Statement

TEILNEHMER:

PRIM. UNIV.PROF. DR. MICHAEL GERHARD BACH, UNIV.PROF. DR. KARL DANTENDORFER,
OA DR. EBERHARD DEISENHAMMER, UNIV.DOZ. DR. CHRISTIAN GERETSEGGER, PRIM. UNIV.DOZ.
DR. CHRISTIAN HARING, O. UNIV.PROF. DR. HARTMANN HINTERHUBER, UNIV.PROF. DR. PETER HOFMANN,
O. UNIV.PROF. DDR. HANS PETER KAPFHAMMER, O. UNIV.PROF. DR. DR. H.C. SIEGFRIED KASPER, PRIM.
UNIV.PROF. DR. PETER KÖNIG, PRIM. UNIV.PROF. DR. DR. MICHAEL LEHOFER, PRIM. UNIV.PROF. DR.
MICHAEL MUSALEK, PRIM. DR. THOMAS PLATZ, UNIV.DOZ. DR. MARGOT SCHMITZ, PRIM. UNIV.PROF. DR.
HERWIG SCHOLZ, DR. GEORG SCHÖNBECK, PRIM. UNIV.PROF. DR. HARALD SCHUBERT, PRIM. UNIV.PROF.
DR. CHRISTIAN SIMHANDL, PRIM. UNIV.PROF. DR. CHRISTOPH STUPPÄCK, UNIV.PROF. DR. KENNETH THAU,
PRIM. DR. ANDREAS WALTER, DR. ALBERT WUSCHITZ UND PRIM. UNIV.DOZ. DR. WERNER SCHÖNY

*Duloxetin (Cymbalta®):
Ein neuer dualer Ansatz in der Depressionsbehandlung
Experten Statement - Update Herbst 2006*

Inhaltsverzeichnis

- 1) Einleitung
 - 1. 1. Epidemiologie der Depression
 - 1. 2. Remission als Behandlungsziel
 - 1. 3. Depression schmerzt
 - 1. 4. Das duale Wirkprinzip

- 2) Duloxetin (Cymbalta®)
 - 2. 1. Pharmakodynamik
 - 2. 2. Pharmakokinetik
 - 2. 3. Datenlage zur klinischen Wirksamkeit
 - 2. 3. 1. Wirkung auf psychische Depressionssymptome, einschließlich Angst
 - 2. 3. 2. Hohe Remissionsraten
 - 2. 3. 3. Wirkung auf körperliche Symptome, einschließlich Schmerzen
 - 2. 3. 4. Verträglichkeit und Sicherheit
 - 2. 3. 5. Dosierung

- 3) Zusammenfassung

- 4) Literatur

Editorial



Nr.

September 2006

im sechzehnten

Jahr

Duloxetine (Cymbalta®): Ein neuer dualer Ansatz in der Depressionsbehandlung Experten Statement - Update Herbst 2006

1. EINLEITUNG

1.1. Epidemiologie der Depression

Depressive Störungen gehören mit einer Inzidenz von 8–20% (Lebenszeitprävalenz: ca. 17%) zu den häufigsten psychischen Erkrankungen überhaupt (Vos *et al*, 2004). Bereits im Jahr 1990 rangierte nach Untersuchungen der WHO die Major Depression auf Rang vier der 15 Hauptursachen für „verlorene Lebensjahre durch schwerwiegende Behinderung oder Tod“ („disability adjusted life years“: DALY); Schätzungen zufolge wird die Depression im Jahr 2020 nach der ischämischen Herzerkrankung bereits den zweiten Rang in der DALY-Statistik einnehmen (Ustun *et al*, 2004).

Die heutige Modellvorstellung zur Krankheitsentstehung affektiver Störungen geht von einer multifaktoriellen Genese aus, wonach genetische, biologische und psychosoziale Faktoren in komplexer Weise miteinander interagieren. Ausgehend von der Monoamin-Hypothese, die einen Mangel zentral verfügbarer Monoamine (Serotonin, Noradrenalin) als pathophysiologische Grundlage der Depression postuliert, besteht der Ansatzpunkt aller psychopharmakologischen Bemühungen in einer Beeinflussung der zentralnervösen Neurotransmission. Der Wirkmechanismus der Mehrheit der Antidepressiva besteht in einer Erhöhung der Transmitterkonzentration im syn-

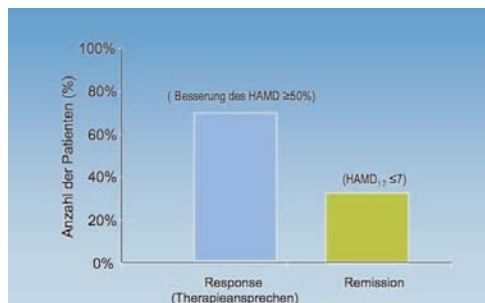
naptischen Spalt, entweder durch Hemmung der Wiederaufnahme der Monoamine in das präsynaptische Neuron oder durch Hemmung des synaptischen (enzymatischen) Abbaus der Neurotransmitter (Kasper *et al*, 2002).

1.2. Remission als Behandlungsziel

Depressive Erkrankungen sind mit erheblichem individuellen Leiden sowie einer erhöhten Mortalität und Morbidität vergesellschaftet. Die Neuerungen auf dem Gebiet der Psychopharmakologie haben dazu beigetragen, die Prognose der Depression wesentlich zu verbessern. Das Ansprechen auf eine Therapie („Response“), definiert als mindestens 50%-ige Reduktion in der Hamilton-Depressionsskala (HAMD), dient als gebräuchlicher Effektivitätsparameter in der Beurteilung der antidepressiven Wirkpotenz einer Substanz. Von Experten wird zunehmend das Erreichen einer Remission, also eines praktisch symptomfreien Zustandes (HAMD 17-Item-Version ≤ 7), als primäres Behandlungsziel gefordert. Studien zeigen allerdings, dass bei lediglich einem Drittel der Patienten unter der initialen antidepressiven Monotherapie mit einer Remission der depressiven Symptomatik zu rechnen ist (Fawcett *et al*, 1997; O'Reardon *et al*, 1998) (Abb. 1). Auffallend hohe Remissionsraten konnten hingegen bereits

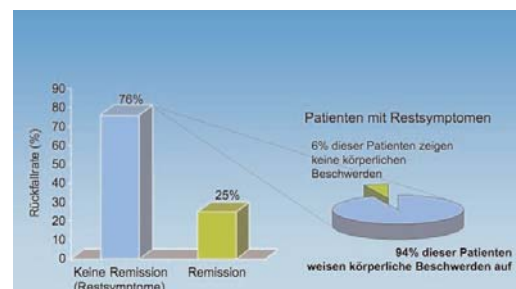


Abbildung 1
Depression:
Remission als Behandlungsziel



In klinischen Studien zeigten ca 1/3 der Patienten nur teilweise oder keine Response (Besserung des HAMD $\geq 50\%$) auf die medikamentöse Therapie. Lediglich 1/3 erreichten eine Remission (HAMD₁₇ ≤ 7) (nach Fawcett *et al*, 1997; O'Reardon *et al*, 1998)

Abbildung 2
Depression:
Höheres Rückfallrisiko bei Restsymptomen



Patienten, bei denen keine Remission der depressiven Symptomatik erzielt wird, haben ein höheres Rückfallrisiko. Sehr häufig manifestieren sich depressive Restsymptome in Form von körperlichen Beschwerden (nach Keller *et al*, 1984; Cornwall *et al*, 1997; Paykel *et al*, 1995).

in der Vergangenheit für jene Antidepressiva belegt werden, die einen dualen Wirkmechanismus aufweisen, die also eine therapeutische Beeinflussung sowohl des serotonergen als auch des serotonergen Transmittersystems aufweisen (Müller et al, 2004; Zajecka et al, 2004).

Es ist bekannt, dass Patienten mit depressiver Residualsymptomatik ein erhöhtes Rückfallsrisiko sowie eine erhöhte Gefahr der Chronifizierung der Erkrankung aufweisen (Keller et al, 1984; Cornwall et al, 1997). Sehr häufig manifestieren sich depressive Restsymptome in Form von körperlichen Symptomen, vor allem Schmerzen, was den Behandlungs- und Krankheitsverlauf negativ beeinflusst (Paykel et al, 1995) (Abb. 2).

1. 3. Depression schmerzt

Viele depressive Patienten weisen überlappende emotionaler und körperliche Symptome unterschiedlichen Schweregrades auf. Einerseits erhöhen chronische Schmerzsyndrome die Vulnerabilität für die Entwicklung einer Depression, andererseits zeigen Untersuchungen, dass sich depressive Symptome häufig in Form von unspezifischen körperlichen, insbesondere schmerzhaften Symptomen manifestieren. Im Rahmen einer internationalen Studie an 1146 depressiven Patienten stellte sich heraus, dass 69% ausschließlich aufgrund von körperlichen Beschwerden im Rahmen der Depression ihren Hausarzt aufsuchten (Simon et al, 1994). In einer Untersuchung von Ohayon et al. (2004) mit mehr als 18.900 Patienten konnte gezeigt werden, dass Menschen mit Depression ein gegenüber der Normalpopulation 4-fach erhöhtes Risiko aufweisen, an einem Schmerzsyndrom zu leiden. Häufig werden körperliche Beschwerden jedoch nicht als depressive Symptome gewertet, was die Diagnose und auch den Verlauf der depressiven Erkrankungen verkompliziert. Die hohe Komorbidität von Depression und Schmerz erklärt sich aus der Tatsache, dass zwischen der zentralen Schmerzverarbeitung und der Regulation affektiver Funktionen anatomische und neurochemische Nahtstellen existieren, die einer Beeinflussung durch Serotonin und Noradrenalin des unterliegen. Ein Ungleichgewicht im Serotonin- und Noradrenalin-Haushalt, wie es bei depressiven Störungen vermutet wird, dürfte somit auch die Schmerzwahrnehmung beeinflussen.

Am besten untersucht ist in diesem Zusammenhang das System der deszendierenden Schmerzhemmung. Dieses endogene Schmerzhemmsystem nimmt seinen Ursprung im Locus coeruleus und im Nucleus raphe medianus (Feuerstein, 1997) und erhält Afferenzen aus kortikalen und limbischen Arealen. Über serotonerge und noradrenerge Bahnen wird die Umschaltung und Weiterleitung nozizeptiver Reize auf die langen aufsteigenden Schmerzbahnen moduliert und

somit die Schmerzverarbeitung verändert. Bei einem Schmerzreiz werden also, ausgehend vom Locus coeruleus und Nucleus raphe medianus Noradrenalin und Serotonin ausgeschüttet, die ihre inhibitorischen Einflüsse auf die nozizeptiven Hinterhornneurone des Rückenmarks geltend machen und somit die Schmerzschwelle erhöhen (Keller et al, 2006). Dieser Mechanismus der deszendierenden zentralen Schmerzhemmung gilt auch als wesentliches Erklärungsmodell für die hinreichend belegten antinozizeptiven Eigenschaften der trizyklischen Antidepressiva (Lynch et al, 2000).

1. 4. Das duale Wirkprinzip

Die beiden Monoamine Noradrenalin und Serotonin spielen die wohl wesentlichste Rolle hinsichtlich Phänomenologie und Verlauf depressiver Störungen. Einzelne Symptomkomplexe werden vorwiegend mit Störungen im Bereich des serotonergen oder des noradrenergen Systems assoziiert; allgemein ist aber von einem komplexen Wechselspiel beider Transmittersysteme und von überlappenden Funktionen auszugehen. Eine Aktivierung beider Transmitter-Systeme resultiert somit in einer umfassenderen und effektiveren Behandlung depressiver Symptome (Müller et al, 2004; Zajecka et al, 2004). Angenommen wird auch, dass durch eine gleichzeitige therapeutische Beeinflussung beider Transmittersysteme neben den psychischen auch die körperlichen Symptome der Depression gelindert werden (Bombholt et al, 2005).

Die vermutete Überlegenheit eines dualen Wirkprinzips wird durch eine Reihe an Daten sowie durch klinische Erfahrungen erhärtet. So ist beispielsweise bekannt, dass mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) bei schweren Depressionssyndromen häufig nicht das Auslangen zu finden ist (Anderson et al, 1998). Belegt ist vor allem die Unterlegenheit der SSRIs gegenüber jenen trizyklischen Substanzen, die eine starke noradrenerge Teilwirkung aufweisen (Olver et al, 2001; Tran et al, 2003). Die Nachteile trizyklischer Substanzen, die als "dirty drugs" unselektiv verschiedenste Rezeptorsysteme beeinflussen, sind allerdings hinlänglich bekannt und vor allem bei der älteren Patientenpopulation (kardiotoxische und der sedierende Nebenwirkungen) problematisch. Die Annahme eines zusätzlichen therapeutischen Benefits durch gleichzeitige Beeinflussung des serotonergen und des noradrenergen Transmittersystems hat sich mit der Entwicklung der modernen dualen Antidepressiva (selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SNRIs) bestätigt (Nelson, 1998). Mit Duloxetine steht ein neues Antidepressivum mit dualem Wirkprinzip zur Verfügung, das sich durch eine potente und ausgewogene Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmung auszeichnet (Kirwin et al, 2005).



2. DULOXETIN (CYMBALTA®)

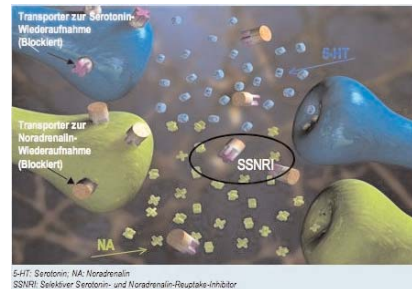
2. 1. Pharmakodynamik

Duloxetin stellt einen selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer dar. Der Wirkmechanismus besteht in einer Blockade jener Transportproteine, die die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin in das präsynaptische Neuron vermitteln (Abb. 3). Auf diese Weise wird die Konzentration der Monoamine Serotonin und Noradrenalin in verschiedenen Gehirnbereichen erhöht (Kihara *et al.*, 1995; Chalon *et al.*, 2003; Stahl, 2003) (Abb. 4). Zu histaminergen, dopaminergen, cholinergen und adrenergen Rezeptoren besteht keine signifikante Affinität. Diese hohe Selektivität wird unter anderem mit der guten Verträglichkeit von Duloxetin in Zusammenhang gebracht (Anttila *et al.*, 2002).

Bemerkenswert ist, dass Duloxetin unabhängig von der Dosierung beide Transmittersysteme gleichmäßig beeinflusst. Im Gegensatz zu anderen SSNRIs, die ihre noradrenerge Wirkkomponente erst in höheren Dosisbereichen entfalten, wird die balancierte serotonerg-noradrenerge Wirkung von Duloxetin also bereits bei der empfohlenen Start- und Erhaltungsdosis von 1 x täglich 60mg voll ausgeschöpft (Takano *et al.*, 2006). Rezeptorbindungsstudien haben dies eindrucksvoll bestätigt. So zeigt beispielsweise eine Vergleichsstudie, in der die in vitro- und in vivo Bindungsaffinitäten von Duloxetin und Venlafaxin verglichen wurden, dass Duloxetin mit einer wesentlich größeren Affinität sowohl an den Serotonin- als auch den Noradrenalintransporter bindet als Venlafaxin (Beique *et al.*, 1998; Bymaster *et al.*, 2001). In einer rezenten Bindungsstudie wurden die drei dualen Substanzen Duloxetin, Venlafaxin und Milnacipran hinsichtlich ihres Bin-

Abbildung 3

Duloxetin: Dualer Wirkmechanismus durch ausgewogene Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin



Duloxetin ist ein selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Durch Blockade jener Transportproteine, die die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin in das präsynaptische Neuron vermitteln, steigt die Konzentration der beiden Monoamine im synaptischen Spalt. Duloxetin beeinflusst beide Transmittersysteme gleichmäßig und unabhängig von der Dosis. (nach Bymaster *et al.*, 2004)

ungsverhalten und der Beeinflussung der Transmitterspiegel verglichen (Koch *et al.*, 2003). Hier zeigte sich für Duloxetin die potenteste Affinität und Blockade beider Monoamin-Transporter (Abb. 5) und damit auch die ausgeprägteste Erhöhung der extrazellulären Monoamin-Konzentrationen.

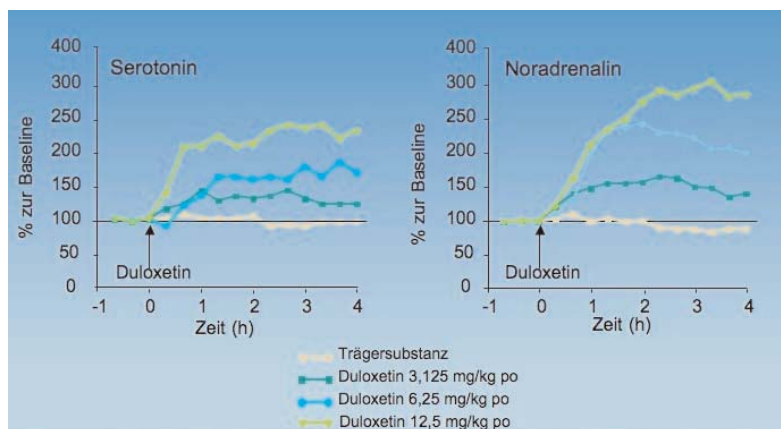
2. 2. Pharmakokinetik

Duloxetinhydrochlorid ((S)-(+)-N-methyl-γ-(1-naphthalenylloxy)-2-thiophenepropanaminehydrochlorid) wird nach oraler Verabreichung gut absorbiert. Die Bindung an Plasmaproteine beträgt 96%. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird 6 Stunden nach Einnahme erreicht; die absolute Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei 50%.

Die Aufnahme von Nahrung verzögert die Zeit bis zum Erreichen des Konzentrationsmaximums um etwa 4 Stunden, wirkt sich aber nicht relevant auf die maximale Plasmakonzentration aus. Die Metabolisierung von Duloxetin erfolgt über die Isoenzyme CYP 2D6 und CYP 1A2 des Cytochrom-P450-Systems. Die Eliminationshalbwertszeit von Cymbalta® liegt bei durchschnittlich 12 Stunden. Der größte Anteil der Metabolite von Duloxetin wird über den Urin ausge-

Abbildung 4

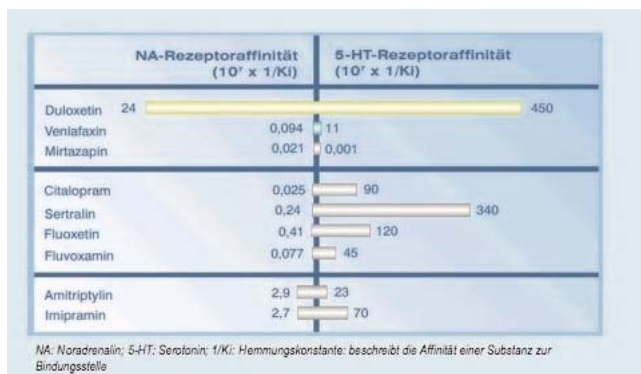
Duloxetin: Erhöhung der Monoaminkonzentration im synaptischen Spalt



Duloxetin und Monoaminkonzentration (Mikrodialyse im Frontalcortex der Ratte) Duloxetin bewirkt einen Anstieg der extrazellulären Serotonin- und in Gehirnregionen, die in der Ausprägung der depressiven Symptomatik eine wichtige Rolle spielt (nach Kihara *et al.*, 1995).

Abbildung 5

Vergleich der Bindungsaffinitäten verschiedener Antidepressiva zum Serotonin- und Noradrenalin Transporter



Wiederaufnahmehemmung an Serotonin- und Noradrenalin-Transportern in vitro: Kompetitive Hemmung an humanen Monoamin-Transportern: Duloxetin weist die höchste und ausgewogenste Affinität zum Serotonin- und Noradrenalin-Transporter auf. Nach Richelson (2002)

2. 3. Datenlage zur klinischen Wirksamkeit von Duloxetin

2. 3. 1. Wirkung auf psychische Depressionssymptome einschließlich Angst

Im Zuges des Zulassungsverfahrens wurden 7 kontrollierte klinische Studien zu Cymbalta® mit insgesamt mehr als 2.300 depressiven Patienten durchgeführt (Schatzberg et al., 2003; Mallinckrodt et al, 2004; Cowen et al, 2005; Brannan et al, 2005; Hudson et al, 2005), darunter Vergleichsstudien mit den SSRIs Fluoxetin und Paroxetin (Goldstein et al, 2002; Goldstein et al, 2004a), eine Open-Label-Langzeitstudie über 52 Wochen (Raskin et al. 2003), Studien zur einmaligen täglichen Einnahme (Deetke et al, 2002) sowie eine Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit in der akuten (8-wöchigen) und längerfristigen (6-monatigen) Behandlung depressiver

Patienten (Deetke et al, 2004). Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurde eine Vielzahl valider Ratinginstrumente verwendet, unter anderem die 17-Punkte-Hamilton-Depressionsskala (HAMD 17), die Montgomery-Asperg- Depressionsskala (MADRS), der Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) und of Severity (CGI-I; CGI-S) sowie die Visuelle Analogskala (VAS) zur Beurteilung schmerzhafter Depressionssymptome.

In der kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie zur einmaligen täglichen Einnahme (N=245) wurde die Wirksamkeit von Duloxetin 60 mg/ Tag mit Placebo verglichen (Detke et al, 2002). Hinsichtlich der Reduktion des HAMD 17-Wertes wurde eine gegenüber Placebo signifikante Überlegenheit von Duloxetin ab der 2. Woche dokumentiert. Darüber hinaus kam es bereits ab der ersten Behandlungswoche zu einer signifikanten Reduktion psychischer Angst (HAM-D17: Item 10 psychische Angst, (p<0,01)) (Abb. 7 und 8). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit der Remission lag bei den mit Duloxetin (60mg einmal täglich) behandelten Patienten fast dreimal so hoch wie bei Patienten, die Placebo erhielten (44% vs. 16%, p<0,001), d.h. nach neunwöchiger Behandlung mit Duloxetin war fast jeder 2. Patient symptomfrei.

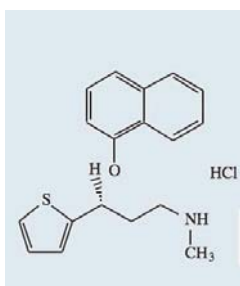
Duloxetin zeichnete sich in Untersuchungen zudem durch eine hohe Effektivität in der rezidivprophylaktischen Langzeittherapie aus. In Langzeitstudien zur Rückfallsprävention wurden die Patienten, die auf eine Akuttherapie mit Duloxetin 60mg/Tag ansprachen, für weitere 6 Monaten entweder auf Duloxetin 60mg/Tag oder Placebo randomisiert. Bezogen auf das primäre Endziel, die Rückfallsprävention (gemessen als die Zeit bis zum Auftreten des Rückfalls) zeigte Duloxetin gegen-

schieden (Sharma et al., 2000; Lantz et al., 2003) (Abb. 6).

Mittelschwere Erkrankungen der Leber (Child-Plugh B) und schwere Nierenfunktionseinschränkungen (Kreatinin- Clearance <30ml/min) beeinflussten die Pharmakokinetik von Duloxetin, weshalb der Einsatz von Duloxetin bei diesen Patienten nicht empfohlen wird. Bei Kombination mit starken CYP1A2-Inhibitoren wurden Erhöhungen der Plasmaspiegel von Duloxetin beobachtet, weshalb die gleichzeitige Gabe potenter CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Gyrase-Hemmer wie Ciprofloxacin, Enoxacin, Norfloxacin) kontraindiziert ist. Mit oralen Kontrazeptiva oder anderen steroidalen Arzneimitteln wurden keine Interaktionen berichtet.

Abbildung 6

Duloxetin: Chemische Struktur, Pharmakokinetik



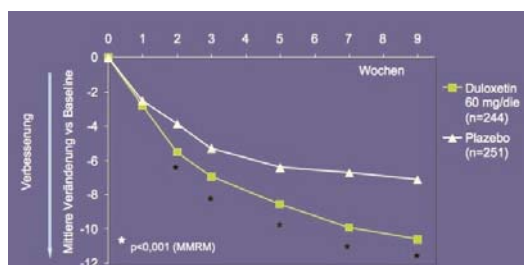
- Pharmakokinetische Eckdaten
- Resorption unabhängig von der Nahrungsaufnahme
- Durchschnittliche Halbwertszeit 12 Stunden
- Maximale Plasmakonzentration nach durchschnittlich 6 Stunden erreicht
- Plasmaproteinbindung: 96%
- Metabolismus über CYP1A2 und CYP2D6
- Renal eliminierte Metabolite pharmakologisch inaktiv
- Relativ geringes Interaktionspotential

Duloxetinhydrochlorid (Cymbalta®)
(S)-(+)-N-methyl-7-(1-naphthalenyloxy)-2-thiophenopropanaminehydrochlorid
(nach Lantz et al., 2003)



Abbildung 7

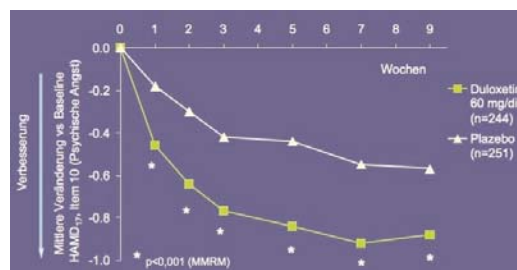
Duloxetine:
Signifikante antidepressive Wirksamkeit



Gepoolte Daten aus 2 identischen, unabhängigen Studien: Signifikante, Placebo überlegene Reduktion des HAM-D-17 Gesamtwertes ab der zweiten Behandlungswoche, die über die gesamte Behandlungsdauer anhält (nach Brannan et al, 2005; Detke et al, 2002)

Abbildung 8

Duloxetine:
Signifikante Wirkung auf Angst im
Rahmen der Depression



Gepoolte Daten aus zwei identischen, unabhängigen Studien: Signifikante Reduktion der Angstsymptomatik (Item 10 der HAM-D-17-Skala) ab der ersten Behandlungswoche, die über die gesamte Behandlungsdauer anhält (nach Detke et al, 2002; Brannan et al, 2002; Dunner et al, 2003).

über Placebo einen signifikanten Wirksamkeitsvorteil (Raskin et al, 2003, Perahia et al, 2006).

Auch für Subpopulationen älterer depressiver Patienten liegen mittlerweile die Ergebnisse gepoolter Analysen sowie großer offener Untersuchungen vor, die die Effektivität und Tolerabilität von Duloxetine in dieser Patientengruppe sowie die günstige Beeinflussung kognitiver Funktionen durch Duloxetine belegen (Wohlfreich et al, 2004b; Nelson et al, 2005; Burt et al, 2005).

2. 3. 2. Hohe Remissionsraten

Gepoolte Remissionsraten aus sechs 8-wöchigen doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien zeigten ebenfalls hohe Remissionsraten für Duloxetine. Die Remissionsrate für Duloxetine war für das gesamte Kollektiv der randomisierten Patienten (N=1656) mit 43% signifikant höher als unter Placebo (28%) sowie gegenüber

den SSRI-Vergleichssubstanzen (38%) zahlenmäßig überlegen. Innerhalb der Population der mittelgradig bis schwer depressiven Patienten (Baseline-HAM-D17 ≥ 18) lag die Remissionsrate für Duloxetine (38%) statistisch signifikant höher als unter Placebo (18%; $p < 0,05$) und unter SSRI (29%; $p = 0,013$) (Thase et al, 2003) (Abb. 9).

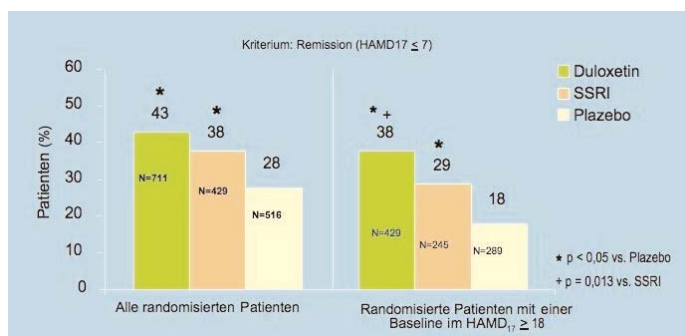
Auch in einer offenen 1-Jahres-Studie (N=1,279) zur Sicherheit von Duloxetine in flexibler Dosierung von 80–120mg/Tag zeigten sich signifikante und über die gesamte Studiendauer anhaltende Reduktionen der CGI-S- und HAM-D17-Werte, wobei die Wirksamkeit sowie beeindruckende Ansprech- und Remissionsraten: waren Nach 52 Wochen hatten 90% der Patienten auf die Therapie angesprochen und 82% hatten eine Remission erzielt (Raskin et al, 2003).

2. 3. 3. Wirkung auf körperliche Symptome, einschließlich Schmerzen

Um die Wirksamkeit von Duloxetine auf körperliche bzw. schmerzhaftige Depressionssymptome zu beurteilen, wurden die Veränderungen jener HAM-D17-Subitems, die der Erfassung körperlicher Depressionssymptome dienen, analysiert. Zusätzlich wurden Änderungen der Schmerzintensität mittels visueller Analogskala (VAS) erhoben. Hierbei zeigte sich unter Duloxetine eine gegenüber Placebo signifikante Reduktion aller über die HAM-D17-Skala gemessenen körperlichen Beschwerden. Ebenso konnten Verbesserungen bei den VAS-Werten aller untersuchten körperlichen Symptome belegt werden (Detke et al, 2002). Am

Abbildung 9

Remissionsraten unter Duloxetine

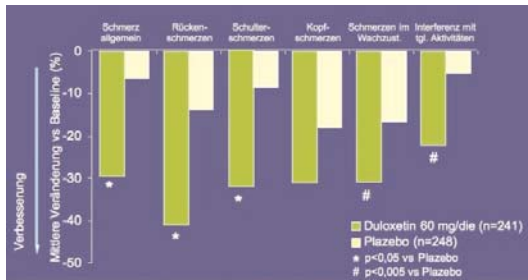


Gepoolte Daten aus 6 randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien: Remissionsraten nach 8 Wochen (nach Thase, et al, 2003): Signifikant höhere Remissionsraten unter Duloxetine als unter Placebo für das gesamte Kollektiv sowie signifikant höhere Remissionsraten unter Duloxetine im Vergleich zu SSRIs und Placebo bei Patienten mit mittelgradig bis schwerer Depression (HAM-D₁₇ ≥ 18)



Abbildung 10

Wirkung von Duloxetin auf körperliche Beschwerden, insbesondere auf Schmerzen im Rahmen der Depression



Bestimmung des Schweregrads des Schmerzes mittels VAS (Visuelle Analogskala): Gepoolte Daten aus 2 identischen, unabhängigen Studien (nach Fava et al, 2004; Detke et al 2002): Signifikante Reduktion des Gesamtschmerzempfindens sowie aller gemessener Einzelschmerzsymptome (Ausnahme Kopfschmerz: signifikante numerische Überlegenheit) unter Duloxetin 60mg/Tag

Ende der Studie war die Verbesserung unter der Therapie von Duloxetin mit Ausnahme der Kopfschmerzsymptomatik (für die sich ebenfalls eine numerische Überlegenheit zeigte) für alle Beschwerden gegenüber Plazebo signifikant (Abb. 10). Hinsichtlich des Symptoms „Rückenschmerzen“ zeigte sich unter Duloxetin bereits ab der ersten Behandlungswoche eine signifikant überlegene und bis Studienende anhaltende Verbesserung ($p < 0,05$).

Aufgrund der Verbesserung der Rückenschmerzen schon nach der ersten Behandlungswoche sowie der Ergebnisse von Pfadanalysen (Fava et al, 2004) kann von einem intrinsischen (d. h. von der antidepressiven Wirkung unabhängigen) Effekt von Duloxetin auf die körperlichen bzw. schmerzhaften Symptome Beschwerden ausgegangen werden. Diese Annahme wird durch eine robuste Datenlage hinsichtlich des analgeti-

Abbildung 11

Duloxetin: Modulation des Schmerzempfindens durch Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin



Auf- und absteigende noradrenerge und serotonerge sind Teil des zentralen Schmerzsystems und haben einen hemmenden Einfluss auf die nozizeptiven Hinterhornneurone. Die schmerzhemmende Wirkung von Duloxetin wird mit der ausgewogenen Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin in Zusammenhang gebracht: durch die gesteigerte Aktivität beider Transmitter dürfte es zu einer Verstärkung des deszendierenden Schmerzsystems und so zu einer Absenkung der Schmerzschwelle auf spinaler Ebene kommen.

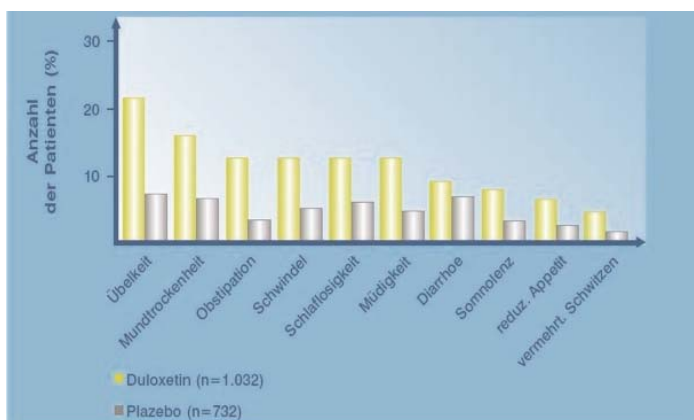
schen Effekte von Duloxetin sowohl bei depressionsassoziierten Schmerzen (Wohrlich et al, 2004a; Goldstein et al, 2004b; Masand et al, 2005) auch bei isolierten Schmerzsyndromen unterschiedlicher Ätiologie, z. B. der Fibromyalgie und der diabetischen Polyneuropathie bestätigt (Goldstein et al, 2005; Arnold et al, 2005 Offenbacher et al, 2005, Raskin et al, 2006). Seit Juli 2005 ist Duloxetin auch in der Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie über die europäische Zulassungsbehörde EMEA zugelassen.

2. 3. 4. Verträglichkeit und Sicherheit

Inzidenz und Ausmaß unerwünschter Wirkungen wurden anhand der umfassenden Datenbasis der Plazebo kontrollierten Studien zu Duloxetin (Nemeroff et al, 2002; Hudson et al, 2005) sowie im Rahmen einer offenen 1-Jahres-Studie zur Verträglichkeit (Raskin et al, 2003) erhoben. Als wesentlichste Nebenwirkungen wurden Übelkeit, Mundtrockenheit, Obstipation, Schwindel, Müdigkeit und Schlafstörungen berichtet (Abb. 12). Unerwünschte Wirkungen waren in der Regel mild ausgeprägt, traten vor allem zu Behandlungsbeginn auf und remittierten mit zunehmender Therapiedauer. Die mittlere Dauer der zu Behand-

Abbildung 12

Nebenwirkungsprofil von Duloxetin



Nebenwirkungen, die im Vergleich zu Plazebo signifikant häufiger (Inzidenz $\geq 5\%$) auftraten: Gepoolte Daten aus Plazebo kontrollierten Studien mit Duloxetin 40-120 mg/Tag (nach Nemeroff et al, 2002)

lungsbeginn auftretenden Übelkeit lag bei 5–7 Tagen und wurde von 94% der Patienten als mild bis mäßig bewertet. Der prozentuale Anteil der Patienten, die nach der ersten Behandlungswoche über eine neu auftretende Übelkeit berichteten, war mit Placebo vergleichbar (*Greist et al, 2004*).

Es zeigten sich keine klinisch signifikante Änderungen von Vitalparametern wie EKG, Blutdruck oder Herzfrequenz, sodass von einer hohen kardiovaskulären Sicherheit ausgegangen werden kann (*Thase et al, 2005*). Mittlere Blutdruckerhöhungen betragen in einem untersuchten Kollektiv von 1.279 Patienten weniger als 1 mm Hg (*Raskin et al, 2003*); Erhöhungen der Pulsrate betragen durchschnittlich weniger als 2 Herzschläge pro Minute. Messungen der frequenzkorrigierten QT-Intervalle zeigten keinen Unterschied zu Placebo.

Bezüglich sexueller Nebenwirkungen zeigte sich ein günstiges Verträglichkeitsprofil für Dulo-

xetin: die Inzidenz von Libidostörungen betrug 3,1% (Placebo: 0,7%). Darüber hinaus kann Duloxetine anhand der vorliegenden Daten als gewichtsneutral eingestuft werden (*Raskin et al, 2003*).

2. 3. 5. Dosierung

Duloxetine (Cymbalta®) ist in Darreichungsformen von 30mg und 60mg Kapseln erhältlich. Die empfohlene Start- und Erhaltungsdosis von Duloxetine beträgt 1 x 60mg täglich. Bei einigen Patienten kann eine höhere Dosis als die empfohlene Dosierung nützlich sein (Maximaldosis: 120mg/Tag) Bei Patienten, die zu Behandlungsbeginn über ausgeprägtere Übelkeit klagten, kann eine abendliche Gabe, die Einnahme mit den Mahlzeiten oder ein langsames Auftreten (Startdosis 30mg/Tag und Steigerung auf 60mg innerhalb einer Woche) erwogen werden.

3. ZUSAMMENFASSUNG

- *Duloxetine ist ein selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der andere (histaminerge, cholinerge oder adrenerge) Rezeptorsysteme nicht relevant beeinflusst.*
- *Die Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin basiert auf der Blockade jener Transportmoleküle, die der Wiederaufnahme der beiden Neurotransmitter in das präsynaptische Neuron dienen. Auf diese Weise wird die Konzentration von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt erhöht.*
- *Vergleichsstudien der Bindungsaffinitäten der verfügbaren dualen Antidepressiva zeigen, dass Duloxetine über den gesamten Dosisbereich die potenteste Affinität sowohl zum Serotonin- als auch zum Noradrenalin-Transporter aufweist. Im Gegensatz zu anderen dualen Antidepressiva entfaltet Duloxetine seine noradrenerge Wirkkomponente somit bereits bei der empfohlenen Start- und Erhaltungsdosis von 60mg/Tag.*
- *Damit übereinstimmend weist die zu Duloxetine vorliegende Datenlage auf eine Tagesdosis von 60mg als wirksame und in der überwiegenden Anzahl der Patienten ausreichende Dosis in der Depressionsbehandlung hin.*
- *Neben der hohen antidepressiven Effektivität konnte für Duloxetine auch eine signifikante Wirkung auf depressionsassoziierte Angstsymptome gezeigt werden.*
- *Duloxetine beeinflusst in besonderem Maße auch die körperlichen Symptome der Depression, insbesondere Schmerzsymptome. Dieser Effekt wird, ebenso wie die hohen Remissionsraten unter Duloxetine, mit dem ausgewogenen dualen Wirkprinzip in Zusammenhang gebracht.*
- *Die Wirkung von Duloxetine auf körperliche und schmerzhaftige Symptome ist zu mehr als 50% unabhängig von der antidepressiven Wirkung, sodass ein intrinsischer analgetischer Effekt von Duloxetine angenommen werden kann. Bestätigt wird dies durch die robuste Datenlage zu Duloxetine in der Therapie von depressionsunabhängigen Schmerzsyndromen unterschiedlicher Ätiologie.*
- *Duloxetine weist ein günstiges Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil auf. Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinaler Art, wurden in der Regel als mild bis mäßig sowie vorübergehend (meist zu Behandlungsbeginn auftretend) beschrieben. Klinisch relevante Veränderungen von Blutdruck oder Pulsfrequenz wurden nicht dokumentiert, ebenso wurden keine signifikanten QTc-Veränderungen beobachtet.*

4. LITERATUR

- Anderson IM. SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 1998;7 (1):11-7.
- Anttila S, Leinonen E. Duloxetine Eli Lilly. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3(8):1217-21.
- Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ et al. A double-blind, multi-center trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50(9):2974-84.
- Beique JC, Lavoie N, de Montigny C et al. Affinities of venlafaxine and various reuptake inhibitors for the serotonin and norepinephrine transporters. *Eur J Pharmacol* 1998 May;349(1):129-32.
- Bombolt SF, Mikkelsen JD, Blackburn-Munro G. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. *Neuropharmacology* 2005;48(2):252-63.
- Brannan SK, Mallinckrodt CH, Detke MJ et al. Onset of action for duloxetine 60 mg once daily: double-blind, placebo-controlled studies. *J Psychiatr Res* 2005;39(2):161-72.
- Burt VK, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in women ages 40 to 55 years. *Psychosomatics* 2005;46(4):345-54.
- Bymaster FP, Dreshfield-Abmad LJ, Threlkeld PG, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(6):871-80.
- Chalon SA, Granier LA, Vandenhende FR, et al. Duloxetine increases serotonin and norepinephrine availability in healthy subjects: a double-blind, controlled study. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(9):1685-93.
- Cornwall PL, Scott J. Partial remission in depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Apr;95(4):265-71. Cowen PJ, Ogilvie AD, Gama J. Efficacy, safety and tolerability of duloxetine 60 mg once daily in major depression. *Curr Med Res Opin* 2005 Mar;21(3):345-56.
- Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63(4):308-15.
- Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(6):457-70.
- Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Detke MJ. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depress Anxiety* 2003;18(2):53-61.
- Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ et al. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry* 2004;65(4):521-30.
- Fawcett J, Barkin RL. Efficacy issues with antidepressants *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 6):32-39.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C et al. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004a;24(4):389-99.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke M, et al. Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression. *Psychosomatics* 2004b;45(1):17-28.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116(1-2):109-18.
- Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH et al. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. *Clin Ther*. 2004 Sep;26(9):1446-55.
- Hudson JI, Wohlreich MM, Kajdasz DK et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. *Hum Psychopharmacol* 2005;20(5):327-41.
- Kibara T, Ikeda M. Effects of duloxetine, a new serotonin and norepinephrine uptake inhibitor, on extracellular monoamine levels in rat frontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272 (1): 177-83.
- Kasper S, Lehofer M (Hrsg.), Aschauer H, Conca A, Danzinger R, Deisenhammer E, de Zwaan M, Geretschegger C, Haring C, Haushofer M, Kalousek M, Langs G, Lenzinger E, Lingg A, Pfolz H, Platz T, Schöny W, Schubert H, Simhandl C, Springer-Kremser M, Stuppäck C, Windhager E, Wolf W (2002) Depression. *Medikamentöse Therapie – State of the Art* 2002. *CliniCum Sonderausgabe* 15/2002: 2-12
- Keller MB, Klerman GL, Lavori PW. Long-term outcome of episodes of major depression. *Clinical and public health significance*. *JAMA*. 1984;252(6):788-92.
- Keller C. *Schmerz und Depression*. 2. Auflage. Bremen: Uni Med Science, 2006.
- Kirwin JL, Goren JL. Duloxetine: a dual serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for treatment of major depressive disorder. *Pharmacotherapy* 2005;25(3):396-410.
- Koch S, Hemrick-Luecke SK, Thompson LK et al. Comparison of effects of dual transporter inhibitors on monoamine transporters and extracellular levels in rats. *Neuropharmacology* 2003;45(7):935-44.
- Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 2003;31(9):1142-50.
- Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(1):30-6.
- Mallinckrodt CH, Raskin J, Wohlreich MM, Watkin JG, Detke MJ. The efficacy of duloxetine: a comprehensive summary of results from MMRM and LOCF_ANCOVA in eight clinical trials. *BMC Psychiatry*. 2004 Sep 8;4(1):26.
- Masand PS, Mago R. Duloxetine for pain symptoms in patients with major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7(3):203-5
- Müller EW, Haen E, Fritze J et al. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer: Antidepressiva mit dualem Wirkmechanismus. *Psychopharmakotherapie* 2004; 11:71-5.
- Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Mar;13(3):227-35.
- Nelson JC. Synergistic benefits of serotonin and noradrenaline reuptake inhibition. *Depress Anxiety* 1998;7 Suppl 1:5-6.
- Nemeroff CB, Schatzberg AF, Goldstein DJ et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36(4):106-32.
- Offenbaecker M, Ackenheil M. Current trends in neuropathic pain treatments with special reference to fibromyalgia. *CNS Spectr* 200510(4):285-97.
- Obayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(1):39-47.
- Olver JS, Burrows GD, Norman TR. Third-generation antidepressants: do they offer advantages over the SSRIs? *CNS Drugs* 2001;15(12):941-54.
- O'Reardon JP, Amsterdam JD. *Psychiatr Ann* 1998;28:633-640.
- Paykel ES, Ramana R, Cooper Z et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*. 1995 Nov;25(6):1171-80.
- Perablia DG, Gilaberte I, Wang F et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2006;188:346-53.

Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH et al. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(10):1237-44.

Raskin J, Pritchett YL, Wang F et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005;6(5):346-56.

Richelson E. The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter transporters and receptors. *Psychopharmacol Bull.* 2002 ;36(4):133-50.

Schatzberg AF. Efficacy and tolerability of duloxetine, a novel dual reuptake inhibitor, in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 13:30-7.

Sharma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2000;40(2):161-7.

Simon GE, VonKorff M. Suicide mortality among patients treated for depression in an insured population. *Am J Epidemiol.* 1998;147(2):155-60.

Stahl M. Mechanism of action of selective NRIs: both dopamine and norepinephrine increase in prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (3): 5-6.

Takano A, Suzuki J, Ota M et al. A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy. *Psychopharmacology* 2006; 185(3): 395-9.

Thase ME. Duloxetine: Pooled remission rates. Presented at the 156th Annual Meeting of the APA, San Francisco May 17-22. 2003.

Thase ME, Tran PV, Wiltse C et al. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol.* 2005 Apr; 25(2):132-40.

Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK et al. Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(1):78-86.

Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:386-92.

Vos T, Haby MM, Barendregt JJ, Kruijshaar M, Corry J, Andrews G. The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(11):1097-103.

Wohlschlag MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, et al. Duloxetine for the long-term treatment of major depressive disorder in patients aged 65 and older: an open-label study. *BMC Geriatr* 2004b;4(1):11.

Wohlschlag MM, Watkin JG, Gonzales JS. Duloxetine's role in the treatment of depression and associated painful physical symptoms. *J Clin Psychiatry* 2004a;65(7):1018-9.

Zajecka JM, Albano D. SNRIs in the management of acute major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 17:11-8.



IMPRESSUM: Eigentümer, Herausgeber und Medieninhaber: Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Redaktionsanschrift: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH., Lazarettgasse 19, 1090 Wien. Autoren dieser Ausgabe und für den Inhalt verantwortlich: Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Gerhard Bach, Univ.-Prof. Dr. Karl Dantendorfer, OA Dr. Eberhard Deisenhammer, Univ.-Doz. Dr. Christian Geretschegger, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Haring, o. Univ.-Prof. Dr. Hartmann Hinterhuber, Univ.-Prof. Dr. Peter Hofmann, o. Univ.-Prof. Dr. Hans Peter Kapfhammer, o. Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Siegfried Kasper, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter König, Prim. Univ.-Prof. Dr. Dr. Michael Lehofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Musalek, Prim. Dr. Thomas Platz, Univ.-Doz. Dr. Margot Schmitz, Prim. Univ.-Prof. Dr. Herwig Scholz, Dr. Georg Schönbeck, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Simhandl, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Stuppäck, Univ.-Prof. Dr. Kenneth Thau, Prim. Dr. Andreas Walter, Dr. Albert Wuschitz und Prim. Univ.-Doz. Dr. Werner Schönöy. Layout & Satz: László Wild, Update Europe, 1090 Wien. Auflage: 3.000 Stück. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto. Nr. 221-0517/82. Copyright 2006. Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.



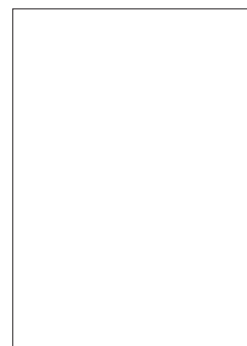
Experten-Meinungen



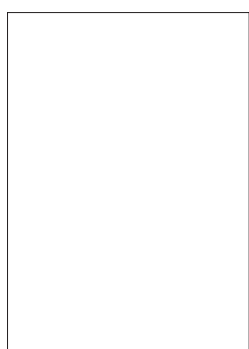
Prim. Univ.Prof.
Dr. Michael Gerhard BACH

Prim. Univ.Prof. Dr. Michael Gerhard Bach, Steyr

Univ.Prof. Dr. Karl Dantendorfer



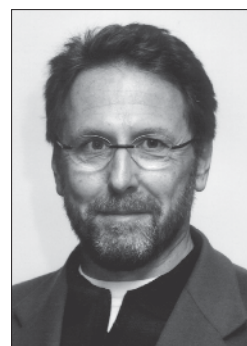
Univ.Prof.
Dr. Karl DANTENDORFER



OA Dr. Eberhard Deisenhammer, Innsbruck

OA Dr. Eberhard
DEISENHAMMER

Univ.Doz. Dr. Christian Geretsegger, Salzburg



Univ.Doz.
Dr. Christian GERETSEGGER



Prim. Univ.Doz.
Dr. Christian HARING

Prim. Univ.Doz. Dr. Christian Haring, Hall i. Tirol

Experten-Meinungen

o. Univ.Prof. Dr. Hartmann Hinterhuber, Innsbruck



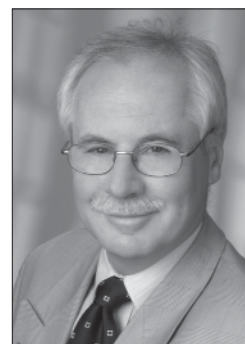
o. Univ.Prof. Dr.
Hartmann HINTERHUBER



Univ.Prof. Dr. Peter Hofmann, Graz

Univ.Prof.
Dr. Peter HOEMANN

o. Univ.Prof. DDr. Hans Peter Kapfhammer, Graz



o. Univ.Prof. DDr.
Hans Peter KAPFHAMMER



o. Univ.Prof. DDr.h.c. Siegfried Kasper, Wien

o. Univ.Prof.
DDr. h.c. Siegfried KASPER



Experten-Meinungen



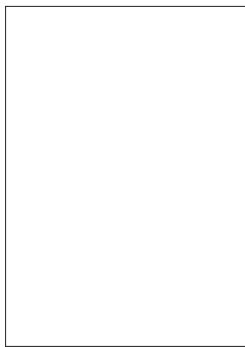
Prim. Univ.Prof. Dr. Peter König, Rankweil

Prim.
Univ.Prof. Dr. Peter KÖNIG

Prim. Univ.Prof. DDr. Michael Lehofer, Graz



Prim. Univ.Prof.
DDr. Michael LEHOFER



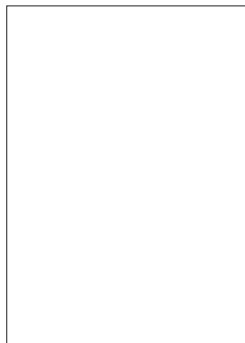
Prim. Univ.Prof. Dr. Michael Musalek, Wien

Prim. Univ.Prof.
Dr. Michael MUSALEK

Prim. Dr. Thomas Platz, Klagenfurt



Prim. Dr. Thomas PLATZ



Univ.Doiz. Dr. Margot Schmitz, Wien

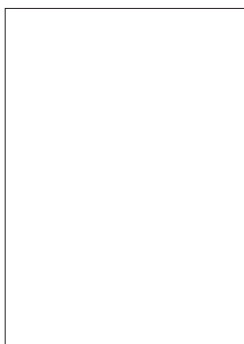
Univ.Doiz.
Dr. Margot SCHMITZ

Experten-Meinungen

Prim. Univ.Prof. Dr. Herwig Scholz, Villach



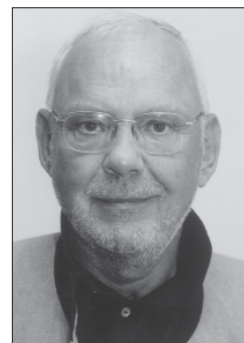
Prim. Univ.Prof.
Dr. Herwig SCHOLZ



Dr. Georg Schönbeck, Wien

Dr. Georg SCHÖNBECK

Prim. Univ.Prof. Dr. Harald Schubert, Hall i. Tirol



Prim. Univ.Prof.
Dr. Harald SCHUBERT



15



Prim. Univ.Prof.
Dr. Christian SIMHANDL

Prim. Univ.Prof. Dr. Christian Simhandl, Neunkirchen

Prim. Univ.Prof. Dr. Christoph Stuppäck, Salzburg



Prim. Univ.Prof.
Dr. Christoph STUPPÄCK

Experten-Meinungen



Univ.Prof. Dr. Kenneth THAU

Univ.Prof. Dr. Kenneth Thau, Wien

Prim. Dr. Andreas Walter, Wien



Prim. Dr. Andreas WALTER



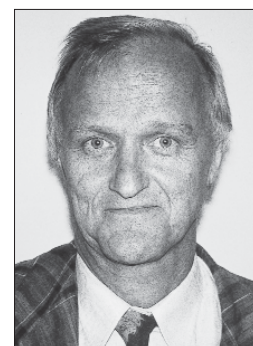
16



Dr. Albert WUSCHITZ

Dr. Albert Wuschitz, Wien

Prim. Univ.Doiz. Dr. Werner Schöny, Linz



Prim. Univ.Doiz.
Dr. Werner SCHÖNY