

Učinkovitost in varnost duloksetina (Dulsevia®) v odmerku po 90 mg v klinični praksi pri bolnikih z veliko depresivno motnjo ali generalizirano anksiozno motnjo

Efficacy and Safety of Duloxetine (Dulsevia®) in the Dose of 90 mg in Patients with Major Depressive Disorder or Generalized Anxiety Disorder in Clinical Practice

Andreja Čelofiga, dr. med.¹

Breda Barbič-Žagar, dr. med.²

Marina Vrzel, mag. farm.²

Jasna Meško Obretan, mag. farm.²

¹Oddelek za psihiatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

²Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

Izvelek

Gljučne besede: duloksetin, odmerek 90 mg, titracija, depresija, bolečina, generalizirana anksiozna motnja, učinkovitost, varnost

Izhodišča Kljub zdravljenju z antidepresivi doseže remisijo manj kot polovica bolnikov, med bolniki v remisiji pa imajo skoraj vsi vsaj en rezidualen simptom depresije. K temu lahko prispevata izbira neustreznega antidepresiva in uporaba premajhnih odmerkov. Duloksetin zaradi dvojnega delovanja pokriva širši spekter simptomov depresije, vključno z bolečinsko simptomatiko. Delovanje duloksetina je izrazitejše pri večjih odmerkih, saj lahko tako dosežemo manj rezidualnih simptomov in povečamo stopnjo remisije. Namen neintervencijskega spremljanja je bil spremljati klinično učinkovitost in varnost duloksetina (Dulsevia®), še zlasti v odmerku po 90 mg, v vsakodnevni klinični praksi.

Metode V neintervencijsko spremljanje je bilo vključenih 527 bolnikov z depresijo in/ali generalizirano anksiozno motnjo. Spremljanje posameznega bolnika je trajalo dva meseca. Bolniki so imeli tri obiske, kar je v skladu z redno klinično prakso. Več kot polovica predhodno zdravljenih bolnikov se je že zdravila z duloksetinom v povprečnem odmerku po 64,7 mg. Že na prvem obisku so 48,0 % bolnikom uvedli duloksetin v odmerku po 90 mg. Kar 76,2 % bolnikov se je po dveh mesecih zdravilo z duloksetinom v odmerku po 90 mg. Zdravniki so učinkovitost zdravljenja ocenjevali z globalnima kliničnima kazalnikoma resnosti bolezni (CGI-S) in izboljšanja bolezni (CGI-I) ter glede na oceno jakosti bolečine na numerični lestvici. Beležili so tudi zadovoljstvo raziskovalca z delovanjem zdravila na koncentracijo, vsakdanje funkcioniranje in utrujenost bolnika ter spremljali neželene učinke.

Rezultati Pri vseh spremljanih parametrih učinkovitosti (CGI-S, CGI-I, numerična lestvica) se je po dveh mesecih zdravljenja pokazalo statistično pomembno izboljšanje. Klinično stanje se je po osmih tednih zdravljenja izboljšalo kar pri 91,0 % bolnikov, pri 79,7 % bolnikov pa je bilo ugotovljeno srednje do izrazito izboljšanje bolezni. Na zadnjem obisku kar 66,3 % bolnikov ni imelo bolečin ali pa je bila prisotna šibka bolečina, 43,9 % bolnikov pa glede na CGI-S ni bilo več bolnih ali so bili mejno bolni. Ob koncu spremljanja je bilo z delovanjem zdravila Dulsevia® na izboljšanje koncentracije in vsakdanjega funkcioniranja ter zmanjšanje utrujenosti zelo zadovoljnih ali zadovoljnih približno 80 % zdravnikov. Pri bolnikih, ki so jim odmerek med spremljanjem povečali s 60 mg na prvem obisku na 90 mg na drugem obisku, je bilo znižanje CGI-S statistično značilno večje kot pri bolnikih, ki so med celotnim neintervencijskim spremljanjem jemali enak odmerek, prav tako so bili zdravniki pri teh bolnikih bolj zadovoljni z delovanjem zdravila na izboljšanje koncentracije in vsakdanjega funkcioniranja ter zmanjšanje utrujenosti. Večina bolnikov je duloksetin dobro prenašala, saj 86,7 % bolnikov med zdravljenjem ni imelo neželenih učinkov. Na zadnjem obisku po osmih tednih zdravljenja je o vzročno povezanih neželenih učinkih poročalo le še 5,1 % bolnikov.

Zaključki Neintervencijsko spremljanje je potrdilo varnost in učinkovitost duloksetina (Dulsevia®) v vsakodnevni klinični praksi, še zlasti v odmerku po 90 mg. Povečanje odmerka lahko vodi v izboljšanje nekaterih kliničnih izidov zdravljenja.

Abstract

Key words: duloxetine, 90 mg dose, titration, depression, pain, generalized anxiety disorder, efficacy, safety

Background The remission rate for patients on antidepressant therapy is under 50%. When in a remission, almost all patients have at least one residual symptom, which can be attributed to inappropriate selection of an antidepressant and undertreatment. Duloxetine has a dual mechanism of action and therefore effectively relieves a broad range of symptoms including painful physical symptoms of depression. The efficacy of duloxetine increases with the dose resulting in fewer residual symptoms and higher remission rates. The purpose of the non-interventional study on safety and efficacy was to monitor clinical efficacy and safety of duloxetine (Dulsevia®), in particular the 90 mg daily dose, in clinical practice.

Methods The non-interventional study included 527 patients with depression and (or) generalized anxiety disorder. Each patient was monitored for two months and during that time, the patient was scheduled for three visits in compliance with the regular clinical practice. More than 50% of previously treated patients had already received duloxetine at the 64.7 mg mean daily dose. At their first visit, 48.0% of patients were prescribed 90 mg of duloxetine, and after two months, 76.2% of patients were receiving 90 mg of duloxetine. The investigators used the Clinical Global Impression Rating Scale for Severity (CGI-S), the Clinical Global Impression Rating Scale for Improvement (CGI-I), and the Numerical Rating Scale (NRS) to assess therapeutic efficacy. Satisfaction of investigators with efficacy as regards concentration, fatigue and daily functioning, and adverse reactions were recorded.

Results After the two-month therapy, all monitored efficacy parameters (CGI-S, CGI-I, NRS) presented statistically important improvement. After eight weeks, the clinical state improved in 91.0% of the patients on therapy, while the disease improved much to very much in 79.7% of the patients. At the third visit, 66.3% of patients reported no pain or mild pain, and 43.9% of patients were normal, not at all ill, or were borderline mentally ill. At the end of the study, approximately 80% of investigators were satisfied or very satisfied with the therapeutic effect of Dulsevia® on concentration, daily functioning, and decreased fatigue. Patients whose doses were titrated during the observation period from 60 mg at the first visit to 90 mg at the second visit presented statistically more significant CGI-S reduction compared to patients whose doses remained the same over the entire non-interventional observation period, and investigators were satisfied with therapeutic effect of duloxetine on concentration, daily functioning, and reduction of fatigue. Patients tolerated the duloxetine therapy well as 86.7% of patients did not experience any adverse reactions during the study. At the end of the observational period, causally related adverse reactions occurred only in 5.1% of patients.

Conclusions The non-interventional study demonstrated efficacy and safety of duloxetine (Dulsevia®), in particular at the 90 mg daily dose, in clinical practice. Improvement of some clinical outcomes of the therapy can be achieved by increasing the dose.

Uvod

Depresija je ena od najpogostejših duševnih motenj v Evropi in po statističnih podatkih najpogostejši razlog za dolgotrajno nezmožnost za delo in invalidnost. (1, 2) Kljub zdravljenju z antidepresivi doseže remisijo le 20 do 40 % bolnikov, med bolniki v remisiji pa imajo skoraj vsi vsaj en rezidualen simptom depresije. (3) Najpogostejši rezidualni simptomi so bolečina, utrujenost, nespečnost in motnje koncentracije, ki prispevajo k večji resnosti bolezni, povečujejo tveganje za ponovitev bolezni in samomorilnost bolnikov ter pomembno zmanjšajo kakovost njihovega življenja. (3, 4, 5) K manjši uspešnosti zdravljenja depresije bi lahko prispevalo dejstvo, da se v Evropi še vedno vsak drugi bolnik z depresijo zdravi s selektivnim zaviralcem ponovnega privzema serotonina (SSRI), ki vpliva samo na simptome depresije, povezane s serotoninom, in pa predpisovanje premajhnih odmerkov. (6, 7)

Duloksetin je antidepresiv iz skupine zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), ki zaradi dvojnega učinka deluje na širši spekter simptomov, vključno z bolečinsko simptomatiko. Zdravilo uravnoteženo deluje na oba sistema že v majhnih odmerkih. S titracijo odmerka duloksetina se poleg delovanja na serotonergični sistem povečuje tudi delovanje na noradrenergični sistem, zato je delovanje na bolečinske in druge noradrenergične simptome pri velikih odmerkih močnejše. Veliki odmerki duloksetina delujejo tudi na dopaminergični sistem. Pri povečanju odmerka bi torej lahko pričakovali manj rezidualnih simptomov in večjo stopnjo remisije. (5, 8, 9, 10, 11) Kljub temu se skoraj vsak drugi bolnik v Evropi, ki jemlje duloksetin, zdravi z odmerkom po 30 mg, ki je glede na povzetek glavnih značilnosti zdravila primeren zgolj za začetno zdravljenje anksioznosti. (6, 12)

Na plazemske koncentracije duloksetina lahko vpliva bolnikov encimski status, saj jetrni metabolizem duloksetina poteka prek encimov CYP1A2 in CYP2D6. Bolniki, ki sočasno jemljejo induktorje zgoraj omenjenih encimov (karbamazepin, omeprazol, deksametazon itd.) ali pa kadijo, imajo tudi 50 % manjše plazemske koncentracije duloksetina. Če želijo doseči želeni terapevtski odziv, zato potrebujejo večji odmerek. (12, 13, 14)

Krka, d. d., Novo mesto je prvo in edino farmacevtsko podjetje v Evropi, ki je na trg poleg 30 mg in 60 mg duloksetina dalo tudi 90 mg duloksetina. (15) Odmerek po 90 mg duloksetina omogoča optimizacijo zdravljenja tistih bolnikov z depresijo, ki z

manjšimi odmerki ne dosežajo popolne remisije ali pa imajo kljub remisiji rezidualne simptome. Odmerek po 90 mg je tudi enostavnejša izbira zdravljenja za bolnike, ki jemljejo zdravilo v dveh tabletah. Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti zdravila Dulsevia® v enkratnem odmerku po 90 mg je dalo prve poglobljene rezultate in izkušnje, ki so bile pridobljene med običajno klinično obravnavo bolnikov z depresijo ali generalizirano anksiozno motnjo. (6, 12)

Metode

Od novembra 2018 do julija 2019 je v Sloveniji potekalo neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti zdravljenja z duloksetinom v klinični praksi pri bolnikih z veliko depresivno motnjo ali generalizirano anksiozno motnjo s poudarkom na odmerku po 90 mg. Potekalo je v skladu z načeli helsinške deklaracije in slovenskega Kodeksa zdravniške etike. Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko, priglašena pa je bila tudi na Javno agencijo za zdravila in medicinske pripomočke Republike Slovenije.

Vključeni so bili bolniki obeh spolov, starejši od 18 let, z veliko depresivno motnjo in/ali generalizirano anksiozno motnjo. Vključeni so bili tudi bolniki, ki so se že zdravili z duloksetinom, a so potrebovali večje odmerke, bolniki, ki so se že zdravili z drugimi antidepresivi, a je bila terapija neuspešna ali pa je niso prenašali, ter bolniki, ki so se zdravili z 90 mg duloksetina v dveh odmerkih (30 mg in 60 mg). Spremljanje posameznega bolnika je trajalo dva meseca, bolnik je imel tri obiske, kar je v skladu z redno klinično prakso: prvi obisk ob vključitvi v spremljanje, drugi obisk (opcijsko) po enem mesecu od vključitve v spremljanje in tretji obisk po dveh mesecih od vključitve v spremljanje.

Zdravniki so resnost bolezni ocenjevali na podlagi globalnega kliničnega kazalnika resnosti bolezni (angl. Clinical Global Impression Rating Scale – Severity, CGI-S) na vseh treh obiskih, učinkovitost zdravljenja pa na podlagi globalnega kliničnega kazalnika izboljšanja bolezni (angl. Clinical Global Impression Rating Scale – Improvement, CGI-I) na drugem in tretjem obisku. CGI-S je sedemstopenjska ocenjevalna lestvica, kjer vrednost 1 pomeni ni bolan, vrednost 7 pa zelo hudo bolan. CGI-I pa izboljšanje ocenjuje na podlagi sedemstopenjske lestvice, kjer vrednost 1 pomeni izrazito izboljšanje, vrednost 7 pa izrazito poslabšanje.

Na vseh treh obiskih je bolnik jakost bolečinske

komponente ocenil tudi na numerični lestvici (angl. Numeric Rating Scale, NRS). Vrednost 0 na numerični lestvici pomeni stanje brez bolečine, vrednost 1 pomeni, da je bolečina zelo blaga in komaj opazna, 10 pa, da je bolečina zelo huda in močno izražena. Glede na ocenjeno vrednost bolečine na numerični lestvici smo bolnike razvrstili v tri skupine: 0–3 (bolniki brez bolečin ali s šibko bolečino), 4–7 (bolniki s srednje močno bolečino), 8–10 (bolniki z močno bolečino).

Zdravniki so na drugem in tretjem obisku svoje zadovoljstvo z delovanjem zdravila Dulsevia® na koncentracijo, vsakdanje funkcioniranje in utrujenost ocenili s petstopenjsko lestvico, kjer vrednost 1 pomeni zelo nezadovoljen, vrednost 5 pa zelo zadovoljen.

Ločeno so z vidika učinkovitosti zdravljenja analizirali tudi skupino bolnikov, ki je med celotnim spremljanjem jemala odmerke po 60 mg, in skupino bolnikov, ki so na prvem obisku dobili duloksetin v odmerku po 60 mg, na drugem obisku pa so jim odmerke povečali na 90 mg.

Varnost zdravljenja z zdravilom Dulsevia® je bila ovrednotena na podlagi vseh neželenih učinkov v celotnem obdobju neintervencijskega spremljanja.

Rezultati

Bolniki

V neintervencijsko spremljanje je bilo vključenih 527 bolnikov z depresijo ali generalizirano anksiozno motnjo (GAM). Njihova povprečna starost je bila 53,6 leta, najmlajši bolnik je bil star 22 let, najstarejši pa 89 let.

Dve tretjini vključenih bolnikov je bilo žensk, ena tretjina pa moških.

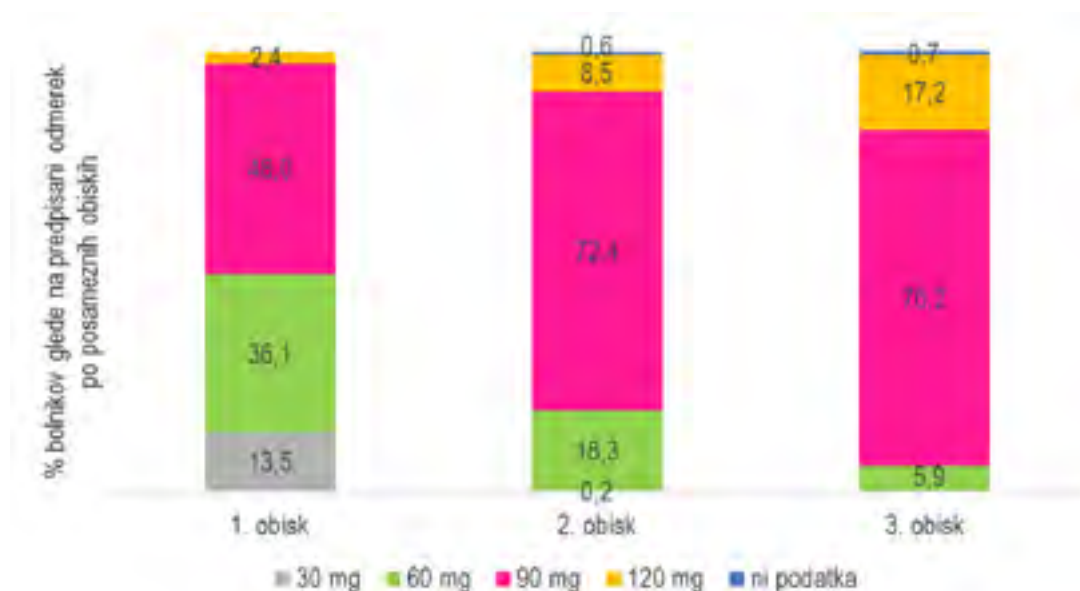
Največ bolnikov je imelo depresijo (64,3 % bolnikov) ter sočasno depresijo in GAM (25,2 % bolnikov).

Večina bolnikov (78,9 %) se je že zdravila z enim ali več zdravili, ki delujejo na centralni živčni sistem. Največ teh bolnikov se je zdravilo z zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (54,6 % bolnikov), antipsihotiki (28,1 % bolnikov) in selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (25,0 % bolnikov). Glede na učinkovino so se bolniki predhodno najpogosteje zdravili z duloksetinom (51,9 % bolnikov) v povprečnem dnevnem odmerku po 64,7 mg, kvetiapiinom (15,4 % bolnikov) v povprečnem dnevnem odmerku po 66,1 mg in sertralinom (10,1 % bolnikov) v povprečnem dnevnem odmerku po 92,5 mg.

Sočasno z duloksetinom je bilo bolnikom na prvem obisku 21,3 % uvedeno tudi eno ali več dodatnih zdravil, ki delujejo na centralni živčni sistem. Največ teh bolnikov je jemalo antipsihotik (45,5 % bolnikom) ali anksiolitik (22,3 % bolnikom). Sočasno uvedena terapija se na kontrolnih obiskih praktično ni spreminjala.

Odmerki

Na prvem obisku je bil duloksetin skoraj polovici bolnikom uveden v odmerku po 90 mg. Delež bolnikov, ki so bili zdravljeni s tem odmerkom, se je na nadaljnjih obiskih še povečal (72,4 % na drugem in 76,2 % bolnikov na tretjem). Med spremljanjem se je povečal tudi delež bolnikov, ki so dobivali po 120 mg, in zmanjšal delež bolnikov, ki so dobivali po 30 mg ali 60 mg (slika 1). Povprečni uvedeni odmerki duloksetina na



Slika 1: Porazdelitev deležev bolnikov glede na predpisani odmerki zdravila Dulsevia® po posameznih obiskih.

prvem obisku je znašal 71,8 mg, na drugem obisku 86,9 mg in na tretjem 93,4 mg.

Na prvem obisku je bilo zdravljenje z zdravilom Dulsevia® uvedeno 21,1 % novoodkritim bolnikom. Večini bolnikom je bilo uvedeno zdravljenje z duloksetinom v odmerku po 60 mg (56,8 % bolnikov), na drugem in tretjem obisku pa se je večina teh bolnikov že zdravila z odmerkom po 90 mg (na drugem 69,1 % bolnikov, na tretjem 79,1 % bolnikov).

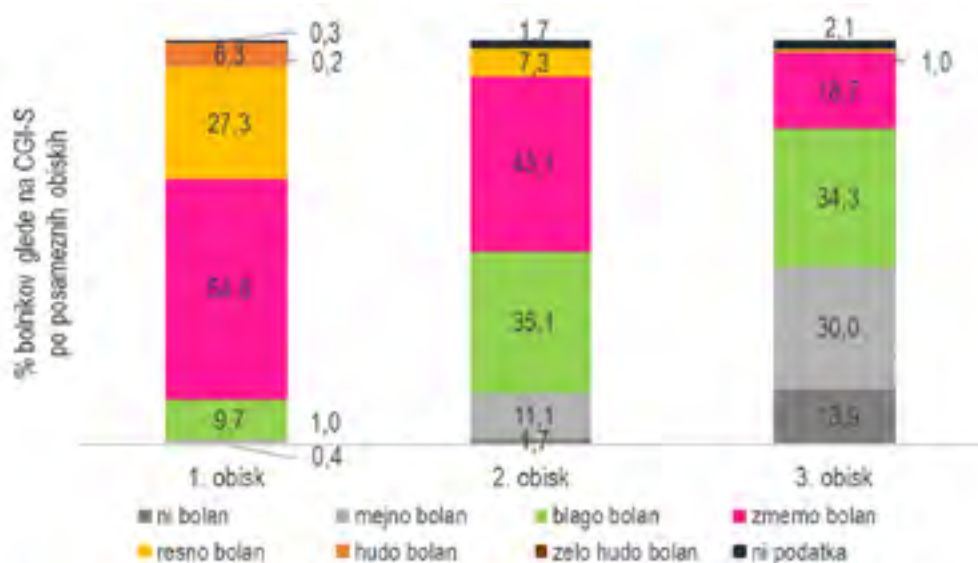
Učinkovitost zdravljenja

Ocenjena resnost bolezni (CGI-S) se je po osmih tednih zdravljenja z duloksetinom statistično pomembno zmanjšala ($p < 0,0001$), in sicer s $4,28 \pm 0,80$ na prvem na $3,46 \pm 0,88$ na drugem in $2,63 \pm 0,99$ na tretjem obisku. Relativno gledano se je resnost bolezni do tretjega obiska zmanjšala za 38 %. Na prvem obisku je bilo zmerno do zelo hudo bolnih 88,6 % bolnikov, po enem mesecu zdravljenja

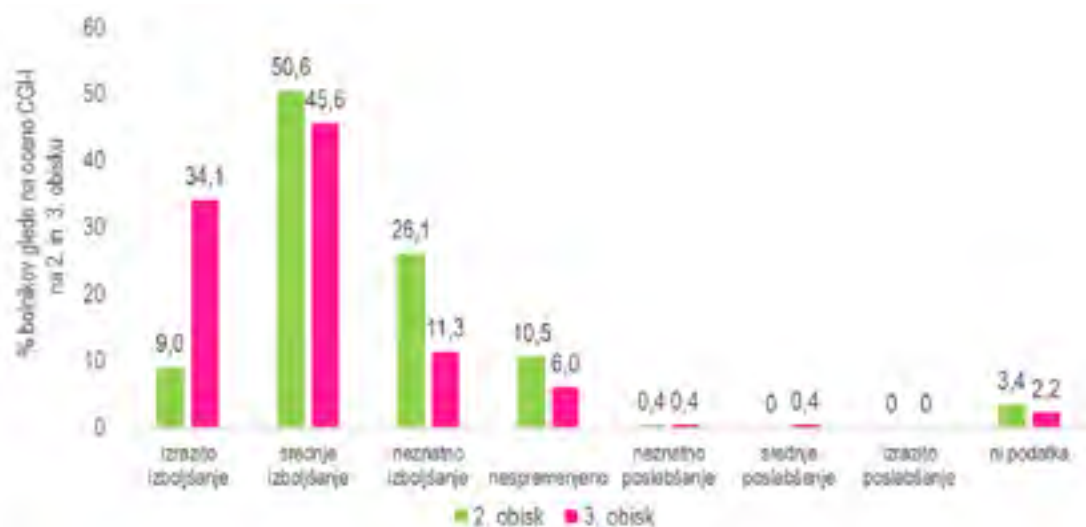
50,4 % bolnikov, po dveh mesecih zdravljenja pa 19,7 % bolnikov. Po drugi strani se je po dveh mesecih zdravljenja povečal delež bolnikov, ki so bili blago ali mejno bolni, in tistih, ki niso bili več bolni, in sicer na 78,2 % (slika 2).

Po dveh mesecih zdravljenja z duloksetinom se je klinično stanje bolnikov, vrednoteno s CGI-I, statistično pomembno izboljšalo ($p < 0,0001$). Povprečna ocena CGI-I po enem mesecu zdravljenja je bila $2,41 \pm 0,82$, po dveh mesecih pa $1,92 \pm 0,90$. Po enem mesecu zdravljenja je do srednjega ali izrazitega izboljšanja prišlo pri 59,6 % bolnikov, po dveh mesecih pa kar pri 79,7 % bolnikov (slika 3).

Po osmih tednih spremljanja se je jakost bolečinske komponente, ocenjena z numerično lestvico, statistično pomembno zmanjšala ($p < 0,0001$). Povprečna vrednost jakosti bolečine je na prvem obisku znašala $4,59 \pm 3,00$, na drugem $3,47 \pm 2,52$, na tretjem pa $2,45 \pm 2,19$.



Slika 2: Delež bolnikov glede na CGI-S po posameznih obiskih.



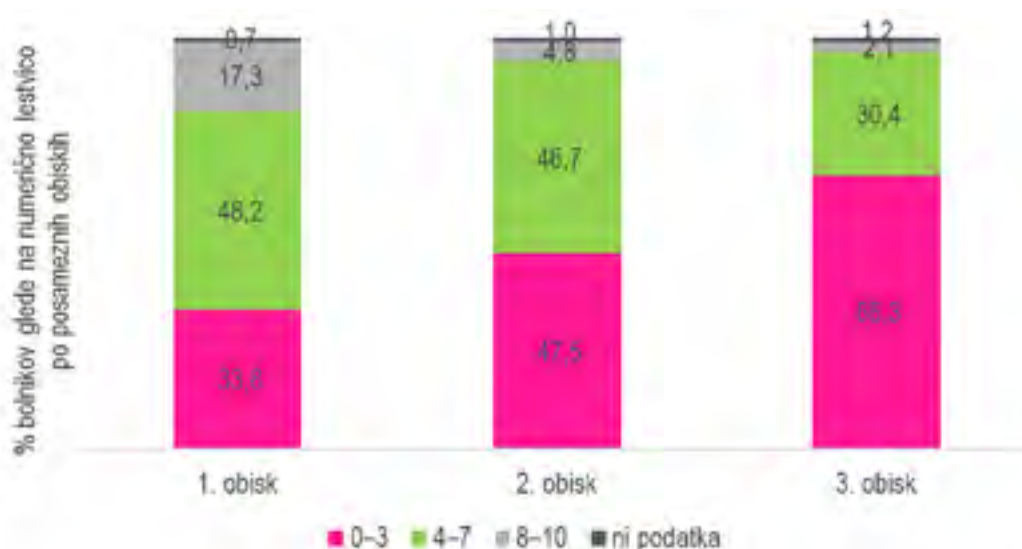
Slika 3: Deleži bolnikov glede na oceno izboljšanja kliničnega stanja bolezni po CGI-I na drugem in tretjem obisku.

Učinkovitost zdravljenja z duloksetinom je potrdilo tudi povečanje deleža bolnikov brez bolečin ali z blago bolečino (slika 4).

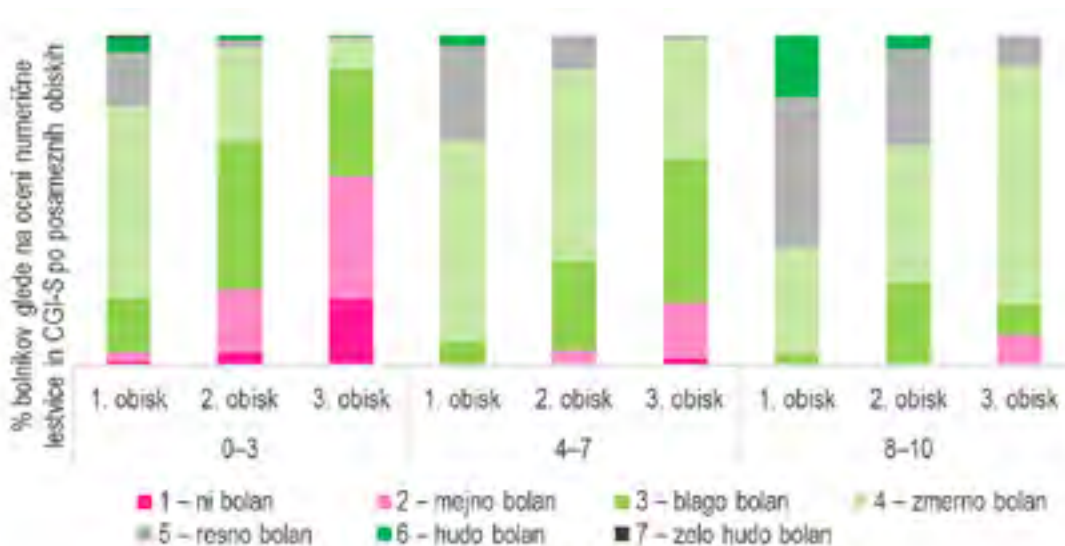
Primerjava jakosti bolečine, ocenjene z numerično lestvico, z oceno resnosti bolezn s CGI-S je pokazala sorazmerno odvisnost. Bolniki, ki so imeli na numerični lestvici nižjo vrednost, so imeli tudi nižjo vrednost CGI-S, kar pomeni, da so bili manj bolni. Po dveh mesecih zdravljenja z zdravilom Dulsevia® se je pri bolnikih v vseh treh skupinah glede na ocene jakosti bolečine na numerični lestvici povečal delež bolnikov z nižjimi vrednostmi CGI-S (slika 5). Med drugim in tretjim obiskom je prišlo do izboljšanja kliničnega stanja bolezn ne glede na jakost bolečine na predhodnem obisku.

Ločeno smo analizirali bolnike, ki so na prvem obisku dobili duloksetin v odmerku po 60 mg, na drugem obisku pa so jim odmerek povečali na 90 mg. Po

dveh mesecih zdravljenja je tudi pri teh bolnikih prišlo do statistično značilnega zmanjšanja resnosti bolezn, saj se je ocenjena vrednost CGI-S znižala za povprečno absolutno vrednost 1,9. Pri skupini bolnikov, ki jim odmerka niso spreminjali, ampak so še naprej jemali po 60 mg, pa za povprečno absolutno vrednost 1,5. Pri bolnikih, ki so jim odmerek povečali s 60 mg na 90 mg, je bilo znižanje CGI-S ($0,01 < p < 0,05$) statistično značilno večje kot pri bolnikih, ki so ves čas spremljanja jemali po 60 mg. Po dveh mesecih zdravljenja z duloksetinom se je v skupini bolnikov, ki so jim odmerek na drugem obisku povečali s 60 mg na 90 mg, klinično stanje statistično pomembno izboljšalo ($p < 0,0001$). Relativno gledano je prišlo do 20-odstotnega izboljšanja CGI-I. Pri teh bolnikih se je statistično pomembno zmanjšala ($p < 0,0001$) tudi jakost bolečine, ocenjena z numerično lestvico, in sicer za povprečno absolutno vrednost 2,3.



Slika 4: Delež bolnikov glede na ocenjeno jakost bolečine z numerično lestvico po posameznih obiskih.



Slika 5: Porazdelitev deležev bolnikov glede na ocenjeno jakost bolečine prek numerične lestvice in oceno resnosti bolezn po CGI-S po posameznih obiskih.

Ocena zadovoljstva z delovanjem zdravila na koncentracijo, vsakdanje funkcioniranje in utrujenost

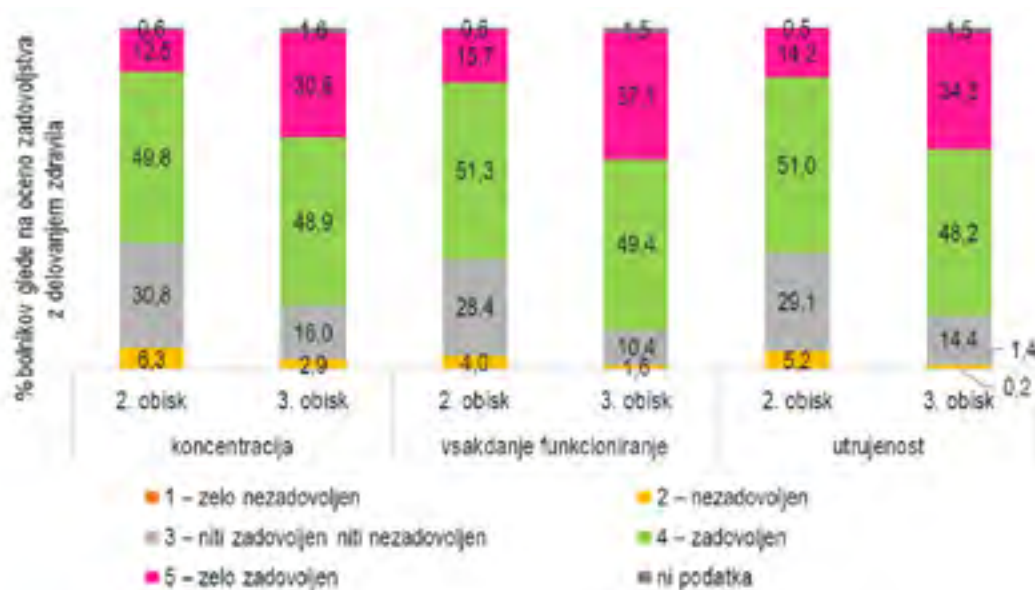
Že po enem mesecu zdravljenja z zdravilom Dulsevia® je bilo več kot 60 % zdravnikov zadovoljnih ali zelo zadovoljnih z delovanjem na izboljšanje koncentracije in vsakdanjega funkcioniranja ter zmanjšanje utrujenosti, do tretjega obiska pa se je njihov delež statistično pomembno še povečal. Na koncu spremljanja je bilo 79,5 % zdravnikov zadovoljnih ali zelo zadovoljnih z delovanjem zdravila Dulsevia® na koncentracijo, 86,5 % zdravnikov z delovanjem na vsakdanje funkcioniranje in 82,5 % zdravnikov z delovanjem na utrujenost. Povprečna ocena zadovoljstva z delovanjem zdravila Dulsevia® na tretjem obisku je bila $4,09 \pm 0,77$ za koncentracijo, $4,24 \pm 0,70$ za vsakdanje funkcioniranje in $4,17 \pm 0,74$ za utrujenost.

Porazdelitev bolnikov glede na ocene zadovoljstva je razvidna s slike 6.

Pri skupini bolnikov, ki so jim odmerek duloksetina na drugem obisku povečali s 60 mg na 90 mg, je pr šlo po dveh mesecih zdravljenja do povečanega zadovoljstva zdravnikov z delovanjem zdravila na izboljšanje koncentracije, vsakdanjega funkcioniranja in zmanjšanje utrujenosti v primerjavi s skupino bolnikov, ki so se ves čas spremljanja zdravili z odmerkom po 60 mg (tabela 1).

Prenašanje zdravila

Ob koncu spremljanja je bilo 86,7 % bolnikov brez neželenih učinkov. Le 12,0 % bolnikov je imelo vzročno povezane neželene učinke in pri večini so bili blagi. Med bolniki, ki so se zdravili s posameznim odmerkom, se delež bolnikov, ki so imeli neželene



Slika 6: Delež bolnikov glede na ocene zadovoljstva z delovanjem zdravila Dulsevia® na koncentracijo, vsakdanje funkcioniranje in utrujenost na drugem in tretjem obisku.

Parameter	Podskupina bolnikov	Število bolnikov	Relativno izboljšanje ocene zadovoljstva
koncentracija	60 mg	35	11,3 % ± 18,0 %
	60 mg → 90 mg	141	19,7 % ± 27,7 %
vsakdanje funkcioniranje	60 mg	35	8,8 % ± 13,4 %
	60 mg → 90 mg	140	21,5 % ± 28,9 %
utrujenost	60 mg	35	7,0 % ± 18,6 %
	60 mg → 90 mg	141	21,1 % ± 32,5 %

Tabela 1: Relativno izboljšanje ocen zdravnikovega zadovoljstva z delovanjem zdravila Dulsevia® na koncentracijo, vsakdanje funkcioniranje in utrujenost od drugega do tretjega obiska za podskupine bolnikov (60 mg: skupina bolnikov, ki se je ves čas spremljanja zdravila z odmerkom po 60 mg; 60 mg → 90 mg: skupina bolnikov, ki so jim odmerek na drugem obisku povečali s 60 mg na 90 mg).

učinke po enem ali dveh mesecih zdravljenja, s povečanjem odmerka ni povečeval (tabela 2).

Najpogostejši neželeni učinki so bili slabost, ki se je pojavila pri 3,2 % bolnikov, suha usta in glavobol pri 2,7 %, nespečnost pri 2,5 % ter zaprtje pri 2,1 % bolnikov. Kot hudi neželeni učinki so bili navedeni slabost, omotica, glavobol, anksioznost, bruhanje, zaprtje, nespečnost, zastoj urina, palpitanje in potenje. Večina hudih neželenih učinkov je minila brez ukrepa, po zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravljenja. Največ vzročno povezanih neželenih učinkov se je pojavilo v prvem mesecu zdravljenja (pri 10,8 % bolnikov), v nadaljevanju zdravljenja pa se je njihova pogostost zmanjšala na 5,1 %. Zdravljenje je bilo zaradi neželenih učinkov ukinjeno pri 1,3 % bolnikov. Na sliki 7 so prikazani deleži bolnikov z neželenimi učinki na drugem in tretjem obisku.

Razprava

Neintervencijsko spremljanje učinkovitosti in varnosti duloksetina (Dulsevia®), še zlasti v odmerku po 90 mg, v klinični praksi pri bolnikih z veliko depresivno motnjo ali GAM je prva klinična raziskava v Evropi z odmerkom po 90 mg duloksetina v eni tableti. V literaturi sicer že zasledimo uporabo povprečnih odmerkov, večjih od 60 mg, vendar gre za jemanje duloksetina v dnevnom odmerku po 90 mg ali 120 mg, sestavljenem iz več različnih tablet. Enkratni dnevni odmerek po 90 mg bi takim bolnikom olajšal jemanje in posledično izboljšal adherenco pri zdravljenju. (16, 17) Povprečni dnevni odmerek po 90 mg je bil v večini raziskav uporabljen kot preventivni odmerek pred ponovitvijo bolezni ali pa za dolgotrajno zdravljenje. (18, 19)

Večina bolnikov, vključenih v neintervencijsko



Slika 7: Delež bolnikov z najpogostejšimi vzročno povezanimi neželenimi učinki (NU) na drugem in tretjem obisku.

Odmerek zdravila Dulsevia®	Delež bolnikov, ki so imeli NU po enem mesecu zdravljenja, glede na vse bolnike, zdravljen s tem odmerkom	Delež bolnikov, ki so imeli NU po dveh mesecih zdravljenja, glede na vse bolnike, zdravljen s tem odmerkom
30 mg	21,1 %	0,0 %
60 mg	10,0 %	6,3 %
90 mg	8,7 %	5,3 %
120 mg	15,4 %	2,3 %

Tabela 2: Pogostost neželenih učinkov (NU) po enem in dveh mesecih zdravljenja glede na uvedeni odmerek na predhodnem obisku.

spremljanje, se je predhodno že zdravila z zdravili, ki delujejo na centralni živčni sistem. Od teh se jih je 51,9 % že zdravilo z duloksetinom v povprečnem dnevnom odmerku po 64,7 mg. Skoraj polovici bolnikom je bil na prvem obisku predpisan duloksetin v odmerku po 90 mg, delež bolnikov, zdravljenih z 90 mg, pa se je do konca spremljanja povečal na 76,2 %. Kljub temu da je bila večina bolnikov predhodno že zdravljena z relativno velikim dnevnim odmerkom duloksetina, so se vsi trije parametri ocene učinkovitosti zdravljenja (CGI-S, CGI-I, numerična lestvica) statistično pomembno zmanjšali, kar potrjuje, da je titracija duloksetina do odmerkov po 90 mg ali več učinkovita. Klinično stanje se je po osmih tednih zdravljenja izboljšalo kar pri 91,0 % bolnikov, pri 79,7 % bolnikov pa se je bolezen srednje do izrazito izboljšala. Na zadnjem obisku je bilo tudi 66,3 % bolnikov brez bolečine ali pa je bila blaga, kar 43,9 % bolnikov po CGI-S ni bilo bolnih ali pa so bili mejno bolni. Z dodatno analizo podskupin bolnikov smo še podkrepili, da je titracija duloksetina do velikih odmerkov smiselna in učinkovita. Dokazali smo, da je bilo pri bolnikih, ki so jim odmerek med spremljanjem povečali s 60 mg na prvem obisku na 90 mg na drugem obisku, znižanje globalnega kazalnika resnosti bolezni CGI-S statistično značilno večje kot pri bolnikih, ki so med spremljanja jemali odmerek po 60 mg. Optimizacija zdravljenja s povečanjem odmerka prispeva k bolj učinkovitemu zdravljenju z duloksetinom, kar je pomembno predvsem za bolnike, ki ne dosegajo remisije in/ali imajo rezidualne simptome. (16, 20)

Rezultati spremljanja so primerljivi z rezultati predhodne raziskave zdravila Dulsevia®, v katero je bilo vključenih 993 bolnikov z depresijo, GAM in bolečo diabetično periferno nevropatijo. Za razliko od našega spremljanja je bila takrat skoraj polovica vključenih bolnikov na novo odkritih in nezdravljenih. Duloksetin je bil na prvem obisku največkrat uveden v dnevnom odmerku po 30 mg, na končnem obisku pa je povprečni dnevni odmerek znašal 62,2 mg. Klinično stanje se je po osmih tednih zdravljenja izboljšalo pri 82 % bolnikov, resnost bolezni pa se je zmanjšala za 30 %. V tem spremljanju smo potrdili primerljivo izboljšanje bolezni, kljub temu da so bili tokrat vključeni bolniki, ki so se predhodno že zdravili z večjim povprečnim odmerkom duloksetina kot bolniki na zadnjem obisku predhodnega spremljanja. (16, 21) Rezultati našega spremljanja so primerljivi tudi z rezultati iz drugih kliničnih študij. (22, 23, 24) V eni od primerljivih študij, v kateri so

bolnike z depresijo zdravili z duloksetinom v povprečnem odmerku po 93 mg, se je klinično stanje, merjeno s HAM-D-17 (angl. The Hamilton Depression Rating Scale – 17 items), po približno sedmih tednih zdravljenja izboljšalo pri 68 % bolnikov. (22)

Med spremljanjem se je izboljšala povprečna ocena zadovoljstva z delovanjem zdravila Dulsevia® na izboljšanje koncentracije in vsakdanjega funkcioniranja ter zmanjšanje utrujenosti, ki so med najpogostejšimi rezidualnimi simptomi depresije. Po dveh mesecih je bilo približno 80 % zdravnikov zadovoljnih ali pa zelo zadovoljnih z delovanjem zdravila na izboljšanje koncentracije in vsakdanjega funkcioniranja ter zmanjšanje utrujenosti. V skupini bolnikov, ki so jim odmerek med spremljanjem povečali s 60 mg na prvem obisku na 90 mg na drugem obisku, je prišlo do večjega relativnega izboljšanja zdravnikove ocene zadovoljstva med obiskoma v primerjavi z bolniki, ki so se ves čas zdravili z odmerkom po 60 mg, kar kaže, da bi s povečevanjem odmerka duloksetina lahko omilili rezidualne simptome. (5, 10, 16) Naši rezultati so podkrepili rezultate iz že objavljenih randomiziranih kliničnih raziskav, v katerih je bilo dokazano, da duloksetin pozitivno vpliva na izboljšanje koncentracije in pomanjkanje energije pri depresivnih bolnikih. Pri mladih in odraslih bolnikih z depresijo in motnjami koncentracije ter zmanjšano sposobnostjo odločanja je prišlo do 70-odstotnega izboljšanja po 12 tednih zdravljenja z duloksetinom, že po enem tednu zdravljenja pa je prišlo do izboljšanja simptomov, povezanih s pomanjkanjem energije. (25, 26)

Kljub temu da se je povprečni odmerek duloksetina med spremljanjem povečeval, so bolniki zdravljenje dobro prenašali, saj je bilo 86,7 % bolnikov brez neželenih učinkov. Pogostost neželenih učinkov se ni povečevala s povečevanje odmerka zdravila Dulsevia®. Največ vzročno povezanih neželenih učinkov je bilo po jakosti blagih ali zmernih, pogostejše pa so se pojavili v prvem mesecu zdravljenja. Ob koncu spremljanja je imelo vzročno povezane neželene učinke le 5,1 % bolnikov. V predhodnem neintervencijskem spremljanju smo že potrdili varnost zdravila Dulsevia® v povprečnem dnevnom odmerku po 62,2 mg. Bolniki so zdravilo dobro prenašali, saj pri 85,8 % bolnikov ni bilo zabeleženih neželenih učinkov. Na koncu zdravljenja je imelo vzročno povezane neželene učinke le še 3,5 % bolnikov. V našem spremljanju smo dobili podobne rezultate o varnosti zdravila, kljub temu da so bolniki jemali duloksetin v odmerku, ki je bil povprečno

več kot 30 % večji. (16, 21) V številnih drugih kliničnih raziskavah je potrjeno, da je duloksetin varno zdravilo v odmerku vse do 120 mg na dan. Randomizirane klinične raziskave, v katerih so primerjali varnost zdravljenja bolnikov z duloksetinom v dnevnem odmerku po 60 mg z dnevnim odmerkom po 120 mg, so pokazale, da pogostost neželenih učinkov pri bolniki v obeh skupinah ni bila statistično različna. (23, 27, 28, 29, 30)

Zaključki

Z neintervencijskim spremljanjem smo potrdili klinično učinkovitost in varnost zdravljenja z duloksetinom (Dulsevia®), še zlasti v odmerku po 90 mg, pri bolnikih z depresijo ali generalizirano anksiozno motnjo. Zdravljenje bolnikov, ki so jim dajali duloksetin v velikih odmerkih, je bilo učinkovito, saj se je statistično značilno zmanjšala resnost bolezni, izboljšalo se je klinično stanje bolnikov in zmanjšala jakost

bolečine. Zdravniki so bili zadovoljni z delovanjem zdravila Dulsevia® na izboljšanje koncentracije in vsakdanjega funkcioniranja ter zmanjšanje utrujenosti. Rezultat smo podkrepili z analizo podskupin bolnikov. Pri bolnikih, ki so jim odmerek na drugem obisku povečali s 60 mg na 90 mg, je bilo statistično znižanje CGI-S značilno večje kot pri bolnikih, ki so med celotnim spremljanjem jemali odmerek po 60 mg. Zdravniki so bili pri teh bolnikih bolj zadovoljni z delovanjem zdravila na izboljšanje koncentracije in vsakdanjega funkcioniranja ter zmanjšanje utrujenosti.

Kljub temu da so bili med spremljanjem uporabljeni večji odmerki duloksetina, 86,7 % bolnikov med zdravljenjem ni imelo neželenih učinkov, njihova pogostost se je zmanjšala. Rezultati potrjujejo, da je zdravilo Dulsevia® učinkovito in varen antidepressiv in da povečanje odmerka lahko pripelje do izboljšanja kliničnih izidov zdravljenja.

Literatura

1. Depression in Europe [internet]. World Health Organization [cited 18.11.2019]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe>.
2. Goldstein DJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3 (2): 193–209.
3. Van Rhoads R, Gelenberg AJ. Treating depression to remission. *Current Psychiatry* 2005; 4 (9): 14-28.
4. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology. General Principles of Antidepressant Action*. Third Edition. Cambridge University Press, 2008: 512
5. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ. Effects of Duloxetine on Painful Physical Symptoms Associated With Depression. *Psychosomatics* 2004; 45: 17–28.
6. Sekundarna prodaja: CEGEDIM, ePharma Market, INTELLIX, IQVIA, MEDICUBE, PHARMAZOOM, PHARMSTANDART 1-6 2019 TM 20 + WE 4; TM – traditional markets – markets of Central, Eastern and South Eastern Europe HmR, WE – Western Europe (AT, DE, IE, PT).
7. SmPC Elicea.
8. Blier P. Neurotransmitter targeting in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2013; 74 (suppl 2): 19–24.
9. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC et al. *Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, 3rd Edition*. American Psychiatric Association (2010).
10. Norris S, Blier P. Duloxetine and milnacipran. In: *textbook of psychopharmacology* 2009: 453–64. Available from: https://books.google.si/books?id=Xx7iNGdV25IC&pg=PR3&hl=sl&source=gbs_selected_pages&cad=2#v=onepage&q=dulox&f=false.
11. Girardi P, Pompili M, Innamorati M et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24: 177–90.
12. SmPC Dulsevia.
13. Flockhart Table of Drug Interactions [internet]. Clinical Pharmacology of Indiana University [cited 23 October 2019]. Available from: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/Main-Table.aspx>.
14. Augustin M et al. Differences in Duloxetine Dosing Strategies in Smoking and Nonsmoking Patients: Therapeutic Drug Monitoring Uncovers the Impact on Drug Metabolism. *J Clin Psychiatry* 2018; 79 (5) (ISSN: 1555-2101).
15. Database MR Index [internet]. Heads of Medicines Agencies [cited 22.12.2019]. Available from: <http://mri.cts-mrp.eu/Human/>.
16. Čelofiga A. Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti duloksetina (Dulsevia®) v odmerku po 90 mg v klinični praksi pri bolnikih z veliko depresivno motnjo ali generalizirano anksiozno motnjo. KPASES 01/2018 – DULSEVIA/SI. Zaključno poročilo. Podatki iz dokumentacije Krka, d. d., Novo mesto. 2019.
17. Mallinckrodt CH, Goldstein DJ, Detke MJ et al. Duloxetine: A New Treatment for the Emotional and Physical Symptoms of Depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003; 5(1): 19–28.
18. Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Prakash A. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: safety and tolerability associated with dose escalation. *Depression and anxiety* 2007; 24: 41–52.
19. Perahia DGS. Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (5): 706–16.
20. Smrekar J. Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti duloksetina (Dulsevia®) v odmerku po 90 mg v klinični praksi pri bolnikih z veliko depresivno motnjo ali generalizirano anksiozno motnjo. Statistično poročilo. Podatki iz dokumentacije. Krka, d. d., Novo mesto, 2019.
21. Radovanovič M, Pišljarič M, Barbič-Žagar B et al. Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Depression, Generalized Anxiety Disorder and Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Viceversa* 2017; 63: 60–72.

22. Karp JF, Whyte EM, Lenze EJ et al. Rescue Pharmacotherapy with Duloxetine for Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Nonresponders in Late Life Depression: Outcome and Tolerability. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 457–63.
 23. Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Prakash A. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: safety and tolerability associated with dose escalation. *Depression and anxiety* 2007; 24: 41–52.
 24. Laux G, Friede M, Müller WE. Treatment of Comorbid Anxiety and Depression with Escitalopram: Results of a Post-Marketing Surveillance Study. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46: 16–22.
 25. Greer TR, Sunderajan P, Grannemann BD et al. Does Duloxetine Improve Cognitive Function Independently of Its Antidepressant Effect in Patients with Major Depressive Disorder and Subjective Reports of Cognitive Dysfunction? *Depress Res Treat.* 2014; 2014: 627863. Published online 2014 Jan 19. [cited 23 November 2019]. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/drt/2014/627863/>.
 26. Harada E, Kato M, Fujikoshi S et al. Changes in energy during treatment of depression: an analysis of duloxetine in double-blind placebo-controlled Trials. *Int J Clin Pract*, 2015; 69 (10): 1139–48.
 27. Liu X, Cui Z, Niu L et al. Dosing Patterns for Duloxetine and Predictors of High-Dose Prescriptions in Patients With Major Depressive Disorder: Analysis from a United States Third-Party Payer Perspective. *Clinical Therapeutics* 2011; 33 (11): 1726–38.
 28. Kornstein SG, Dunner DL, Meyers AL et al. A randomized, double blind study of increasing or maintaining duloxetine dose in patients without remission of major depressive disorder after initial duloxetine therapy. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (9): 1383–92.
 29. Dunner DL, Wilson M, Fava M, et al. Long-term tolerability and effectiveness of duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Depress Anxiety.* 2008; 25: E1–E8.
 30. Kornstein SG, Dunner DL, Meyers AL, et al. A randomized, double blind study of increasing or maintaining duloxetine dose in patients without remission of major depressive disorder after initial duloxetine therapy. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69: 1383–92.
-