

5/09

Informationsdienst für Ärzte und Apotheker
Neutral, unabhängig und anzeigenfrei

arznei-telegramm®

40. Jahrgang, 15. Mai 2009

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

NEU AUF DEM MARKT 43

▼Agomelatin (VALDOXAN) bei Depression
Lipasehemmer Orlistat als ALLI jetzt rezeptfrei

THERAPIEKRITIK 45

Clopidogrel plus ASS bei Vorhofflimmern
Valsartan (DIOVAN): Kein Schutz vor Vorhofflimmern
Strikte Blutzuckerkontrolle bei kritisch Kranken?

LESER FRAGEN UND KOMMENTIEREN .. 48

Zur Dauer der adjuvanten Brustkrebstherapie mit Tamoxifen

KURZ UND BÜNDIG 48

Qualität: Alle geprüften Gabapentin-Präparate in Ordnung
Kalziumdobesilat (DEXIUM u.a.) ohne Nutzen bei diabetischer Retinopathie
Merck & Co.: Zweifelhafte Marketingstrategien

NETZWERK AKTUELL 49

Bieten Spritzenentsorgungsboxen ausreichend Sicherheit?
Erratum: Nichtvertebrale Frakturen unter Ibandronat

NEBENWIRKUNGEN 49

▼Sertindol (SERDOLECT): Kardiotoxizität bestätigt
Alopezie unter ▼Strontiumranelat (PROTELOS)
Darmperforation u.a. unter ▼Erlotinib (TARCEVA)

STICHWORTVERZEICHNIS

Agomelatin	43	Gabapentin	48	SCoP-Studie	49
ALLI	44	Kalziumdobesilat	48	Sertindol	49
Alopezie	50	Kardiotoxizität	49	Spritzenentsorgungs-	49
Arzneimittelqualität	48	Kritisch Kranke	46	boxen	49
ASS	45	Merck & Co. (MSD)	49	Strontiumranelat	50
Blutzuckerkontrolle	46	NICE-SUGAR-Studie	47	Tamoxifen	48
Brustkrebs	48	Orlistat	44	VALDOXAN	43
Clopidogrel	45	Retinopathie,		Valsartan	46
Erlotinib	50	diabetische	48	Vorhofflimmern	45,46

GLOSSAR – Metaanalyse: Statistisches Verfahren, oft Bestandteil systematischer Übersichten, mit dem Ergebnisse ähnlicher Studien zu einer Fragestellung gemeinsam ausgewertet werden. Ziel ist, durch die gegenüber Einzelstudien erhöhten Patientenzahlen zu zusammenfassenden („gepoolten“) und präziseren Ergebnissen zu kommen. Vorteil ist bei guter Methodik die systematische Auswertung der Gesamtdatenlage. Mögliche Nachteile sind die Vermengung heterogener Daten, Nichtberücksichtigung unveröffentlichter Negativdaten sowie die Aufnahme schlechter Studien, die durch die Integration in die Metaanalyse zu hochgradiger Evidenz aufgewertet werden.

▼ = Vorsicht: weniger als 5 Jahre im Handel, geringe Erfahrungen.

Neu auf dem Markt

▼AGOMELATIN (VALDOXAN) BEI DEPRESSION

Im zweiten Anlauf ist im April 2009 der vor drei Jahren von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wegen Wirkschwäche abgelehnte¹ und bislang nur in der Ukraine vertriebene Melatoninagonist ▼Agomelatin (VALDOXAN) auch in Deutschland auf den Markt gekommen. Im Gegensatz zu ▼Melatonin (CIRCADIN; a-t 2008; 39: 45-6) ist Agomelatin nicht als Schlafmittel zugelassen, sondern zur Behandlung von Episoden einer „Major Depression“* bei Erwachsenen.²

EIGENSCHAFTEN: Agomelatin ist ein schwacher Hemmer serotonerger 5-HT_{2c}-Rezeptoren, ein Effekt, der beispielsweise zu den Wirkungen der Antidepressiva Mianserin (TOLVIN, Generika), Mirtazapin (REMERGIL, Generika) und Amitriptylin (SAROTEN, Generika) beitragen soll.³ Daneben wirkt die Neuerung agonistisch an melatonergen MT₁- und MT₂-Rezeptoren. Bei Depressionen sollen ein gestörter Schlaf und insbesondere ein veränderter zirkadianer Rhythmus eine Rolle spielen.⁴⁻⁶ Wie sich Agomelatin auf den Schlaf depressiver Patienten auswirkt, lässt sich derzeit jedoch nicht beurteilen, da neben einer Hersteller-gesponserter Positivstudie⁷ mindestens drei weitere nicht vollständig veröffentlichte Untersuchungen existieren.

Dosierung	25 mg beim Zubettgehen, falls nötig nach zwei Wochen Erhöhung auf 50 mg
Halbwertszeit	1 bis 2 Stunden
Bioverfügbarkeit	mit 3% bis 4% gering, sehr variabel
Verstoffwechslung	ausgeprägter First-pass-Metabolismus in der Leber; hauptsächlich über CYP1A2, geringer über CYP2C9 und CYP2C19, wegen Sättigungseffekten nichtlineare Pharmakokinetik
Wechselwirkungen	erhöhte Agomelatinpiegel durch starke CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin, Ciprofloxacin u.a., Kombination daher kontraindiziert
Kontraindikationen	eingeschränkte Leberfunktion u.a.

WIRKSAMKEIT: Der Zulassung von Agomelatin liegen unter anderem sechs plazebokontrollierte Kurzzeitstudien über maximal acht Wochen zugrunde, von denen drei negativ ausfallen und – ähnlich wie bei anderen Antidepressiva (a-t 2008; 39: 22) – nicht veröffentlicht sind. Die drei Positivstudien⁸⁻¹⁰ sind dagegen zusätzlich selektiv in einer gepoolten Analyse¹¹ publiziert, deren Autoren dem Hersteller Servier nahe stehen. Bei metaanalytischer Auswertung aller sechs Studien, darunter eine Dosisfindungsstudie, ergibt sich gegenüber Plazebo auf der Hamilton Depressionsskala eine Differenz von 1,5 Punkten (95% Konfidenzintervall 0,8-2,2).¹² Das britische NICE postuliert für eine klinisch relevante Wirksamkeit eines Antidepressivums im Plazebovergleich jedoch eine Differenz von mindestens 3 Punkten.¹³ Selbst die als wirkschwach einge-

* Wie in letzter Zeit mehrfach bei zentralen Zulassungen der europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu beobachten ist, wird anstelle von ICD-10 Diagnosen eine amerikanische DSM-IV-Diagnose verwendet. Die Indikation „Episoden einer Major Depression“ entspricht am ehesten der depressiven Störung nach hiesigem ICD-10 und schließt nach Auskunft des BfArM auch die Behandlung einer ersten depressiven Episode ein.¹⁵