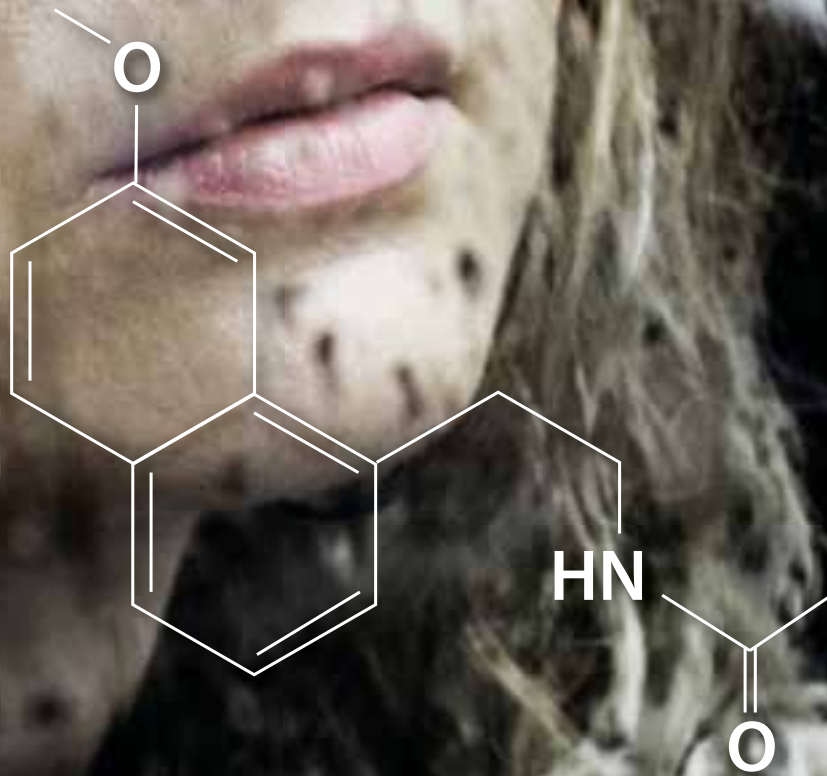


ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG

Antidepressivum

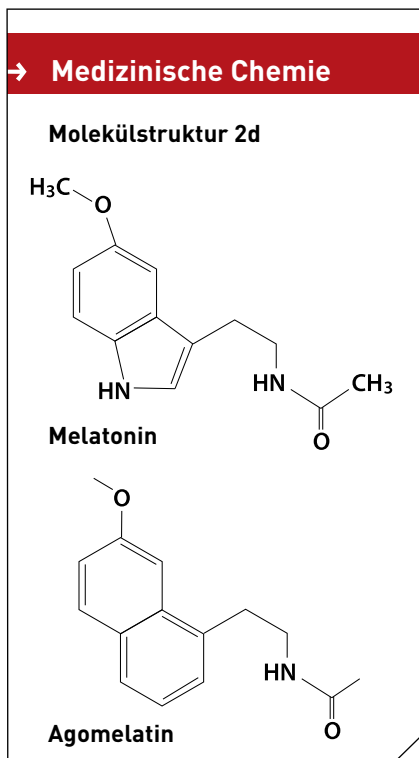
Der Wirkstoff Agomelatin



Unter CME.springer.de können Leser von APOTHEKE + MARKETING Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten. Detaillierte Hinweise zur – kostenlosen – Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung finden Sie auf Seite 50, in den Fragebogen einlesen können Sie sich auf Seite 51.



Depressionen zählen zu den häufigsten psychischen Leiden; weltweit sind rund 121 Millionen Menschen betroffen. Zwar haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für Menschen mit Depressionen in den vergangenen Jahren deutlich verbessert, doch noch immer kann zahlreichen Patienten nur unzureichend geholfen werden. Seit einigen Monaten steht ein Wirkstoff mit einem neuen pharmakologischen Wirkprinzip für die Therapie zur Verfügung.



→ Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden Depressionen im Jahre 2020 den zweiten Platz der häufigsten Erkrankungen hinter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen einnehmen. Nach heutigen Erkenntnissen werden Depressionen auf molekularer Ebene durch einen Mangel der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin sowie einer nachfolgend gesteigerten Empfindlichkeit prä- und postsynaptischer Rezeptoren der beiden Monoamine ausgelöst („Monoamin-Defizit-Hypothese“). Die meisten der bislang verfügbaren Antidepressiva verstärken die serotonerge und/oder noradrenerge Neurotransmission, indem sie die Wiederaufnahme der Monoamine aus dem synaptischen Spalt inhibieren. Seit Februar 2009 steht mit Agomelatin* ein Arzneistoff mit einem neuartigen pharmakologischen Wirkprinzip für die Therapie von Depressionen zur Verfügung.

Historie: Agomelatin weist eine strukturelle Ähnlichkeit zu dem Epiphysenhormon Melatonin auf, welches physiologisch den Tag-Nacht-Rhythmus des Körpers steuert. Die Substanz wurde ursprünglich auf mögliche chronobiologische Eigenschaften hin untersucht; nach Entdeckung der 5-HT_{2C}-antagonistischen Aktivität konzentrierte sich die Forschung hauptsächlich auf die antidepressive Wirkung von Agomelatin. Ein durch die Firma Servier gestellter Zulassungsantrag wurde allerdings im Jahr 2006 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zunächst abgelehnt, da die Wirksamkeit des Antidepressivums als nicht ausreichend gesichert angesehen wurde. Ein erneuter Antrag, der insbesondere ergänzende Unterlagen zur Langzeitwirksamkeit enthielt, führte im Februar 2009 zur Zulassung in der Indikation „Major Depression“ durch die EMA. Im April erfolgte dann die deutschlandweite Markteinführung.

Medizinische Chemie

Agomelatin (N-[2-(7-methoxynaphth-1-yl)ethyl]acetamid) ist eine dem Melatonin strukturell verwandte chemische Verbindung. Der Austausch des Indolrings im Mela-

→ **Halbwertszeit**

Agomelatin wirkt deutlich länger als das natürliche Vorbild Melatonin.

→ **Melatonin**

Der neue Wirkstoff Agomelatin ähnelt dem Hormon Melatonin, das den Tag-Nacht-Rhythmus steuert.

→ **Schlaf-Wach-Rhythmus**

Agomelatin fördert eine Synchronisation des Tag-Nacht-Rhythmus.

→ **Stimmungsaufhellung**

Agomelatin wirkt zudem stimmungsaufhellend.



→ **Metabolisierung**

Der neue Wirkstoff wird vor allem über die Leber verstoffwechselt.



tonin gegen ein Naphthalen-Grundgerüst führt zu einer metabolisch stabileren chemischen Verbindung mit deutlich verlängerter **Plasmahalbwertszeit**.

Klinische Pharmakologie

Pharmakodynamik

Agomelatin besitzt ein anderes Wirkprofil als die bislang auf dem Markt verfügbaren Antidepressiva.

Zum einen weist Agomelatin agonistische Aktivität an melatonergen MT1- und MT2-Rezeptoren im Hypothalamus auf ($K_i = 61,5 \text{ pM}$ bzw. 268 pM). Zu den endokrinen Funktionen von **Melatonin** gehört die Synchronisation der inneren Uhr, die über MT2-Rezeptoren vermittelt wird. Über die Bindung an die beiden G-Protein-gekoppelten melatonergen Rezeptoren hat auch Agomelatin Einfluss auf den **Schlaf-Wach-Rhythmus**.

Ein gestörter Schlaf und insbesondere ein veränderter zirkadianer Rhythmus sollen bei Depressionen eine Rolle spielen. In verschiedenen Tiermodellen mit Störung des zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus sowie in einer offenen Studie mit 15 depressiven Patienten im Schlaflabor konnte demonstriert werden, dass Agomelatin zu einer Resynchronisation beiträgt. Im Gegensatz zu Melatonin, das eine schwach sedierende Wirkung besitzen soll, scheint Agomelatin keine Sedierung hervorzurufen. Bislang ist allerdings ungeklärt, ob die Affinität zu den melatonergen Rezeptoren für die antidepressive Wirksamkeit von Bedeutung ist.

Zum anderen agiert Agomelatin als Antagonist an postsynaptischen serotonergen 5-HT_{2c}-Rezeptoren. Im Tiermodell konnte in der Folge eine indirekte Erhöhung der Konzentrationen von Noradrenalin und Dopamin im frontalen Cortex nachgewiesen werden. Diese führt vermutlich zu der **stimmungsaufhellenden Wirkung** der Substanz. Der extrazelluläre Serotoninspiegel wird nicht beeinflusst.

Eine Affinität zu weiteren Rezeptoren (α -adrenergen, β -adrenergen, histaminergen, cholinergen, dopaminergen oder Benzodiazepin-Rezeptoren) besteht nicht, so dass insbesondere die für die trizyklischen Verbindungen typischen Nebenwirkungen, wie z.B. Herzrhythmusstörungen unter Agomelatin nicht auftreten.

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme der Filmtabletten wird Agomelatin zu über 80 Prozent resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt wegen des hohen First-pass-Effektes unter fünf Prozent und weist eine hohe interindividuelle Variabilität auf. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ein bis zwei Stunden erreicht. Nahrungsaufnahme beeinflusst weder die Resorptionsrate noch die Bioverfügbarkeit.

Die **Metabolisierung** von Agomelatin erfolgt nach Einnahme rasch hepatisch über das Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzym 1A₂, zu geringeren Anteilen auch über CYP2C9 und CYP2C19. Die hieraus resultierenden inaktiven Metabolite (hauptsächlich hydroxyliertes und demethyliertes Agomelatin) werden zu 80 Prozent renal eliminiert. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt ein bis zwei Stunden. Für Patienten mit schwerer oder mäßiger Niereninsuffizienz stehen nur begrenzt Daten zur Verfügung, daher ist Vorsicht geboten. Es wurden jedoch bislang keine wesentlichen Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter beobachtet. Eine deutlich erhöhte Exposition an Agomelatin wiesen dagegen Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung auf.

Dosierung

Die täglich empfohlene Dosis beträgt 25 mg Agomelatin; sie wird abends vor dem Zubettgehen eingenommen. Die Tablette kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Eine Steigerung der Dosis auf 50 mg kann erfolgen, wenn sich nach zweiwöchiger Anwendung keine Besserung der Symptomatik eingestellt hat. Die Behandlung sollte über mindestens sechs Monate fortgeführt werden.

Unter der Behandlung mit Agomelatin wurden in klinischen Studien erhöhte **Transaminase**-Werte beobachtet, die das Dreifache der oberen Normwerte überschritten. Daher sollten bei allen Patienten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Diese sind zu Beginn der Behandlung, danach im Abstand von ca. sechs, zwölf und

24 Wochen und – wenn klinisch indiziert – auch darüber hinaus erforderlich. Ein Ausschleichen der Dosis ist beim Absetzen der Medikation nicht notwendig.

Gegenanzeigen

Das Medikament darf nicht angewendet werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff Agomelatin oder einem sonstigen Bestandteil der Filmtablette besteht. Da der Wirkstoff in der Hauptsache über CYP1A2 metabolisiert wird, darf Agomelatin nicht zusammen mit starken Inhibitoren dieses Isoenzym (z. B. Fluvoxamin oder Ciprofloxacin) verabreicht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von mäßigen CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Propranolol) ist Vorsicht geboten. Eine weitere Kontraindikation stellt eine eingeschränkte Leberfunktion dar.

Bei Patienten mit erhöhten **Transaminasewerten** sollten Leberfunktionstests innerhalb von 48 Stunden wiederholt werden. Übersteigen die Werte das Dreifache des oberen Normbereichs, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Regelmäßige Leberfunktionstests sind notwendig, bis die Transaminasewerte wieder auf normale Werte zurückgegangen sind. Auch bei Symptomen einer hepatischen Dysfunktion ist die Leberfunktion zu überprüfen. Im Falle einer Gelbsucht muss die Behandlung abgebrochen werden.

Agomelatin sollte bei Patienten der Altersgruppe unter 18 Jahren, sowie bei älteren Patienten mit Demenz nicht angewendet werden, da hier Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht belegt sind.

Weiterhin ist Vorsicht geboten bei Patienten mit beträchtlichem Alkoholkonsum sowie bei Patienten, die potenziell leberschädigende Arzneimittel einnehmen, älteren Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz und Patienten mit Manie oder Hypomanie.

Patienten mit hohem Suizidrisiko müssen unter der Arzneimitteltherapie engmaschig überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei Dosisanpassungen.

Wechselwirkungen

Alle Arzneimittel, die mit CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 interagieren, können die Bioverfügbarkeit von Agomelatin verstärken oder abmindern. Eine 60-fach erhöhte Bioverfügbarkeit konnte nach Gabe des starken CYP1A2-Inhibitors Fluvoxamin nachgewiesen werden. Bei Kombination von Agomelatin mit mäßigen CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Estrogen-Derivaten) ist ebenfalls so lange Vorsicht geboten, bis mehr Daten zur Verfügung stehen. Desweiteren sollte Agomelatin nicht gleichzeitig mit Alkohol eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Bei der Anwendung in der **Schwangerschaft** ist Vorsicht geboten, da keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vorliegen. Unter einer Behandlung mit Agomelatin sollte abgestillt werden. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff in die menschliche Muttermilch übergeht.

Pharmaökonomische Aspekte

Die monatlichen Kosten einer Therapie mit 25 mg Valdoxan® liegen bei 62 Euro. Im Vergleich dazu kann die Behandlung beispielsweise mit einem Generikum der Antidepressiva Citalopram (Tagesdosis 20 mg) oder Amitriptylin (Tagesdosis 150 mg) mit rund einem Drittel bis zu einem Sechstel dieser Kosten bestritten werden. Aus den Studienergebnissen lässt sich bislang keine eindeutige Dosis-Wirkung-Beziehung von Agomelatin ableiten. In der Fachinformation zu dem Agomelatin-haltigen Fertigarzneimittel wird daher empfohlen, die Dosis nach zweiwöchiger Behandlung ohne Symptomverbesserung auf 50 mg Agomelatin zu steigern, womit sich auch die Kosten der Therapie entsprechend erhöhen.

Klinik

Die **Depression** kann als allgemeine psychische Störung beschrieben werden, die mit gedrückter Stimmung, Verlust von Interesse oder Freude, Gefühlen von Schuld oder



→ Transaminasen

Eine Therapie mit Agomelatin führte oftmals zu einer Erhöhung der hepatischen Transaminasen.

→ Wechselwirkungen

Agomelatin kann mit einigen Substanzen, die ebenfalls über Cytochrome verstoffwechselt werden, interagieren.

→ Schwangerschaft

Da noch keine Daten dazu vorliegen, sollte das neue Antidepressivum nicht in Schwangerschaft und Stillzeit angewandt werden.



→ Depression

Hauptsymptome einer Depression sind neben Niedergeschlagenheit ein Mangel an Freude sowie ein Verlust an Interessen.



→ **Hauptsymptome einer Depression**

- _ depressive, gedrückte Stimmung
- _ Interessenverlust und Freudlosigkeit
- _ Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit

→ **Zusatzsymptome einer Depression**

- _ verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- _ vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- _ Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
- _ negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- _ Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
- _ Schlafstörungen
- _ verminderter Appetit



→ **Antidepressiva**

Unterschiede in der antidepressiven Wirksamkeit der einzelnen Substanzen konnten bislang nicht nachgewiesen werden.

vermindertem Selbstwertgefühl, Schlaf- und Appetitstörungen, Energieverlust und verminderter Konzentration einhergeht. Dies führt dazu, dass auch alltägliche Aufgaben kaum bewältigt werden können. Zusätzlich treten verschiedenste körperliche Beschwerden auf.

Für die Entstehung einer Depression existieren unterschiedliche Erklärungskonzepte. Als gesichert gilt, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, bei dem biologische und psychosoziale Faktoren interagieren.

Diagnostik

Zahlreiche psychische und physische Symptome können auf eine bestehende Depression hinweisen. Nicht selten sucht der depressive Patient aufgrund seiner körperlichen Beschwerden den Hausarzt auf. Standardfragebögen, wie z. B. der „WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden“ können dem Arzt bei der Absicherung der Diagnose Depression helfen.

Für die Diagnosestellung einer Depression nach der „Internationalen Klassifikation der Krankheiten“ (ICD-10) müssen mindestens zwei (bei schwerer Depression: drei) der **Hauptsymptome** mindestens zwei Wochen anhalten. Die Bestimmung des Schweregrades wird anhand der **Zusatzsymptome** vorgenommen.

Im Verlauf einer leichten Episode treten mindestens zwei Zusatzsymptome auf, während einer mittelgradigen Episode sind es drei bis vier, bei mindestens vier Zusatzsymptomen wird eine schwere Episode diagnostiziert. Der ICD-10 unterteilt die Depression weiter nach ihrem Verlauf. Lassen sich ausschließlich depressive Symptome feststellen, spricht man von einem unipolaren (monophasischen) Verlauf, eine bipolare Verlaufsform geht dagegen mit zusätzlichen manischen Phasen einher. Eine rezidivierende depressive Episode ist durch das Vorkommen wenigstens einer weiteren depressiven Episode in der Vergangenheit charakterisiert. Zudem können auch psychotische Symptome (z. B. Halluzinationen, Wahnideen) die Depression begleiten.

Zur weiteren Diagnostik zählen körperliche (internistische und neurologische), laborchemische und technische Untersuchungen, um mögliche organische Grunderkrankungen abzuklären. Auch Gegenanzeigen und das individuelle Risiko für unerwünschte Wirkungen einer Antidepressivatherapie können auf diese Weise erfasst werden.

Therapie

Allgemein hat eine antidepressive Therapie das Ziel, die depressive Symptomatik zu vermindern bzw. zu beseitigen, die Fähigkeiten zur Alltagsbewältigung wiederherzustellen sowie die Mortalität durch Suizid zu verringern und Rezidive zu verhindern.

Als therapeutische Maßnahmen stehen in der Hauptsache die Pharmakotherapie und die Psychotherapie (insbesondere Verhaltenstherapie, interpersonelle Therapie) zur Verfügung. Sie kommen je nach Schweregrad und Verlauf der Erkrankung einzeln oder auch in Kombination zur Anwendung. Nicht medikamentöse Behandlungsverfahren, wie z. B. die Elektrokonvulsionstherapie oder die Lichttherapie stellen ergänzende Therapieoptionen dar.

Während im Falle einer leichten Depression für etwa zwei Wochen eine aktiv-abwartende Begleitung („watchful waiting“) ausreichend sein kann, sollte mit zunehmendem Schweregrad des depressiven Syndroms an erster Stelle eine Pharmakotherapie erfolgen.

Bis auf wenige Ausnahmen lassen sich die derzeit auf dem Markt verfügbaren **Antidepressiva** pharmakologisch den unselektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Amitriptylin), den selektiven Serotonin- und/ oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Citalopram, Venlafaxin, Reboxetin), den Monoaminoxidaseinhibitoren (z. B. Moclobemid) und den $\alpha 2$ -Antagonisten (z. B. Mirtazapin) zuordnen. Unterschiede in der antidepressiven Wirksamkeit der einzelnen Substanzen konnten bislang nicht nachgewiesen werden.

Bei der Auswahl eines bestimmten Antidepressivums sollten daher andere Kriterien, wie z. B. das Neben- und Wechselwirkungsprofil des Arzneimittels, Komorbidität und -medikation des Patienten, eine erwünschte Sedierung oder Antriebssteigerung, sowie der Patientenwunsch bzw. die Kosten etc. berücksichtigt werden. Das Komitee für Humanarzneimittel (CHMP) der EMEA kam in seiner Bewertung zu dem Schluss,

dass die **Wirksamkeit** von Agomelatin im Vergleich zu anderen Antidepressiva als vermutlich geringer einzustufen ist. Dennoch kann das Medikament eine wertvolle Behandlungsoption für manche Patienten darstellen, solange häufige Kontrollen der Leberfunktion gewährleistet sind.

Klinische Studien

In sechs placebokontrollierten Kurzzeitstudien über sechs bis acht Wochen wurde die Veränderung des Wertes auf der Hamilton depression rating scale (HAM-D) als primärer Endpunkt definiert. Die Ergebnisse fielen sehr heterogen aus. 25 bis 50 mg Agomelatin senkten in drei **Studien**, wobei es sich in einem Fall um eine Dosisfindungsstudie handelte, den HAM-D17-Wert signifikant stärker als Placebo. Diese Wirksamkeit konnte auch bei Patienten mit schwerer Depression nachgewiesen werden.

In drei weiteren unveröffentlichten Studien wurde die Wirksamkeit von Agomelatin im Vergleich zu Placebo und einem Antidepressivum (Paroxetin oder Fluoxetin) untersucht. Agomelatin war hier nicht besser wirksam als Placebo. In zwei dieser Studien zeigten allerdings auch die aktiven Kontrollsubstanzen in ihrer Wirksamkeit keinen signifikanten Unterschied zu Placebo.

In einer weiteren Kurzzeitstudie schnitt Agomelatin in Bezug auf die antidepressive Wirksamkeit bei Über-60-Jährigen nicht besser ab als Placebo.

Weiterhin wurden in einer sechswöchigen Studie 313 Patienten mit 25 bis 50 mg Agomelatin oder 50 bis 100 mg Sertalin behandelt. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Wirkung der beiden Substanzen auf den Ruhe-Aktivität-Zyklus. Zusätzlich wurde die antidepressive Wirksamkeit gemessen. Agomelatin senkte den mittleren HAM-D17-Wert signifikant stärker als Sertralin.

In zwei randomisierten, multizentrischen Langzeitstudien über 34 Wochen wurde untersucht, ob Agomelatin nach erfolgreicher Behandlung in der Akutphase das Wiederauftreten der Erkrankung verhindern kann. In einer Studie konnte nach Gabe von Agomelatin in der Vorbeugung eines Rückfalls kein Unterschied im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Anders stellen sich die Ergebnisse einer Präventionsstudie mit 339 Patienten dar. Es wurde gezeigt, dass unter Behandlung mit Agomelatin lediglich 20,6 Prozent der Patienten einen Rückfall erlitten, während der Anteil in der Placebo-Gruppe mit 41,4 Prozent deutlich höher lag. Ein Großteil dieser Studienteilnehmer (>80 Prozent) war schwer depressiv (HAM-D \geq 25).

Unter 4068 Studienteilnehmern, die mit Agomelatin behandelt wurden, kam es mit einer Inzidenz von 1,04 Prozent bzw. 1,39 Prozent (25 mg bzw. 50 mg Agomelatin) zu einer mehr als dreifachen Erhöhung der Transaminasewerte. Der Mechanismus der Leberschädigung durch Agomelatin ist bislang unbekannt, daher hat sich der Hersteller verpflichtet, die Inzidenz dieser Schädigungen und mögliche Risikofaktoren in weiteren Studien zu untersuchen. In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass die **Leberfunktion** in definierten Zeitabständen zu überprüfen ist, eine eingeschränkte Leberfunktion stellt eine Kontraindikation für die Anwendung dar.

Die bislang vorliegenden Studien zeigen, dass Agomelatin ansonsten gut verträglich ist, nach Einnahme konnten am häufigsten Übelkeit und Schwindel beobachtet werden. Die Nebenwirkungen traten zumeist in den ersten beiden Behandlungswochen auf und waren leicht bis mäßig ausgeprägt. Körpergewicht, Herzfrequenz, Blutdruck und die sexuelle Funktion wurden nicht beeinflusst. +

Korrespondierende Autorin: Apothekerin Dr. Katja Steinkamp-Fenske | Kontakt: katja.steinkamp@gmx.de

*Agomelatin – Handelsname Valdoxan®
Literatur bei der Verfasserin

→ Online punkten

Den Fragebogen zu diesem Text finden Sie online zur Beantwortung unter CME.springer.de bzw. zum Einlesen auf Seite 51. Genaue Hinweise zur Teilnahme: Seite 50.

→ Wirksamkeit

Agomelatin wirkt möglicherweise etwas geringer als die anderen Substanzen, bietet jedoch eine weitere Therapieoption.

→ Studien

Das neue Antidepressivum wurde in Studien gegen Paroxetin, Fluoxetin und Sertralin sowie gegen Placebo geprüft.



→ Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion des Patienten ist die Anwendung von Agomelatin kontraindiziert.