

Die Schweizer Praxiserfahrung VALID-SWISS: Wirksamkeit und Verträglichkeitsprofil von Agomelatin bei Patienten mit depressiven Störungen

The Swiss non-interventional clinical observation VALID-SWISS: efficacy and tolerance profile of Agomelatine by patients with depressive disorders

EDITH HOLSBOER-TRACHSLER
UND GUIDO BONDOLFI

Zusammenfassung

VALID-SWISS (VALdoxan® In Depression – Switzerland) wurde als 24-wöchiger, nicht interventioneller Praxiserfahrungsbericht (PEB) im Praxisalltag von Schweizer Psychiatern und in psychiatrischen Klinikambulanzen anlässlich der Behandlung von Erwachsenen mit schweren depressiven Störungen durchgeführt. Es wurden Wirksamkeit, Compliance und Verträglichkeit des Antidepressivums Agomelatin untersucht. Die Wirksamkeit von Agomelatin wurde anhand der Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala (MADRS) sowie der Clinical-Global-Impression-(CGI-) Bewertungsskalen evaluiert. Die Verträglichkeit wurde anhand von Berichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bewertet. Eine Zwischenanalyse (n = 515) zeigte eine deutliche Verbesserung des Krankheitschweregrads. Die depressive Symptomatik verringerte sich vom Beginn der Therapie (MADRS-Score 29,1 ± 8,1) bis zu den Untersuchungszeitpunkten nach 2 Wochen (MADRS-Score 22,5 ± 9,3), nach 12 Wochen (12,7 ± 9,6) und nach 24 Wochen (10,2 ± 9) signifikant. Nach 12 und 24 Wochen erreichte die Responderrate 66,9 Prozent beziehungsweise 77,4 Prozent. Die Remissionsrate (MADRS ≤ 12) erhöhte sich von 54,5 Prozent nach 12 Wochen auf 69,6 Prozent nach 24 Wochen. Auch bei den schwer depressiven Patienten (MADRS ≥ 30 und CGI-S ≥ 5) zeigte sich eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Response- und Remissionsraten wurden auch mit dem CGI beobachtet und waren mit denen des MADRS-Scores vergleichbar. Bei den «Early Improvers» (MADRS-Score-Reduktion von ≥ 20% nach 2 Wochen) fand sich eine erhöhte Response- und Remissionsrate nach 6, 12 und 24 Wochen.

Nach 6 Monaten beurteilten die Ärzte die Wirksamkeit von Agomelatin als «gut» oder «sehr gut» bei 84 Prozent der Patienten und die Verträglichkeit von Agomelatin als «gut» oder «sehr gut» bei 97 Prozent der Patienten. Diese Zwischenanalyse lieferte Hinweise auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Agomelatin unter Praxisbedingungen und bestätigte, dass die in klinischen Studien berichteten Vorteile auch im Praxisalltag beobachtet werden können. Schlüsselwörter: Depression, Agomelatin, Beobachtung, Praxisalltag.

Einleitung

Depressionen tragen wesentlich zu direkten und indirekten Kosten der Gesundheit bei und wurden als eine der führenden Ursachen für Behinderungen bei Männern und Frauen identifiziert (1). Für die Schweiz wurden Folgekosten affektiver Störungen bei Personen im erwerbsfähigen Alter von über 11 Milliarden Franken errechnet, wiederum mehrheitlich bedingt durch Fehlen am Arbeitsplatz und verringerte Produktivität (2). In der Schweiz berichten rund 20 Prozent der Bevölkerung von depressiven Symptomen, und schätzungsweise jede vierte bis fünfte Person ist im Verlauf ihres Lebens von einer schweren Depression betroffen (3). Für eine optimale Behandlung spielt das Nebenwirkungsprofil des Antidepressivums (AD) neben der guten Wirksamkeit eine entscheidende Rolle, da es die Compliance gefährden kann (4, 5). Agomelatin (Valdoxan®) ist ein neues einzigartiges Antidepressivum, das einerseits als Agonist auf melatonerge MT1/MT2-Rezeptoren und andererseits als selektiver Antagonist auf serotonerge 5-HT_{2C}-Rezeptoren wirkt (6, 7). Pharmakologische Studien konnten zeigen, dass diese synergistische Wirkung zu kombinierten antidepressiven, anxiolytischen und chronobiologischen Effekten mit einem vorteilhaften Verträglichkeitsprofil führt (7–9). Agomelatin hat keine Affinität zu anderen Rezep-

toren und erhöht insbesondere den Serotoninspiegel nicht, dessen Anstieg bei vielen Antidepressiva oft Ursache für zahlreiche Nebenwirkungen ist. Es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Vitalparameter, des Gewichts oder kardiovaskulärer Parameter inklusive EKG sowie sexueller Funktionen beobachtet. Des Weiteren traten unter Agomelatin keine Absetzsymptome auf (9). In kontrollierten Studien bei depressiven Patienten wurden die rasche antidepressive Wirksamkeit von Agomelatin (8, 10), die frühe Verbesserung der Angstgefühle (11) sowie erneutes Empfinden von Freude und Interesse (12, 13) ab Behandlungsbeginn beobachtet. Die antidepressive Wirksamkeit von Agomelatin zeigte sich bei allen Schweregraden der Depression und beim gesamten Spektrum der Symptome (9, 14–18). VALID-SWISS (VALdoxan® In Depression – Switzerland) ist eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie mit dem primären Ziel, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Compliance von Agomelatin im Praxisalltag von Schweizer Psychiatern zu bewerten. Diese Publikation fasst die Ergebnisse einer Zwischenauswertung zusammen.

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

ALT	Alanintransaminase
AST	Aspartattransaminase
CGI-I	Clinical-Global-Impression-Improvement
CGI-S	Clinical-Global-Impression-Severity
MADRS	Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala
MDD	Major Depressive Disorder
PEB	Praxiserfahrungsbericht
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VALID-SWISS	VALdoxan® In Depression – Switzerland
Un	Untersuchung n (Besuch n)
Wn	Woche n

Tabelle 1:
Beobachtungsablauf

Erhobene Parameter	Eingangsbesuch (U1)	Kontrolle (U2) (nach ca. 2 Wochen)	Kontrolle (U3) (nach ca. 6 Wochen)	Abschluss- untersuchung (U4) (nach ca. 12 Wochen)	Optionaler Follow-up- Besuch (U5) (nach ca. 24 Wochen)
Schriftliche Einverständniserklärung	X (nicht zwingend)				
Demografische Daten	X				
Psychiatrische Anamnese und Diagnose der Depression	X				
Neuropsychiatrische Begleiterkrankungen	X				
Somatische Begleiterkrankungen	X				
Bisherige Behandlungen	X				
Sonstige Begleitbehandlungen	X				
Profil der mit Agomelatin behandelten Patienten	X				
Gründe für die Wahl von Agomelatin	X				
Therapie mit Agomelatin	X	X	X	X	X
Wirksamkeit: MADRS-Skala	X	X	X	X	X
Wirksamkeit: Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung (CGI-S)	X				X
Wirksamkeit: Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung (CGI-I)		X	X	X	X
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)		X	X	X	X
Laborparameter (Leberenzyme)	X	X	X	X	X
Änderung der antidepressiven/psychotropen Behandlung		X	X	X	X
Gewicht	X			X	X
Sexuelle Störungen	X			X	X
Teilnahme am Follow-up?				X	
Beurteilung der Behandlung mit Agomelatin		X	X	X	X
Anzahl Patienten	515	498	427	419	235

Methode

Patienten

Die multizentrische, nicht interventionelle, prospektive klinische Beobachtungsstudie VALID-SWISS wurde durchgeführt, um Daten in der klinischen Praxis im Rahmen eines Praxiserfahrungsberichts (PEB) in der Schweiz zu sammeln. Der PEB wurde in Übereinstimmung mit der schweizerischen Gesetzgebung sowie den Anforderungen der kantonalen Ethikkommissionen durchgeführt. Insgesamt nahmen an diesem Projekt 240 Fachärzte in eigener Praxis und in psychiatrischen Krankenhäusern der ganzen Schweiz teil. Es handelte sich um ambulant behandelte erwachsene Patienten mit depressiver Erkrankung. Insgesamt rund 1000 Patienten füllten die Berichte aus; die 515 ersten Patienten wurden in die Interimsanalyse einbezogen.

Es wurden folgende Patienten eingeschlossen: Patienten ohne Antidepressiva mit erster depressiver Episode; Patienten mit wiederkehrenden, innerhalb der letzten 3 Monate nicht medikamentös behandelten Episoden;

depressive Patienten, bei denen die Therapie wegen unzureichender Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit umgestellt wurde; Patienten mit Kombinationstherapie.

Beobachtungsablauf

Der Beobachtungsplan sah vor, dass die Behandlung zu 4 Zeitpunkten (Besuche U1, U2, U3, U4) im Rahmen der Standardbehandlung depressiver Patienten dokumentiert wurde. Zu Beginn wurde zum Zeitpunkt U1 (Baseline) die Therapie mit 25 mg Agomelatin eingeleitet. U2, U3 und U4 wurden als Standardkontrollen etwa 2, 6 und 12 Wochen nach Therapiebeginn mit Agomelatin durchgeführt. Ein freiwilliger Follow-up (U5) wurde 24 Wochen nach U1 empfohlen. Die Berichte einschliesslich validierten Fragebogens wurden in der Sprache der Patienten verfasst. Der Beobachtungsablauf ist in *Tabelle 1* dargestellt.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Agomelatin wurde anhand einer Version der 10-Punkte-Mont-

gomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala (MADRS, [19]) zu allen Zeitpunkten beurteilt. Der Schweregrad der Depression gemäss MADRS-Gesamtwerten wurde wie folgt gruppiert: 0–12 (nicht krank/in Remission); 13–21 (leicht krank); 22–29 (mässig krank) und 30–60 (schwer krank). Eine Reduktion der MADRS-Gesamtwerte um ≥ 50 Prozent wurde als Ansprechen (Response), und MADRS-Gesamtwerte ≤ 12 wurden als Remission definiert. «Schwer» depressive Patienten wurden mit einer Baseline MADRS-Gesamtwerte ≥ 30 und CGI-S ≥ 5 definiert. «Early Improvers» waren depressive Patienten mit einer Reduktion von ≥ 20 Prozent der MADRS-Gesamtwerte nach 2 Behandlungswochen (U2). Andere Instrumente zur Bewertung der Wirksamkeit waren die 7-stufige Skala Clinical Global Impression Severity (CGI-S) (1 = normal; 2 = Grenzfall; 3 = leicht; 4 = mässig krank; 5 = deutlich krank; 6 = stark krank und 7 = extrem krank) und die 7-stufige Skala CGI-Improvement (CGI-I) (1 = sehr stark verbessert; 2 = stark verbes-

Tabelle 2:
Baselinedaten

Charakteristik	Angaben/Werte
Geschlecht	n (%)
Männer	206 (40,0)
Frauen	307 (59,6)
Total	515 (100)
Alter (Jahre)	Mittelwert ± SD (Bereich)
Männer (n = 191)	45,1 ± 11,5 (19–77)
Frauen (n = 301)	45,9 ± 12,0 (18–76)
Total (n = 494)	45,6 ± 11,8 (18–77)
Altersgruppen (Jahre)	n (%)
18–25	31 (6,3)
26–35	67 (13,6)
36–45	140 (28,3)
46–55	148 (30)
56–64	92 (18,6)
> 64	16 (3,2)
Total	515 (100)
Body-Mass-Index (kg/m²)	Mittelwert ± SD (Bereich)
Männer (n = 185)	26,17 ± 4,29 (18,7–47,3)
Frauen (n = 278)	25,61 ± 5,42 (15,2–47,3)
Total (n = 465)	25,83 ± 4,99 (15,2–47,3)
Erwerbsstatus	n (%)
Berufstätig	235 (47,6)
In Rente	89 (18)
Arbeitslos	87 (17,6)
Student	11 (2,2)
Andere	72 (14,6)
Ambulanter Aufenthalt	n (%)
	507 (99,4)
Dauer der aktuellen Depression	n (%)
< 1 Jahr	434 (84,3)
≥ 1 Jahr	81 (15,7)
Diagnose	
Erste depressive Episode	153 (30,6)
Wiederkehrende Episode	347 (69,4)
Suizidversuche in der Anamnese	n (%)
Männer	25 (12,1)
Frauen	46 (15,0)
Total	71 (13,8)
Raucher	n (%)
	125 (24,3)
Somatische Komorbiditäten (Top 3)	n (%)
Hypertonie	68 (13,2)
Andere (nicht spezifiziert)	58 (11,3)
Rheumatische Erkrankungen	42 (8,2)
Neuropsychiatrische Komorbiditäten (Top 3)	n (%)
Schlafstörungen	307 (59,6)
Angst-/Panikstörungen	158 (30,7)
Drogenmissbrauch	71 (13,8)
Vor- und aktuelle Behandlung mit Antidepressiva	n (%)
SSRI	166 (32,2)
SNRI	102 (19,2)
SARI	54 (10,5)
NaSSA	48 (9,3)
TZA	41 (8,0)
NDRI	21 (4,1)
Phytotherapeutika	16 (3,1)
MAO-Hemmer	3 (0,6)
Andere Antidepressiva	30 (5,8)

SSRI = Selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (z.B. Citalopram); SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (z.B. Venlafaxin); SARI = Serotonin-Antagonist/Reuptake Inhibitor (z.B. Trazodon); NaSSA = Nordadrenergic and specific Serotonergic Antidepressant (z.B. Mirtazapin); TZA = Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (z.B. Imipramin); NDRI = Selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer (z.B. Bupropion); Phytotherapeutika = Pflanzliche Antidepressiva (z.B. Johanniskrautextrakte); MAO-Hemmer = Monoaminoxidase-Hemmer (z.B. Moclobemid)

sert; 3 = minimal verbessert; 4 = keine Änderung; 5 = minimal verschlechtert; 6 = stark verschlechtert; 7 = sehr stark verschlechtert) (20). CGI-I-Werte ≤ 2 wurden als Response und CGI-S-Werte ≤ 2 als Remission bewertet.

Die teilnehmenden Ärzte wurden gebeten, die Wirksamkeit von Agomelatin (schlecht, mässig, gut, sehr gut) anlässlich U2 bis U5 zu bewerten.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit von Agomelatin wurde anhand der Beurteilung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) bewertet. Im Rahmen der empfohlenen Standardüberwachung wurden Leberfunktionstests (Aspartat-[AST] und Alanintransaminasen [ALT]) durchgeführt (21). Patientenberichte über sexuelle Dysfunktion und Gewichtsänderungen wurden dokumentiert. Die Bewertung der Verträglichkeit von Agomelatin (schlecht, mässig, gut, sehr gut) erfolgte anlässlich U2 bis U5 durch den Arzt.

Statistik

Diese Interimsanalyse basiert auf 515 individuellen PEB. Die Ergebnisse wurden anhand deskriptiver Statistik und von Häufigkeitstabellen bewertet. Eine wiederholte Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde durchgeführt, um die Effekte der Messzeitpunkte, des Geschlechts und der Baselinewerte auf MADRS- und CGI-S-Scores zu untersuchen.

Resultate

Demografie und Baselinedaten

Insgesamt 515 Patienten (40% Männer, 60% Frauen; 80% D-CH; 13% F-CH und 7% I-CH) füllten die Berichte aus und wurden in die Interimsanalyse einbezogen. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer betrug 45,6 ± 11,8 Jahre. 99 Prozent waren ambulante Patienten, und mehr als 50 Prozent der eingeschlossenen Patienten wurden als «schwer depressive Patienten» (MADRS-Gesamtwerte ≥ 30 und CGI ≥ 5) definiert. In der Anamnese dokumentierten die Ärzte durchschnittlich 4,2 depressive Episoden. 56,7 Prozent der Patienten erhielten Agomelatin als Monotherapie, 43,3 Prozent in Kombination mit anderen Psychopharmaka. 99 Prozent der Patienten begannen mit 25 mg Agomelatin. Die häufigsten neuropsychiatrischen Begleiterkrankungen

bei Baseline waren Schlafstörungen (60%) und Panik-/Angststörung (31%). Die Demografie und Baselinedaten sind in *Tabelle 2* zusammengefasst.

Compliance

419 (81%) von 515 Patienten wurden bis zur 12. Woche (U4) beobachtet, und 235 (46%) Patienten konnten bis zum fakultativen Follow-up U5 (24. Woche) beobachtet werden. Die Anzahl Patienten pro Besuch ist in *Tabelle 1* gezeigt.

Wirksamkeit

Der durchschnittliche MADRS-Gesamtscore bei U1 betrug $29,1 \pm 8,1$ (Median 29, Bereich 6 bis 49); $12,7 \pm 9,6$ bei U4 und $10,2 \pm 9$ bei U5. Nach 2 Wochen nahm der MADRS-Gesamtscore der gesamten Studienpopulation um mehr als 6 Punkte ($22,5 \pm 9,3$) ab und verringerte sich regelmässig von U2 bis U5. Bei der Subgruppe der «schwer depressiven Patienten» (MADRS ≥ 30 und CGI ≥ 5) sank der MADRS-Gesamtscore von $35,9 \pm 4,5$ (U1) auf $27,7 \pm 8,3$ (U2), $15,5 \pm 10,5$ (U4) und $11,9 \pm 10,0$ (U5). Bei den «Early Improvers» (MADRS-Reduktion $\geq 20\%$ bei U2) verringerte sich der MADRS-Gesamtscore von $28,59 \pm 7,69$ (U1) bis auf $16,90 \pm 7,13$ (U2), $12,61 \pm 7,70$ (U3), $10,03 \pm 8,02$ (U4) und $7,44 \pm 7,0$ (U5) (*Abbildung 1a*).



Abbildung 1a: Veränderung des MADRS-Gesamtscores zu 4 Zeitpunkten bei der Gesamtpopulation, bei den «schwer depressiven Patienten» und bei den «Early Improvers»; W = Woche; (Un) = Besuch n; *: $p < 0,0001$

Bei U2 wurden 13,9 Prozent der Patienten (MADRS ≤ 12), bei U3 34 Prozent, bei U4 55,3 Prozent und bei U5 69,8 Prozent als in Remission eingestuft. Der Anteil schwer depressiver Patienten (MADRS ≥ 30) sank gegenüber der Baseline von 49,7 Prozent auf 22,5 Prozent bei U2, 8,6 Prozent bei U3, 7,1 Prozent bei U4 und 3,2 Prozent bei U5 (Daten nicht aufgeführt). Die Analyse verschiedener individueller MADRS-Items

(der Score jedes Items variiert von 0 bis 6) wie sichtbare Traurigkeit und berichtete Traurigkeit zeigte eine Abnahme von 3,4 bei U1 auf 2,6 bei U2. Nach 24 Wochen erreichten diese individuellen MADRS-Items die Werte von 1,1 (sichtbare Traurigkeit) und 1,0 (berichtete Traurigkeit). Der Wert für die Konzentrationsschwierigkeiten sank von 3,2 bei U1 auf 1,2 bei U5 (*Abbildung 1b*).

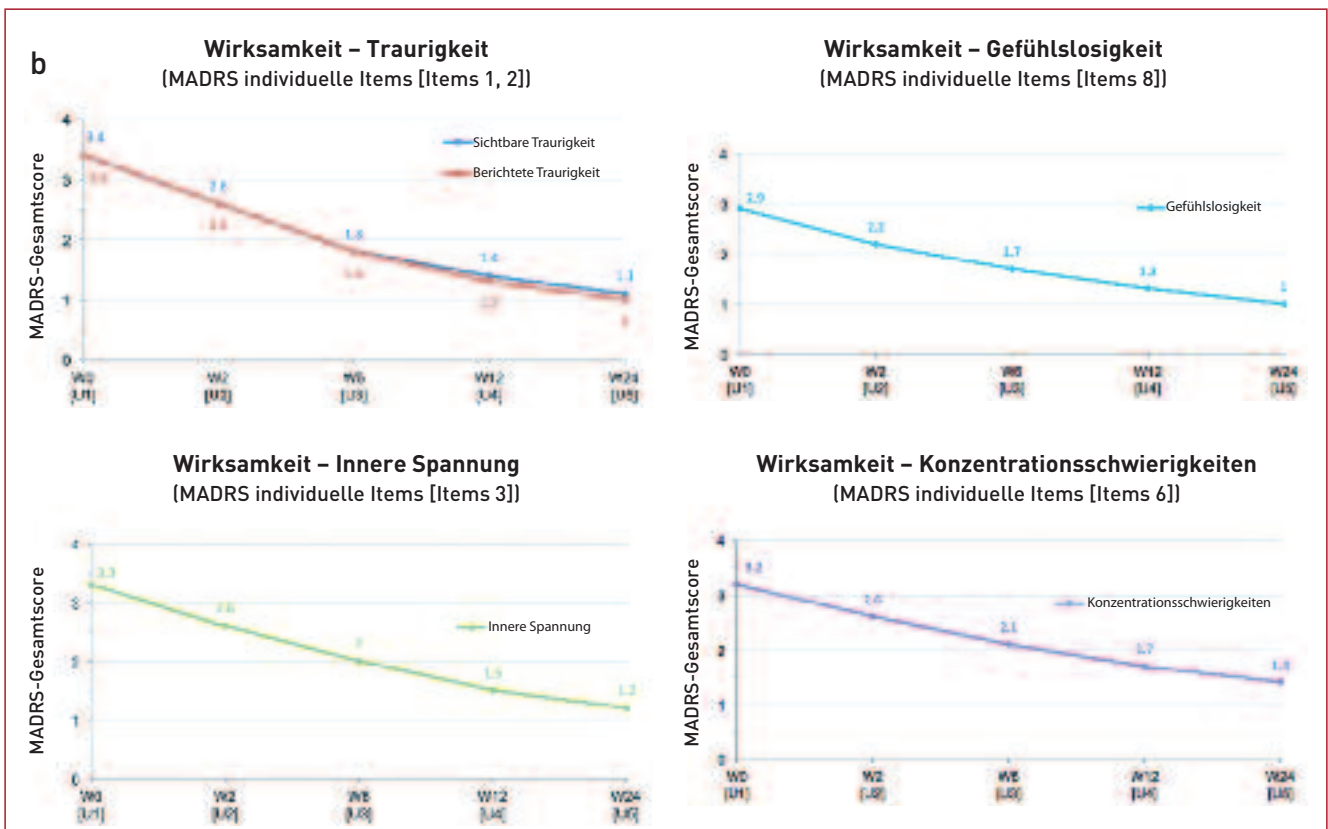


Abbildung 1b: Veränderung des MADRS-Scores der verschiedenen individuellen MADRS-Items; W = Woche; (Un) = Besuch n

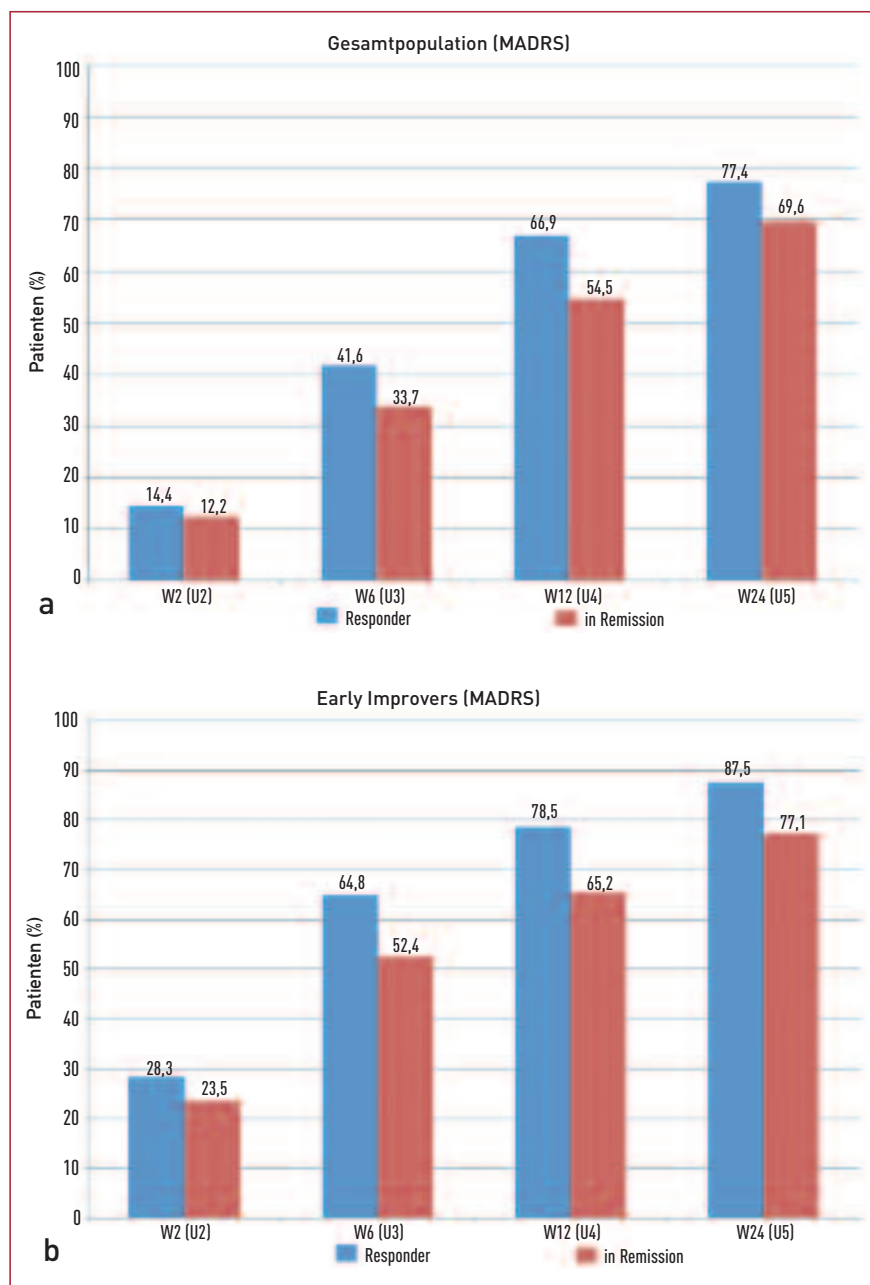


Abbildung 2: Response- und Remissionsraten gemäss MADRS-Gesamtscores (Response=Verbesserung $\geq 50\%$; Remission ≤ 12 MADRS) bei der Gesamtpopulation (Abbildung 2a) und bei den «Early Improvers» (Abbildung 2b); W=Woche; (Un)=Besuch n; *: $p < 0,0001$

14,4 Prozent der Patienten wurden als Responder (Reduktion der MADRS-Gesamtwerte $\geq 50\%$) bei U2 eingestuft. Bei U4 erhöhte sich die Responderrate auf 66,9 Prozent und auf 77,4 Prozent bei U5. Die Remissionsrate (MADRS ≤ 12) erhöhte sich auf 54,5 Prozent bei U4 und auf 69,6 Prozent bei U5 (Abbildung 2a). Im Vergleich zur gesamten Studienpopulation zeigte die Gruppe bei den «Early Improvers» (MADRS-Reduktion $\geq 20\%$ bei U2) bei jedem weiteren Besuch höhere Responderraten: 64,8 Prozent bei U3 (gegenüber 41,6% der Gesamtpopulation), 78,5 Prozent bei U4 (gegenüber 66,9% der Gesamtpopulation beim gleichen Besuch) und schliesslich 87,5 Prozent bei U5 (während nur 77,4% der Patienten der Gesamtpopulation als Responder eingestuft wurden). Eine erhöhte Remissionsrate bei den «Early Improvers» wurde ebenfalls beobachtet (Abbildung 2b).

Basierend auf der deskriptiven statistischen Auswertung der CGI-S-Skala wurden 70,6 Prozent der Patienten als deutlich, schwer oder extrem krank (CGI-S ≥ 5) bei U1 beurteilt (Abbildung 3). Diese Rate sank auf 20,1 Prozent bei U4 und auf 13,6 Prozent bei U5. Des Weiteren nahmen die Response- und Remissionsraten nach jedem Besuch zu. 15,5 Prozent der Patienten wurden als Responder (CGI-I ≤ 2) bei U2 beurteilt. Dieser Anteil erhöhte sich auf 59,4 Prozent bei U4 und auf 70,1 Prozent bei U5. Die Remissionsraten (CGI-S ≤ 2) stiegen von 27,8 Prozent (U4) auf 44,8 Prozent (U5).

Bei der Abschlussuntersuchung (nach 12 Wochen) beurteilten die Ärzte die Wirksamkeit von Agomelatin bei 71 Prozent der Patienten auf einer vierstufigen Skala als «gut/sehr gut». Dieser Anteil erhöhte sich nach 24 Wochen (U5) auf 84 Prozent (Abbildung 4).

Tabelle 3:

Lebertransaminasenwerte bei Einschluss und im Verlauf der Beobachtung

Kategorie	Baseline (U1) n (%)	W2 (U2) n (%)	W6 (U3) n (%)	W12 (U4) n (%)	W24 (U5) n (%)
Anzahl ALT-Messungen	358 (70%)	236 (47%)	222 (52%)	207 (49%)	106 (45%)
ALT \leq obere Norm	327 (91,3%)	213 (90,3%)	206 (92,8%)	185 (89,4%)	91 (85,8%)
ALT > obere Norm, < 3 x obere Norm	28 (7,8%)	21 (8,9%)	16 (7,2%)	21 (10,1%)	15 (14,2%)
ALT ≥ 3 x obere Norm	3 (0,8%)	2 (0,8%)	0	1 (0,5%)	0
Anzahl AST-Messungen	355 (69%)	232 (47%)	220 (52%)	208 (50%)	105 (45%)
AST \leq obere Norm	332 (93,5%)	213 (91,8%)	204 (92,7%)	194 (93,3%)	94 (89,5%)
AST > obere Norm, < 3 x obere Norm	21 (5,9%)	16 (6,9%)	14 (6,4%)	14 (6,7%)	10 (9,5%)
AST ≥ 3 x obere Norm	2 (0,6%)	3 (1,3%)	2 (0,9%)	0	1 (1,0%)

ALT: Alanintransaminase; AST: Aspartattransaminase

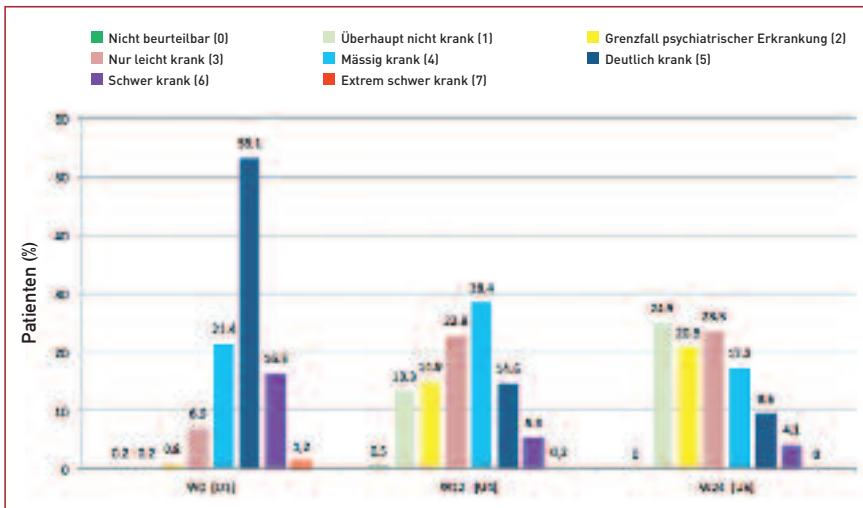


Abbildung 3: Veränderung des Schweregrads der Krankheit gemäss CGI-S. W = Woche; (Un) = Besuch n; Remission (CGI-S ≤ 2)

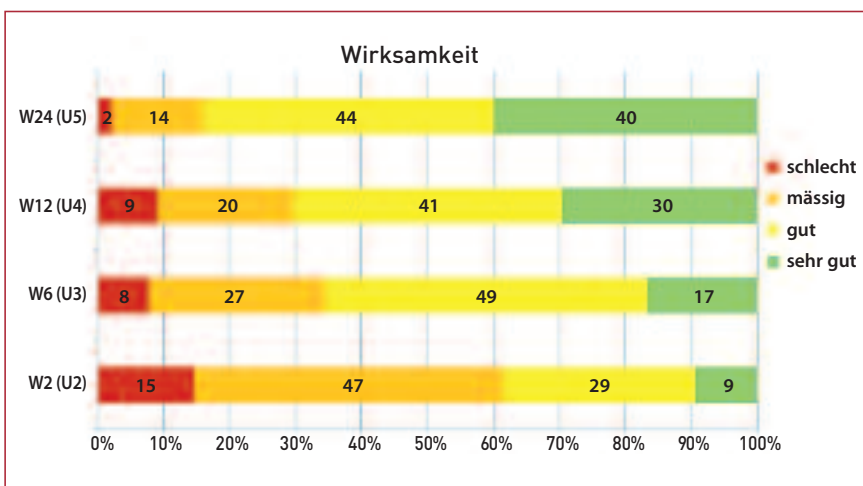


Abbildung 4: Beurteilung der Wirksamkeit von Agomelatin durch die teilnehmenden Ärzte auf einer vierstufigen Skala. W = Woche; (Un) = Besuch n

Die Resultate waren statistisch signifikant. Allerdings gab es keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde von nahezu allen Ärzten (91% bei U4 und 97% bei U5) als «gut» oder «sehr gut» bewertet. 298 UAW wurden bei 160 Patienten beobachtet. Die drei häufigsten UAW waren Schwindel (5,2%), Übelkeit (5,2%) und Kopfschmerzen (5%). Es traten keine unerwarteten UAW auf.

Die Leberenzymwerte (ALT, AST) wurden zu jedem Zeitpunkt untersucht (Tabelle 3). Bei U1 hatten 70 Prozent der Psychiater die Transaminasenwerte gemessen. Die Transaminasenwerte erhöhten sich durchschnittlich nicht zwischen U1 (ALT = 25,37 ± 17,98 U/l; AST = 25,26 ± 17,60 U/l) und U5 (ALT = 25,75 ± 12,74 U/l; AST = 26,20 ± 24,72 U/l). Der Anteil an Patienten

mit Werten, die ≥ 3 × über dem oberen Normwert lagen, war sehr gering (Maximum 1,3%). Der Body-Mass-Index änderte sich nicht von U1 (25,83 ± 4,99) zu U5 (25,87 ± 4,16). Die Frequenz der selbst berichteten sexuellen Dysfunktion sank von 29,6 Prozent bei U1 auf 3,1 Prozent bei U5.

Diskussion

In kontrollierten klinischen Studien und direkten Vergleichsstudien mit verschiedenen SSRI und SNRI sind die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Agomelatin in der Behandlung der unipolaren Depression gut belegt (5, 10, 9, 22–25). Der Praxiserfahrungsbericht VALID-SWISS bestätigt die globale antidepressive Wirksamkeit und die Sicherheit für Agomelatin in der ambulanten Behandlung von depressiven Patienten unter alltäglichen Bedingungen. Mehr als 50 Prozent der eingeschlossenen Patienten waren «schwer depressiv» (Baseline mit

MADRS-Gesamtscore ≥ 30 und CGI ≥ 5). Die ausgeprägte Reduktion der MADRS-Gesamtwerte von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Therapie weist darauf hin, dass Agomelatin auch bei schwer depressiven Patienten gut wirksam ist. Der Schweregrad der Krankheit verringerte sich gemäss MADRS-Gesamtscore mit zunehmender Dauer der Agomelatintherapie. Dies deutet auf eine anhaltende Wirksamkeit hin, welche bis zu 24 Wochen beobachtbar war und durch den Anstieg der Response- und Remissionsraten während der Therapiedauer bekräftigt wird. Die Verbesserung war schon ab der zweiten Woche (U2) zu beobachten, was auf ein schnelles Einsetzen der klinischen Wirkung bei vielen Patienten hinweist. Ein ähnlicher Verbesserungsverlauf der Depression wurde auch anhand der CGI-S- und CGI-I-Skalen beobachtet. Dieser klinische Nutzen wurde bereits in mehreren Studien berichtet (5, 9, 18). Im Vergleich mit der ganzen Stichprobe sind die Response- und Remissionsraten der «Early Improvers» (MADRS-Reduktion ≥ 20% bei U2) erhöht. Diese Resultate deuten darauf hin, dass eine frühe Response mit Agomelatin in den ersten zwei Wochen für eine spätere Remission prädiktiv sein könnte. Die Häufigkeit der UAW (31%) in VALID-SWISS war deutlich geringer als die in klinischen Studien mit Antidepressiva beobachtete Frequenz (bis 75,1%) (8, 9). Es traten keine neuen unerwarteten Arzneimittelwirkungen auf. Zwei der am häufigsten mit Antidepressiva assoziierten UAW sind Gewichtszunahme und sexuelle Funktionsstörungen, was häufig zu verminderter Therapietreue führt (26). In der klinischen Praxis wurde eine sechsmonatige Medikamentenadhärenz von 12,4 Prozent bis 33,6 Prozent beschrieben (4). Die VALID-SWISS-Daten zeigen abnehmende Raten von selbst berichteten sexuellen Dysfunktionen bei längerer Therapiedauer mit Agomelatin und keine Gewichtsveränderung. Die Abwesenheit von negativen Auswirkungen auf Körpergewicht und sexuelle Funktion sind wichtige, begünstigende Faktoren für eine bessere Einhaltung der Therapie. Ergebnisse von kontrollierten klinischen Studien zeigten ein geringes dosisabhängiges Risiko für erhöhte AST- und ALT-Spiegel (AST-ALT ≥ 3 × höher als der obere Normbereich; Agomelatin 25 mg: 1,4%, Agomelatin 50 mg: 2,5%, Plazebo: 0,6%), welche sich gewöhnlich nach Absetzen normalisierten. Um die Bedeutung eines Transaminasenanstiegs in der täglichen Praxis zu bewerten,

fanden spezifische Laborkontrollen statt. In den VALID-SWISS-Daten erhöhten sich die Transaminasenwerte durchschnittlich nicht. Der Anteil an Patienten mit Werten, die $\geq 3 \times$ über dem oberen Normwert lagen, war sehr gering und bestätigte gleichfalls die Daten von klinischen Studien und von anderen weltweit durchgeführten nicht interventionellen Studien mit Agomelatin (27–29).

Nach sechs Monaten beurteilten die teilnehmenden Ärzte im Praxisalltag die Wirksamkeit von Agomelatin bei 84 Prozent der Patienten und die Verträglichkeit von Agomelatin bei 97 Prozent der Patienten als «gut» oder «sehr gut».

VALID-SWISS bekräftigt in dieser Interimsanalyse Hinweise auf gute Wirksamkeit, Sicherheit und Compliance von Agomelatin unter naturalistischen Praxisbedingungen. Die in klinischen Studien berichteten Vorteile wie schnelles Einsetzen der klinischen Wirkung, lang anhaltende Wirksamkeit und günstiges Verträglichkeitsprofil (9, 30, 31) sind auch im Praxisalltag zu sehen. Dies deutet darauf hin, dass Agomelatin eine wichtige Ergänzung für die aktuellen antidepressiven Behandlungsmöglichkeiten in der Schweiz darstellt und bei allen Schweregraden der Depression, wie in den Schweizer Richtlinien empfohlen (32), eingesetzt werden könnte. Die Ergebnisse der nicht interventionellen Studie VALID-SWISS bestätigen die zuvor in klinischen Studien mit Agomelatin belegte antidepressive Wirksamkeit sowie die gute Verträglichkeit und die hohe Compliance bei einer grossen und heterogenen Patientenpopulation im Praxisalltag. ❖

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Edith Holsboer-Trachster
 Universitäre Psychiatrische Kliniken (UPK)
 Zentrum für Affektive-, Stress- und
 Schlafstörungen (ZASS)
 Wilhelm Klein-Strasse 27
 4012 Basel
 Tel. 061-325 50 95. Fax 061-325 55 13
 E-Mail edith.holsboer@upkbs.ch

Persönliche und finanzielle Verbindungen:

E. Holsboer-Trachster: Beraterätigkeit bei Servier (Suisse) S.A.
 G. Bondolfi: keine.

Bibliografie:

- Hyman S et al: Mental Disorders. In: Disease Control Priorities in Developing Countries, 2nd ed., ed. Dean T Jamison et al. (New York: Oxford University Press; Washington: 2006).
- Tomonaga Y, Hattenschwiler J, Hatzinger M, Holsboer-Trachster E, Rufer M, Hepp U and Szucs TD: The economic burden of depression in Switzerland, *Pharmacoeconomics* 2013; 31(3): 237–250.
- Baer N, Schuler D, Füglistler-Dousse S, Moreau-Gruet F & Burla L: Depressionen in der Schweizer Bevölkerung, *Obsan Bericht 56 Monitoring 2013*, Schweizerisches Gesundheitsobservatorium (Obsan) Neuchâtel 2013. ISBN: 978-2-940502-06-6
- Sheehan DV et al: Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders. *CNS Drugs* 2008; 22: 963–73.
- Kennedy SH, Rizvi SJ: Agomelatin in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs* 2010; 24: 479–99.
- De Bodinat C et al: Agomelatin, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 628–42.
- Racagni G et al: Mode of action of agomelatin: synergy between melatonergic and 5-HT_{2C} receptors. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 574–87.
- Kasper S & Hamon M: Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatin, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 117–26.
- Hickie IB & Rogers NL: Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011; 378: 621–31.
- Lemoine P et al: Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, Agomelatin: randomized, double-blind comparison with Venlafaxine, *The Journal of Clinical Psychiatry* 2007, 68 (11): 1723–32.
- Stein DJ et al: Efficacy of the novel antidepressant agomelatin for anxiety symptoms in major depression. *Human Psychopharmacol.* 2013; 28(2): 151–9.
- Di Giannantonio M et al: Major depressive disorder, anhedonia and agomelatin: an open-label study. *J Biol Regul & Homeost Agents* 2011; 25(1): 109–14.
- Martinotti MD et al: Agomelatin versus Venlafaxine XR in the Treatment of Anhedonia in Major Depressive Disorder: A Pilot Study *Journal of Clinical. Psychopharmacology* 2012; 32(4): 487–491.
- Kennedy SH & Emsley R: Placebo-controlled trial of agomelatin in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 93–100.
- Linden M et al: Leitlinien zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen (AWB) in der Psychopharmakotherapie. *Nervenarzt* 1994; 65: 638–44.
- Montgomery SA, Kasper S: Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatin. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 283–91
- Olié JP, Kasper S: Efficacy of agomelatin, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 661–73.
- Kasper S et al: Antidepressant efficacy of agomelatin versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012; 28(1): 12–19.
- Montgomery SA & Kasper S: Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatin. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 283–291.
- Busner J & Targum SD: The Clinical Global Impressions Scale. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4: 28–37.
- Valdoxan® (Agomelatin) Fachinformation. Stand der Information 2013.
- Demyttenaere K et al: A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatin versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr.* 2013 Jun; 18(3): 163–170.
- Hale A et al: Superior antidepressant efficacy results of agomelatin versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *International Clinical Psychopharmacology* 2010, 25: 305–314.
- Kasper S et al: Efficacy of the novel antidepressant agomelatin on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 109–20.
- Kennedy SH et al: A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatin and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 329–33.
- Demyttenaere K: Agomelatin: a narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21 Suppl 4: S703–9.
- Laux G et al: Antidepressive Therapie mit Agomelatin in der Facharztpraxis. Ergebnisse der VIVALDI-Studie. *Psychopharmakotherapie* 2011; 18: 18–26.
- Laux G et al: The Antidepressant Agomelatin in Daily Practice: Results of the Non-Interventional Study VIVALDI, *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 284–291.
- Gorwood P et al: Is it worth assessing progress as early as week 2 to adapt antidepressive treatment strategy? Results from a study on agomelatin and a global meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2013, 28(6): 362–371.
- Goodwin GM et al: Agomelatin prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1128–37.
- Goodwin GM: Clinical studies on the efficacy of agomelatin on depressive symptoms. *CNS Drugs* 2009; 23 Suppl 2: 35–9.
- Holsboer-Trachster E et al: Empfehlungen: Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen, *Schweiz Med Forum* 2010; 10(46): 802–809.