

# Wirkstoff AKTUELL

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



## Agomelatin

Agomelatin (Valdoxan®) ist kein Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. Studien zur Wirksamkeit gegen Placebo ergaben zusammenfassend einen geringen klinischen Effekt. In der Gesamtbewertung ergibt sich kein Hinweis auf einen Behandlungsvorteil von Agomelatin gegenüber kostengünstigeren Nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahmehemmern (auch tri- und tetrazyklische Antidepressiva genannt) und Selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmern.

### Indikation

Zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Antidepressiva sollten bei leichten Formen der Depression nur verordnet werden, wenn die Symptome einer Depression trotz anderer Interventionen (aktiv beobachtendes Abwarten [„watchful waiting“], stützende Psychotherapie, Psychoedukation auch der Angehörigen) weiterhin persistieren (1–3).
- Zur Verbesserung der Sicherheit der Pharmakotherapie mit Antidepressiva sollten vor und während der Therapie klinische und labortechnische Untersuchungen zum Ausschluss von Kontraindikationen und zum Monitoring von unerwünschten Wirkungen (UAW) durchgeführt werden (1;2).
- In der Gesamtbewertung ergibt sich kein Hinweis auf einen Behandlungsvorteil gegenüber den Gruppen der Nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahmehemmern (NSMRI) und der Selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmern (SSRI) (4).
- Nur bei individuellen Unverträglichkeiten der First-line-Antidepressiva aus der Wirkstoffgruppe der NSMRI und SSRI und der Second-line-Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahmehemmern (SSNRI) könnte Agomelatin ein Mittel der Reserve sein. Die erhöhte Lebertoxizität von Agomelatin ist bei der Verordnung zu beachten (5).
- Patienten sollten wegen des Risikos der Induktion von Suizidgedanken bei Einleitung einer Therapie mit Agomelatin (5) eine Verordnungsmenge für zunächst nur zwei Wochen erhalten. In diesem Zeitraum ist ein engmaschiger Arzt-Patienten-Kontakt wichtig.
- Nach erfolgreicher Therapie muss die Medikation für mindestens sechs bis zwölf Monate in voller Dosis weitergeführt werden (1). Für rezidivierende Verläufe kann Agomelatin wegen fehlender Daten nicht empfohlen werden.

### Wirkungsweise

Agomelatin ist ein Agonist an Melatonin (MT<sub>1</sub>- und MT<sub>2</sub>-) sowie ein Antagonist mit geringerer Affinität an 5-HT(Serotonin)<sub>2c</sub>- und 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren. Diese Eigenschaften von Agomelatin sollen zu einer antidepressiven Wirkung führen, die Bedeutung des Melatoninagonismus für die antidepressive Wirkung ist aber unklar. Agomelatin wird oral resorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit ist gering (< 5 % der oralen therapeutischen Dosis). Die Pharmakokinetik ist hochgradig variabel. Dies könnte der Hintergrund dafür sein, dass es in kontrollierten Studien nicht gelang, eine Dosis-Wirkungsbeziehung festzustellen. So war in einer Studie eine

Tagesdosis von 5 mg gleich wirksam wie eine Tagesdosis von 100 mg. In einer anderen Studie war bereits 1 mg pro Tag wirksam. Agomelatin wird vorwiegend durch CYP1A2 in der Leber metabolisiert. Die Hauptmetaboliten, hydroxyliertes und demethyliertes Agomelatin, sind nicht aktiv, werden konjugiert und vorwiegend im Urin (zu 80 %) ausgeschieden (4;5). Aufgrund der durchschnittlichen Halbwertszeit von < 1,5 Stunden kann sich die Behandlung nicht an Serumspiegeln (Therapeutisches Drug Monitoring) orientieren.

### Wirksamkeit

Laut Europäischem Öffentlichem Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) liegen sieben doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Kurzzeitstudien

(6 Wochen, in einer Studie 8 Wochen) vor. Drei dieser Studien zeigten einen signifikant höheren Prozentsatz von Respondern unter 25 bis 50 mg/Tag Agomelatin als unter Placebo (gemessen

an einem Abfall von wenigstens 50 % des Hamilton-D-Scores). In den anderen vier Kurzzeitstudien hingegen war Agomelatin nicht wirksamer als Placebo. In einer dieser vier Studien war aber das als weitere Vergleichssubstanz gegebene Fluoxetin wirksamer als Placebo. In zwei anderen dieser vier negativen Studien waren allerdings auch Fluoxetin bzw. Paroxetin nicht wirksamer als Placebo. Die vierte negative Studie war speziell bei älteren depressiven Patienten durchgeführt worden und hatte kein etabliertes Antidepressivum als zusätzliche Vergleichssubstanz zu Placebo. Zwei Studien (doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert; n = 187 und n = 165 unter Agomelatin) wurden zur Rückfallprophylaxe über 34 Wochen durchgeführt. In Studie 1 ergab sich mit 25,9 % vs. 23,5 % der Patienten mit Rückfall kein Unter-

schied. In Studie 2 hatten weniger Patienten unter Agomelatin als unter Placebo einen Rückfall (20,6 % vs. 41,4 %). In einer Vergleichsstudie (n = 277) über 12 Wochen unterschieden sich Agomelatin und Venlafaxin bei Patienten in Remission statistisch nicht signifikant hinsichtlich der sexuellen Dysfunktion bei den Erregungs- und Orgasmus-Scores nach der Sex Effects Scale (SEFX). Bei einer randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie (kein Placebo-Arm) mit 334 Patienten über 6 Wochen zeigte Agomelatin der Dosen 25 mg und 50 mg in dem primären Endpunkt Clinical Impression Scale (CGI) keine signifikante Verbesserung gegenüber Venlafaxin in der Dosierung 75 mg und 150 mg (60 % vs. 50,3 % resp.; p = 0,076) (4;5).

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (4;5)

### □ Nebenwirkungen

- *häufig* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Migräne, Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Oberbauchschmerzen, vermehrtes Schwitzen, Rückenschmerzen, Angst, erhöhte AST- und/oder ALT-Werte ( $> 3$ -fach höher als der obere Normbereich)
- *gelegentlich* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Parästhesie, verschwommenes Sehen, Ekzem
- *selten* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): erythematöser Ausschlag
- Häufigkeit nicht bekannt: Suizidgedanken oder suizidales Verhalten

### □ Risiken

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

### □ Kontraindikationen und Wechselwirkungen

- Agomelatin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunk-

tion (Leberzirrhose oder aktive Lebererkrankung) kontraindiziert.

- Agomelatin ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zugelassen.
  - Keine gleichzeitige Anwendung von Agomelatin mit starken CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin).
  - Keine Anwendung von Agomelatin zur Behandlung von depressiven Episoden bei älteren Patienten mit Demenz.
- ### □ Vorsichtsmaßnahmen
- Keine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit.
  - Leberwerterhöhungen (auf das mindestens Dreifache der Norm) unter Agomelatin circa drei Mal so häufig wie unter Placebo. Regelmäßige Laborkontrollen (mindestens vor Therapiebeginn sowie nach 6, 12 und 24 Wochen und weiter nach klinischer Abschätzung).

## Kosten

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

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup> in mg	Dosis (mg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
<b>Melatonin-Agonist und 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Antagonist</b>				
Agomelatin	Valdoxan® 25 mg	25	25	714,88
<b>SSNRI</b>				
Duloxetin	Cymbalta® 60 mg	60	60 / 120	790,36 / 1580,71
<b>NSMRI</b>				
Amitriptylinhydrochlorid	Generikum	75	50 / 150 / 300 <sup>4</sup>	69,61 / 178,34 / 332,00
<b>SSRI</b>				
Citalopram	Generikum	20	20 / 40 / 60	85,92 / 137,46 / 343,46

Stand Lauertaxe: 01.05.2010

<sup>1</sup> nach (6), <sup>2</sup> Dosierung gemäß Fachinformation, <sup>3</sup> Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der Fachinformation anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt, <sup>4</sup> 300 mg Dosis nur für stationären Bereich. Die Kostentabelle zeigt nur anhand eines Vertreters der Wirkstoffklasse einen Kostenvergleich und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Depression. Arzneiverordnung in der Praxis (Sonderheft "Therapieempfehlungen"). 2. Auflage, 2006.
2. National Institute for Clinical Excellence: Depression: management of depression in primary and secondary care - NICE guidance. <http://guidance.nice.org.uk/CG90>. National Clinical Practice Guideline Number 90. Zuletzt geprüft: 28. April 2010.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Stellenwert von Antidepressiva in der Depressionsbehandlung. Stellungnahme: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weiterer/20080417.pdf>. Berlin, 17. April 2008. Zuletzt geprüft: 28. April 2010
4. EMA: Valdoxan®. European Public Assessment Report (EPAR): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-en6.pdf>. Stand: 17. März 2009. Zuletzt geprüft: 28. April 2010.
5. Servier Deutschland GmbH: Fachinformation "Valdoxan® 25 mg". Stand: Februar 2009.
6. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2010. Berlin: DIMDI, 2010.