

Arzneimittel in der psychiatrischen Praxis

Vortioxetin – ein neues Antidepressivum?



Mit Vortioxetin ist in Deutschland ein Antidepressivum verfügbar geworden, das den bekannten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern hinsichtlich der Wirksamkeit und des Profils unerwünschter Arzneimittelwirkungen ähnelt. Zusätzlich zur antidepressiven Wirkung besitzt das Arzneimittel möglicherweise positive Wirkungen im Bereich der kognitiven Fähigkeiten.

SARAH CSEH, ALEXANDRA KÖPPL, BENEDIKT STEGMANN, EKKEHARD HAEN, REGENSBURG

Das Antidepressivum Vortioxetin (Brintellix®) ist in den USA bereits seit 2013 auf dem Markt, erhielt am 18. Dezember 2013 eine EU-Zulassung für die Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen [1, 2, 3] und ist seit Anfang Mai 2015 auch in Deutschland verfügbar.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Vortioxetin wird, wie bei vielen Antidepressiva, mit der selektiven Hemmung des 5-HT-Transporters (Serotonin-Transporters) erklärt. Darüber hinaus weisen präklinische Daten darauf hin, dass es eine antagonistische Wirkung an 5-HT₃-, 5-HT₇- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren hat und partiellagonistisch am 5-HT_{1B}- sowie agonistisch am 5-HT_{1A}-Rezeptor wirkt. Daraus könnten sich Veränderungen in der Neurotransmission im serotonergen System ergeben. Zusätzlich werden Auswirkungen auf das noradrenerge, dopaminerge, histaminerge, cholinerge, gabaerge sowie das glutamaterge System vermutet [4, 5]. In Tierstudien wurden antidepressive und anxiolytische Wirkungen gezeigt, die auf diese multimodale Aktivität zurückgeführt wurden. Weiter zeigte sich eine Steigerung der kognitiven Fähigkeiten, des Gedächtnisses und Lernens [6]. Die exakte Wirkungsweise ist jedoch noch unklar. Da Ergebnisse aus Tierversuchen nicht direkt auf den Menschen übertragbar sind, ist Vortioxetin bislang zur Verbesserung dieser zentralnervösen Prozesse nicht zugelassen [7].

Pharmakokinetik

Die Resorption erfolgt bei oraler Einnahme relativ langsam. Die maximale Plasmakonzentration wird erst innerhalb von sieben bis elf Stunden nach oraler Einnahme erreicht [8]. Nach Mehrfachdosierungen von 5, 10, oder 20 mg pro Tag konnten durchschnittliche maximale Plasmakonzentrationen zwischen 9 und 33 ng/ml gemessen werden [8]. Ein Einfluss von Nahrung auf die Resorption wurde nicht festgestellt. Als absolute Bioverfügbarkeit werden 75 % angegeben [8].

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt 2.600 Liter und lässt auf eine umfassende extravaskuläre Verteilung schließen [8]. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 98–99 % und ist vermutlich unabhängig von der Plasmakonzentration des Wirkstoffs [8].

Die orale Clearance wurde mit 33 l/ Stunde bestimmt, die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit beträgt 66 Stunden. Bis zum Erreichen der Steady-State-Plasmakonzentrationen werden somit ungefähr zwei Wochen (fünf Halbwertszeiten) benötigt. Die Metabolisierung von Vortioxetin erfolgt hauptsächlich in der Leber. Die Oxidation wird vor allem durch das Cytochrom-P450 (CYP)-Enzym CYP2D6 katalysiert, aber auch CYP3A4/5 und 2C9 sind an der Umsetzung mit nachfolgender Glucuronsäurekonjugation beteiligt [9, 10]. Der gebildete Hauptmetabolit ist pharmakologisch inaktiv [8]. Für die CYP-Enzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4/5 konnte kein induzierender oder

hemmender Effekt festgestellt werden [11]. Vortioxetin ist ein schwacher P-gp-Inhibitor und ein schwaches Pgp-Substrat [11]. Die Metabolite von Vortioxetin werden überwiegend renal eliminiert [11].

Nach Mehrfachdosierungen mit 10 mg pro Tag wurden für die Fläche unter der Konzentrations-/Zeit-Kurve (AUC) sowie für die maximale Serumkonzentration bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) um bis zu 27 % erhöhte Werte gefunden [9].

Pharmakokinetische Interaktionen

Aus der Verstoffwechslung über das CYP-Enzymsystem resultieren mögliche Interaktionen mit Arzneistoffen, die ebenfalls über das CYP-System metabolisiert werden [11]. In vitro konnte keine relevante Induktion oder Inhibition von CYP-Enzymen durch Vortioxetin selbst festgestellt werden. Auch an gesunden Probanden wurde keine Hemmung bei den verschiedenen CYP-Enzymen 2C19 (Omeprazol, Diazepam), 3A4/5 (Ethinylestradiol, Midazolam), 2B6 (Bupropion), 2C9 (Tolbutamid, S-Warfarin), 1A2 (Coffein) und 2D6 (Dextromethorphan) beobachtet [3].

Bei kombinierter Anwendung mit CYP2D6-Inhibitoren (2 x 150 mg/Tag Bupropion) erhöhte sich die AUC von Vortioxetin (10 mg/Tag) um das 2,3-fache, daher könnte eine Dosisreduktion von Vortioxetin nötig werden. Bei zeitgleicher Einnahme von CYP3A4- oder CYP2C9-Inhibitoren wurde ebenfalls eine Zunahme der AUC von Vortioxetin gemessen, allerdings war keine Anpassung

sung der Dosierung nötig. Für die Kombination mit starken CYP3A4- oder CYP2C9-Inhibitoren sowie für die Anwendung bei langsamen CYP2D6 Metabolisierern liegen bislang keine Daten vor. Es ist jedoch zu vermuten, dass es in solchen Situationen zu deutlich erhöhten Vortioxetin-Konzentrationen kommen kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin) war eine Abnahme der AUC zu beobachten [10]. Bei der Verabreichung von mehreren Dosen Acetylsalicylsäure (150 mg/Tag) konnten keine Veränderungen der Pharmakokinetik von Vortioxetin festgestellt werden [10].

Pharmakodynamische Interaktionen

Die gleichzeitige Anwendung von irreversiblen, nicht selektiven MAO-Hemmern mit Vortioxetin ist wegen des Risikos für ein Serotonin-Syndrom kontraindiziert. Zwischen der Anwendung der beiden Arzneimittel sollte ein Abstand von mindestens 14 Tagen eingehalten werden [10]. Das Gleiche gilt für die gleichzeitige Anwendung des reversiblen, selektiven MAO-A-Hemmers Moclobemid, die irreversiblen selektiven MAO-B-Hemmstoffe Rasagilin und Selegilin sowie des reversiblen, nicht selektiven MAO-Hemmstoffes Linezolid, der als Antiinfektivum zugelassen ist [12]. Falls dennoch eine zeitgleiche Behandlung nötig ist, wird empfohlen, den MAO-Hemmer in möglichst niedriger Dosierung zu verordnen und zusätzlich eine engmaschige Überwachung des Patienten zu gewährleisten [10].

Nach Einnahme von Vortioxetin unter Lithium-Therapie im pharmakokinetischen Gleichgewicht wurde keine klinisch relevante unerwünschte Wirkung verzeichnet. Trotzdem ist Vorsicht geboten, da bei gleichzeitiger Einnahme von anderen serotonerg wirkenden Antidepressiva mit Lithium oder Tryptophan über eine Verstärkung der serotonergen Wirkung bis zum Serotonin-Syndrom berichtet wurde [10]. Deshalb sollte auch bei zeitgleicher Anwendung von Vortioxetin mit anderen serotonerg wirksamen Arzneimitteln wie Triptanen, anderen Antidepressiva (auch Johanniskraut) mit einer Verstärkung unerwünschter Serotonin-Wirkungen und eventuell einem

Serotonin-Syndrom gerechnet werden [10]. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Schwelle für epileptische Anfälle herabsetzen (z. B. trizyklische Antidepressiva, TZA wie Amitriptylin, Bupropion, Neuroleptika, Mefloquin) ist Vorsicht geboten [10].

Unter wiederholter Gabe von Vortioxetin während einer andauernden Behandlung mit Warfarin oder Acetylsalicylsäure konnte keine signifikante Änderung der pharmakologischen Wirkung der Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer festgestellt werden. Eine erhöhte Blutungsneigung durch pharmakodynamische Wechselwirkungen, wie bei anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) bekannt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden [10]. Bei der zeitgleichen Anwendung von Diazepam oder Ethinylestradiol/Levonorgestrel mit Vortioxetin wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet [3].

Wirksamkeitsnachweise

Vortioxetin ist zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen zugelassen [13]. In die Zulassungsstudien wurden mehr als 6.700 Patienten mit einer Major Depression eingeschlossen, 3.700 davon nahmen an zwölf Kurzzeitstudien (sechs bis acht Wochen) teil, bei denen die antidepressive Wirkung doppelblind gegen Placebo verglichen wurde [14]. In neun der zwölf Studien war Vortioxetin in mindestens einer der getesteten Dosen um mindes-

tens zwei Punkte des Summenscores der Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) oder der Hamilton Depression Rating Scale 24 Item (HAM-D24) überlegen [2, 15]. Eine Metaanalyse der Studien zeigte nach Woche 6/8 eine dosisabhängige Verbesserung der antidepressiven Wirkung. Die numerisch gleiche Verbesserung unter der Dosis von 15 mg Vortioxetin/Tag gegenüber Placebo konnte statistisch nicht gesichert werden [2, 16]. Der Anteil an Respondern war bei Vortioxetin (46–49%) höher als in der Placebogruppe (34%) [17]. Aus der Extrapolation der Daten einiger Studien auf 52 Wochen konnte eine anhaltende Verbesserung abgeleitet werden.

In zwei weiteren Studien über zwölf Wochen erwies sich Vortioxetin als überlegen gegenüber Agomelatin [18]. Unter Vortioxetin traten bei 13% der Patienten Rückfälle auf, unter Placebo bei 26% [2, 19]. In die Studie zur Rückfallprophylaxe wurden Patienten eingeschlossen, die unter der Behandlung mit Vortioxetin in einer anfänglichen zwölfwöchigen Open-label-Phase auf Vortioxetin angesprochen hatten und in einer Doppelblindstudie 24 bis 64 Wochen mit 5 oder 10 mg Vortioxetin oder Placebo behandelt worden waren. Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum erneuten Auftreten einer Phase der Major Depression gewählt.

In weiteren Langzeitstudien mit 535 und 834 Patienten mit schwerer Depression konnte die Wirksamkeit von Vortioxetin bestätigt werden. Auch die Ana-

Vortioxetin ist zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen zugelassen.



lyse der Rückfallprävention lieferte bei dieser Patientengruppe ein positives Ergebnis [17, 20, 21, 22]. Es gibt allerdings auch Studien, die über keine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin 2,5 und 5 mg gegenüber Placebo berichten [21]. Baldwin et al. verglichen Vortioxetin 2,5, 5 und 10 mg mit Duloxetine 60 mg oder Placebo und konnten nach acht Wochen weder zwischen Vortioxetin und Placebo noch zwischen Duloxetine und Placebo statistisch signifikante Unterschiede bei dem MADRS-Score erkennen. Jedoch konnte eine anschließend durchgeführte Reanalyse der Ergebnisse eine Tendenz für die Wirksamkeit von Vortioxetin und Duloxetine zeigen [22].

UAW

Die bekannt gewordenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) traten in der Regel in den ersten beiden Wochen des Behandlungszeitraums auf und hatten für gewöhnlich keinen Therapieabbruch zur Folge. Sie entsprechen im Wesentlichen den von anderen SSRI bekannten UAW. Am häufigsten traten während der Zulassungsstudien Übelkeit, Appetitminderung, abnorme Träume, Schwindelgefühl, Erbrechen, Hitzegefühl, nächtliche Schweißausbrüche, Diarrhö und Obstipation auf [23].

Bei den Dosierungen zwischen 5 und 15 mg fiel gegenüber Placebo keine höhere Rate sexueller Dysfunktion auf. Erst bei der höheren Dosis von 20 mg Vortioxetin zeigten sich sexuelle Funktionsstörungen [23].

Absetzphänomene wurden in Kurzzeitstudien über acht Wochen im Vergleich zu Placebo oder Duloxetine untersucht [24, 25]. Dabei wurde die Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) Checkliste verwendet und mit einem Score bewertet, der einen Vergleich zwischen Wirkstoff und Placebo zulässt [26]. Vortioxetin hatte einen höheren Score als Placebo, lag aber unter dem Score von Duloxetine, sodass das Absetzen von Vortioxetin etwas weniger problematisch als das von Duloxetine verlaufen könnte [27]. Begründet wird dieser Umstand mit der längeren Halbwertszeit von Vortioxetin gegenüber Duloxetine, die einen langsameren Konzentrationsabfall bedingt [14]. Vortioxe-

tin sollte aber trotzdem, wie alle anderen Antidepressiva auch, beim Absetzen ausgeschlichen werden.

Reproduktionstoxikologie

Aktuell liegen nur wenige Daten zur Behandlung von Schwangeren mit Vortioxetin vor. Bei Tierexperimenten war jedoch keine Reproduktionstoxizität nachweisbar. Auch beim Menschen ließen sich Veränderungen der Fertilität bisher nicht feststellen [23]. Es ist aber bekannt, dass bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit anderen serotonergen Arzneimitteln behandelt wurden, Atemnot oder epileptische Anfälle auftreten können. Deshalb sollte die Anwendung von Vortioxetin während der Schwangerschaft ausschließlich nur dann erfolgen, wenn es der klinische Zustand der Patientin erfordert und eine Vortioxetin-Therapie unumgänglich ist [2, 3]. In Tierversuchen hat sich gezeigt, dass Vortioxetin und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen können. Daher wird die Anwendung von Vortioxetin während der Stillzeit nicht empfohlen.

Dosierung

Brintellix® ist verschreibungspflichtig und in verschiedenen Arzneiformen und Dosierungen erhältlich. Neben Tabletten in 5, 10, 15 und 20 mg sind Tropfen mit 20 mg/ml erhältlich. Die übliche Dosis zur Behandlung mit Vortioxetin ist 10 mg pro Tag. Bei Patienten ab 65 Jahren sollte mit 5 mg pro Tag gestartet werden, bei einer täglichen Verordnung von mehr als 10 mg ist Vorsicht geboten. Für die Erhöhung der Dosierung bei dieser Altersgruppe liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Bei Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren kann die Dosierung bei Bedarf vom Arzt nach oben oder nach unten angepasst werden. Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor. Eine Behandlung dieser Patientengruppe wird daher nicht empfohlen [2]. Nach Verbesserung der depressiven Symptomatik sollte die Behandlung noch sechs Monate weitergeführt werden [13].

Sowohl bei Nierenfunktionsstörungen als auch bei leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist eine Anpassung der Dosis nicht nötig. Für die Anwendung von Vortioxetin bei einer

schweren Leberfunktionsstörung liegen bisher keine Daten vor [11].

Fazit für die Praxis

Mit Vortioxetin ist ein Antidepressivum verfügbar geworden, das den bislang bekannten SSRI hinsichtlich Wirksamkeit und UAW-Profil zumindest ähnelt. In Kurzzeitstudien (sechs bis acht Wochen) konnte gezeigt werden, dass Dosierungen zwischen 5 und 20 mg effektiver waren als Placebo und sich die Symptomatik der Depression besserte. Ein Rückfall in die Depression ist unter Vortioxetin seltener als unter Placebo. Ein Vergleich mit Agomelatin hat eine Überlegenheit im Punktescore gezeigt. Als UAW treten die von anderen serotonerg wirkenden Substanzen bekannten Symptome auf, die meist innerhalb der ersten zwei Therapiewochen abklingen. Das Spektrum ähnelt dem von Antidepressiva, die einen Einfluss auf das serotonerge System haben. Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) muss eventuell mit niedrigeren Dosierungen therapiert werden. Zusätzlich zur antidepressiven Wirkung besitzt Vortioxetin möglicherweise positive Wirkungen im Bereich der kognitiven Fähigkeiten.

In seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 hat der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber anderen SSRI abgelehnt. Derzeit laufen die Verhandlungen über den Preis, den die GKV für eine Behandlung mit Brintellix® erstatten wird. □

Literatur

www.springermedizin.de/neurotransmitter

AUTOREN

cand. rer. nat. Sarah Cseh
Alexandra Köppl, Apothekerin
Dr. rer. nat. Benedikt Stegmann
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen
 Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl
 mit Poliklinik für Psychiatrie und
 Psychotherapie und am Lehrstuhl für
 Pharmakologie und Toxikologie der
 Universität Regensburg
 Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg
 E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de
 und Institut AGATE gGmbH
 Nelkenweg 10, 93080 Pentling
 E-Mail: sekretariat@amuep-agate.de
 Mit Diskussionsbeiträgen von Monika
 Singer, Agatharied, Claus-Peter Ostermeier,
 Werneck, Stefan Roeder, Bischofsgrün.

Literatur

1. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=50229>
2. H. Lundbeck A/S, Valby/Dänemark: Fachinformation Brintellix® 10 mg Filmtabletten, Stand Feb-ruar 2015
3. European Medicines Agency. Brintellix. International non-proprietary name: Vortioxetin. Procedure No.EMA/H/C/002717. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf Zugriff am 29.05.2015
4. <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Vortioxetin>
5. Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen M, Smith G, Frederiksen K, Jensen K, Zhong H, Nielsen S, Hogg S, Mork A, Stensbol T. Discovery of 1-2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenylpiperazin (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. 54(9), 3206-3221
6. Du Jardin K, Jensen J, Sanchez C, Pehrson A. Vortioxetine dose-dependently reverses 5-HT depletion-induced deficits in spatial working and object recognition memory: A potential role for 5-HT1a receptor agonism and 5-HT3 receptor antagonism. *European Neuropsychopharmacology*. 2014. 24(1), 160-171
7. European Medicines Agency. Brintellix. International non-proprietary name: vortioxetin. Procedure No.EMA/H/C/002717. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf Zugriff am 29.05.2015 Seite 23
8. Areberg J, Sogaard B, Hojer A. The Clinical Pharmacokinetics of Lu AA21004 and its Major Metabolite in Healthy Young Volunteers. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2012. 111 (3), 198-205
9. Hvenegaard M, Bang-Andersen B, Pedersen H, Jorgensen M, Püschl A, Dalgaard L. Identification of the Cytochrome P450 and Other Enzymes Involved in the in vitro Oxidative Metabolism of a novel Antidepressant, Lu AA21004. *Drug Metabolism and Disposition*. 2012. 40(7), 1357-1365
10. European Medicines Agency. Brintellix. International non-proprietary name: vortioxetin. Procedure No.EMA/H/C/002717. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf Zugriff am 29.05.2015 Seite 18-20
11. European Medicines Agency. Brintellix. International non-proprietary name: vortioxetin. Procedure No.EMA/H/C/002717. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf Zugriff am 29.05.2015 EMA Seite 26
12. Goepfert C, Haen E (2004): Linezolid – ein Antibiotikum mit Bedeutung für die Psychiatrie? *Neurotransmitter* 15 (Heft 9), 68-69
13. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002717/human_med_001714.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
14. Sanchez C, Asin K, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacology and Therapeutics*. 2015, 145, 43-57
15. Henigsberg N, Mahableshwarkar A, Jacobsen P, Chen Y, Thase M. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 8-Week Trial of the Efficacy and Tolerability of Multiple Doses of Lu AA21004 in Adults With Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2012.73(7), 953-959
16. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012. 15, 589-600
17. European Medicines Agency. Brintellix. International non-proprietary name: vortioxetin. Procedure No.EMA/H/C/002717. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf Zugriff am 29.05.2015 Seite 23-25
18. Häggström L, Nielsen R, Danchenko N, Poulsen L. A randomised, double-blind, study of vortioxetine versus agomelatine in adults with major depressive disorder (MDD) with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *European Neuropsychopharmacology*. 2013. 23, 412
19. Boulenger J, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of re-lapse in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 2012. 26, 1408-1416
20. Alam M, Jacobsen P, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar A. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2014. 29, 36-44
21. Mahableshwarkar A, Jacobsen P, Serenko M, Chen Y, Trivedi M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine (Lu AA21004) in adults with major depressive disorder. 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA), San Francisco, CA, USA. Poster NR9-02. 2013. 18-22
22. Baldwin D, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion*. 2012. 28, 1717-1724
23. European Medicines Agency. Brintellix. International non-proprietary name: vortioxetin. Procedure No.EMA/H/C/002717. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf Zugriff am 29.05.2015 Seite 20-22
24. Boulenger J, Loft H, Olsen C. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 2013. 29, 138-149
25. Jacobsen P, Mahableshwarkar A, Serenko M, Chan S, Trivedi M. A randomized, double-blind, placebo controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA), San Francisco, CA, USA. Poster NR9-06. 2013, 18-22
26. Rosenbaum J, Fava M, Hoog S, Ascroft R, Krebs W. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biological Psychiatry*. 1998. 44, 77-87
27. Baldwin D, Serenko M, Palo W, Lophaven S, Matz J. The safety and tolerability of vortioxetine (Lu AA21004) in the treatment of adults with major depressive disorder (MDD): a pooled analysis. *International Journal of Psychiatry of Clinical Practice*. 2013. 17, 16-17