

Antidepressiver Therapieeffekt unter Agomelatin über sechs Monate und prädiktiver Wert einer frühen Verbesserung

Ergebnisse der VITAL-Studie

Matthias Lemke, Hamburg, Bettina Barthel, München, und Göran Hajak, Bamberg

Valide Prädiktoren für die Wirksamkeit von Antidepressiva sind Gegenstand vieler Untersuchungen, um depressive Patienten effektiver behandeln und die Prognose verbessern zu können. Ziel der nicht-interventionellen Studie VITAL war es, den Behandlungseffekt von Agomelatin auf die depressive Symptomatik sowie das frühe Therapieansprechen als Prädiktor des Therapieverlaufs in der täglichen Praxis bei nichtselektierten Patienten zu untersuchen. Der Therapieeffekt auf die gestörte zirkadiane Rhythmik, Verträglichkeit und Compliance wurden ebenfalls dokumentiert. Insgesamt 3005 depressive Patienten wurden deutschlandweit ambulant von Psychiatern und spezialisierten Hausärzten über 24 Wochen mit Agomelatin 25 bis 50 mg pro Tag behandelt. Der antidepressive Effekt wurde mithilfe des Beck Depression Inventory-II (BDI-II) und des Clinical Global Impression (CGI) beurteilt, die Tagesaktivität mit dem Patientenfragebogen CircScreen, die Compliance mit standardisierten Fragen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden bei jeder Visite erfasst.

Die Responderate (BDI-II) stieg über 24 Wochen kontinuierlich auf 79,0 %, die Remissionsrate betrug 55,3 %. Gemäß CGI zeigten 81,6 % der Patienten eine Response, 37,9 % eine Remission. Als „Early Improver“ (Verbesserung des BDI-II-Gesamtscores ≥ 20 % innerhalb zwei Wochen) wurden 51,5 % der Patienten klassi-

fiziert. Für diese Patienten wurde ein positiver Vorhersagewert für eine Remission nach 12 bzw. 24 Wochen mit 43,2 % bzw. 66,8 % errechnet. Für Patienten mit einer Response nach zwei Wochen (BDI-II) lag der positive Vorhersagewert für eine Remission bei 71,5 % (12 Wochen) bzw. 83 % (24 Wochen). Normale Tagesaktivitäten verbesserten sich bei 73,8 %, Tagesmüdigkeit bei 80,4 % der Patienten. Die Compliance wurde bei 89,6 % über sechs Monate als gut dokumentiert. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei 3,6 % aller Patienten auf.

Die hier vorgestellten Daten der VITAL-Studie bestätigen bei unselektierten Patienten die Effektivität und gute Verträglichkeit von Agomelatin über sechs Monate. Die Bedeutung eines frühen Therapieansprechens als Prädiktor einer Remission wird unter naturalistischen Bedingungen im klinischen Alltag bestätigt.

Schlüsselwörter: Agomelatin, Depression, VITAL-Studie, rasches Ansprechen als Prädiktor, Compliance

Psychopharmakotherapie 2016;23: 151–61.

Depressionen zählen in Europa und Deutschland nach Studien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den am stärksten belastenden Erkrankungen [34, 48]. Durch den Wandel der Arbeitswelt und damit verbundene Veränderungen der Belastungen werden seit einigen Jahren steigende Zahlen bezüglich Arbeitsunfähigkeit (AU) auf-

grund psychischer Erkrankungen beobachtet, wenngleich der Krankenstand und die Krankschreibungshäufigkeit insgesamt eine leicht rückläufige Entwicklung zeigen. Psychische Erkrankungen verursachen die längsten Ausfallzeiten und sind seit 2003 häufigste Ursache für eine Frühverrentung [1, 2, 11, 28, 30, 48]. Eine Verbesserung der Kernsymptomatik sowie wichtiger Zusatz-Symptome und folglich des Funktionsstatus der Patienten einschließlich Tagesaktivität und Alltagsfunktionalität sind in der Depressionsbehandlung ein wichtiges Ziel.

Besondere Bedeutung hat hierbei auch das frühe Ansprechen auf eine Therapie. Die frühe Verbesserung der Depression, ein inzwischen vielfach beschriebener geeigneter Prädiktor für den weiteren Behandlungsverlauf und -outcome [3, 14, 43, 47], kann zur Optimierung der Behandlungsstrategie genutzt werden.

Die meisten Antidepressiva verstärken die serotonerge und/oder noradrenerge Neurotransmission. Agomelatin als selektiver Agonist an Melatonin-Rezeptoren (MT₁/MT₂) und Antagonist an Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptoren wirkt über Resynchronisierung der zirkadianen Rhythmik sowie über Desinhibition der noradrenergen und dopaminergen

Prof. Dr. med. Matthias Lemke, Evangelische Stiftung Alsterdorf, Hamburg, Heinrich Sengelmann Krankenhaus, Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Kayhuder Straße 65, 23863 Bargfeld-Stegen, Universität Kiel, E-Mail: m.lemke@alsterdorf.de

Dr. med. Bettina Barthel, Medical Affairs, Servier Deutschland GmbH, Elsenheimer Straße 53, 80687 München

Prof. Dr. med. Göran Hajak, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Sozialstiftung Bamberg, St.-Getreu-Straße 14–18, 96049 Bamberg

Neurotransmission im frontalen Kortex antidepressiv [5, 15, 39]. Zusätzlich sind eine erhöhte Produktion neurotropher Substanzen wie BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) sowie eine Verminderung der stressbedingten Erhöhung von Glutamat beschrieben [32, 36, 39]. Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz sind in zahlreichen klinisch kontrollierten Studien (RCT) nachgewiesen [4, 8, 9, 12, 13, 17–19, 21, 27, 29, 35, 37, 42, 44, 49].

Nach Zulassung einer Substanz sind pharmazeutische Unternehmen laut AMG (Arzneimittelgesetz) angehalten, praxisrelevante Daten zu erheben, um Therapieeffekt und Verträglichkeit bei Patienten aus der täglichen Praxis ohne Ein-/Ausschlusskriterien zu untersuchen.

Ziel dieser vorliegenden prospektiven nichtinterventionellen Studie VITAL (Valdoxan® improves treatment of depression and daytime activity in real life) war es, unter naturalistischen Bedingungen den Behandlungseffekt von Agomelatin bei ambulanten depressiven Patienten deutschlandweit über sechs Monate zu untersuchen. Die Veränderung der depressiven Symptomatik sowie Einzelsymptome, Tagesaktivität, Tagesschläfrigkeit, Compliance und Verträglichkeit wurden erfasst und die Arbeitsfähigkeit beziehungsweise Krankheitsdauer dokumentiert. Als weiterer Fokus wurde das frühe Therapieansprechen als Prädiktor für eine Remission im Behandlungsverlauf über drei und sechs Monate bei unselektierten Patienten unter täglichen Praxisbedingungen ermittelt, um die Relevanz dieses Prädiktors aus RCTs für den Praxisalltag zu prüfen.

Patienten und Methoden

Die vorliegende prospektive, multizentrische, nichtinterventionelle VITAL-Studie wurde von Januar 2011 bis März 2012 in naturalistischem Setting bei 1200 psychiatrischen Facharzt-Praxen und Hausärzten in Deutschland durchgeführt. Entsprechend den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes für nichtinterventionelle Studien

(AMG § 4 Abs. 23) folgte die Behandlung der nicht selektierten Patienten ausschließlich der individuellen ärztlichen Entscheidung der täglichen Praxis. Beobachtet wurden Patienten mit einer Major Depression mit einer ersten (F32) oder wiederkehrenden depressiven Episode (F33). Nach der Aufnahmeuntersuchung (U1) erfolgten weitere Untersuchungen nach etwa zwei, sechs, zwölf und 24 Wochen (U2–U5). In der Aufnahmeuntersuchung wurden die demographischen Parameter, psychiatrische und somatische Komorbidität und antidepressive Vortherapie (Pharmakotherapie, Psychotherapie) erhoben. Zur Alltagsfunktionalität wurden der Schweregrad der Erkrankung, Arbeitsunfähigkeit, Dauer der Krankschreibungen, Antragstellung auf Frühberentung sowie Erwerbsfähigkeit und/oder -unfähigkeit dokumentiert.

Der antidepressive Effekt von Agomelatin wurde anhand des validierten Patientenfragebogens Beck Depression Inventory-II (BDI-II) bei U1, U2, U4 und U5 erfasst. In der Auswertung wurden Gesamtscore sowie alle 21 Einzelitems des BDI-II analysiert. Response (Verbesserung des BDI-II-Gesamtscores $\geq 50\%$) und Remission (BDI-II-Gesamtscore ≤ 9) wurden gemäß den Auswertungskriterien definiert, frühes Ansprechen („early improvement“) als Verbesserung des BDI-II-Gesamtscores innerhalb der ersten zwei Wochen um $\geq 20\%$.

Der Arzt bewertete den Schweregrad der Depression bei U1 und U5 mit der Clinical Global Impression Severity Scale (CGI-S), die Zustandsänderung bei U2 bis U5 mit der Clinical Global Impression of Improvement Scale (CGI-I). Ausgewertet wurden Response (CGI-I=1 oder 2) zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt und Remission (CGI-S ≤ 2) nach 24 Wochen (U5).

Zur prognostischen Abschätzung des Therapieeffektes wurde der positive Vorhersagewert (PPV=positive predictive value) für das Erreichen einer Remission bestimmt. Für den BDI-II wurde der prädiktive Wert einer Response beziehungsweise eines „early improvement“ nach zwei Wochen im Verhält-

nis zu einer Remission nach 12 bzw. 24 Wochen berechnet. Dies war definiert als Prozentsatz von Patienten mit einer Response (oder „early improvement“) bei U2 und einer Remission bei U5 im Verhältnis zu allen Patienten mit einer Response (bzw. „early improvement“) bei U2. Vergleichbar erfolgte für den CGI die Berechnung des PPV einer Response (U2) im Verhältnis zu einer Remission (U5). Der positive Vorhersagewert wurde mit der folgenden Formel berechnet:

$$PPV = N_x / (N_x + N_y)$$

N_x = Patienten mit Response/„early improvement“ bei U2 **UND** Remission bei U4/U5

N_y = Patienten mit Response/„early improvement“ bei U2 **OHNE** Remission bei U4/U5

Der Selbstbeurteilungsbogen CircScreen dient der Evaluation eines Behandlungseffekts auf den Schlaf-Wach-Rhythmus. Anhand von zwei der sieben Fragen (Q1–Q7) des modifizierten CircScreen-Patientenfragebogens [22] wurden Beeinträchtigungen durch Schläfrigkeit am Tage (Q5) sowie Probleme bei der Ausübung normaler Tagesaktivitäten (Q6) abgefragt.

Compliance im Sinne einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme wurde anhand standardisierter Fragen erfasst.

Die Verträglichkeit von Agomelatin wurde bei jedem Untersuchungszeitpunkt anhand von Inzidenz und Art unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) erfasst, Abbruchgründe wurden erfragt. Entsprechend der Empfehlung der damals aktuellen Fachinformation (Stand 2011) wurden die Lebertransaminasen (ALT = Alanin-Aminotransferase bzw. GPT und AST = Aspartat-Aminotransferase bzw. GOT) zu Beginn der Behandlung, nach rund sechs, zwölf und 24 Wochen dokumentiert, soweit diese vorlagen.

Zur Auswertung der erhobenen Lebertransaminasen wurden Werte als normal eingestuft, die maximal den oberen physiologischen Grenzwert (upper limit of normal range = ULN) erreichten. Werte $>ULN$ und $\leq 3 ULN$ wurden entsprechend den FDA-Empfehlungen [45] als erhöht, nicht aber als klinisch

relevant eingestuft. Werte >3-fach über dem Normbereich wurden als klinisch relevant erhöht klassifiziert, die Behandlung sollte in diesem Fall entsprechend der Fachinformation abgesetzt werden.

Nach sechs Monaten erfolgte eine abschließende Beurteilung von Therapieeffekt und Verträglichkeit durch den Arzt auf einer vierstufigen Beurteilungsskala (sehr gut/gut/moderat/schlecht).

Auswertung der Daten

Datenmanagement und Auswertung wurden von einem unabhängigen Auftragsinstitut, METRONOMIA Clinical Research GmbH, durchgeführt. Die Daten wurden mittels deskriptiver Analyse ausgewertet.

Von 3319 eingegangenen Patientendokumentationsmappen wurden insgesamt 3005 Patienten in die Gesamtauswertung zur Effektivität eingeschlossen. 314 Patienten konnten aufgrund fehlender Dokumentation bei Untersuchungsbeginn oder Folgevisiten, retrospektiver Dokumentation oder fehlender Angaben zur Agomelatin-Einnahme nicht in die Effektivitäts-Analyse eingeschlossen werden, sind aber in die Verträglichkeitsanalyse einbezogen.

Bei jedem Untersuchungszeitpunkt wurden alle bei dieser Visite vorliegenden Daten ausgewertet, um alle Patientendaten einzuschließen, was zu unterschiedlichen Patientenzahlen der jeweiligen Visiten führen kann. Eine zweite, parallel durchgeführte Analyse wertete Patienten mit vorliegenden Daten zu allen Untersuchungszeitpunkten aus (vergleichbar mit einer Per Protokoll-Analyse), um einen Ergebnisvergleich zu ermöglichen.

Diese nichtinterventionelle Studie wurde durch die SERVIER Deutschland GmbH unterstützt. Die Untersuchung erfolgte gemäß den Empfehlungen des BfArM, den Leitlinien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE) zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis sowie den VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nichtinterventionellen Studien.

Tab. 1. Demographische Daten und klinische Patientencharakteristika bei Studienbeginn (n=3005); * Mehrfachnennung möglich

Geschlecht	Männlich	34 %
	Weiblich	66 %
Alter [Jahre] (Mittelwert ± SD)		50,5 ± 13,6
	< 65 Jahre	86 %
	≥ 65 Jahre	14 %
	≥ 65 bis < 75 Jahre	9,3 %
	≥ 75 Jahre	4,7 %
Gewicht [kg]	(Mittelwert ± SD)	76,6 ± 15,7
BMI [kg/m²]	(Mittelwert ± SD)	26,4 ± 5,2
Diagnose	Depressive Episode (F32)	52,9 %
	Rezidivierende Depression (F33)	47,1 %
Dauer der aktuellen depressiven Episode [Wochen]	Mittelwert ± SD	8,9 ± 11,1
	Median	6
Anzahl depressiver Episoden in der Anamnese	Mittelwert ± SD	3,6 ± 5,4
	Median	2
Stationärer Aufenthalt in der Vorgeschichte		20,1 %
Suizidversuche	Ja	5,1 %
	Nein	91,5 %
	Unbekannt	3,5 %
Neuropsychiatrische Komorbidität*	Gesamt	84,4 %
	Schlafstörungen	70,6 %
	Angst	43,6 %
	PTBS	9,2 %
Vorbehandlung*	Gesamt	57,2 %
	SSRI	27,9 %
	TZA	20,7 %
	Mirtazapin	13,2 %
	SSNRI	10,3 %
	Johanniskraut	9,6 %
	MAO-Hemmer	1,4 %
	Vorbehandlung mit Psychotherapie	Gesamt, davon
	• Kognitive Verhaltenstherapie	20,9 %
	• Gesprächstherapie	70,2 %
	• Andere	9,0 %
Beeinträchtigung der Arbeits-/ Erwerbsfähigkeit (depressionsbedingt)	Arbeitsunfähigkeit	35 %
	Dauerhafte Erwerbsunfähigkeit	7,5 %
	Antrag auf Frühberentung	4,7 %
Komedikation*	Gesamt	29,3 %
	SSRI	12,0 %
	TZA	7,5 %
	Mirtazapin	5,3 %
	SSNRI	5,1 %
	Johanniskraut	3,4 %
	MAO-Hemmer	0,3 %
	Andere	1,0 %

Berechnung anhand der Patienten mit vorliegenden Daten bei Studienbeginn; BMI: Body Mass Index; MAO: Monoaminoxidase; PTBS: posttraumatische Belastungsstörung; SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TZA: trizyklische Antidepressiva

Die VITAL-Studie wurde durch die Freiburger Ethikkommission positiv bewertet und ist in dem Studienregister www.controlled-trials.com gelistet.

Ergebnisse

Patientencharakteristika

In die Gesamtauswertung wurden 3005 ambulante Patienten von 1169 Psychiatern und Hausärzten eingeschlossen. Patientencharakteristika sind in **Tabelle 1** dargestellt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 50,5 Jahre; (86% <65), zwei Drittel waren Frauen; eine vergleichbare Anzahl Patienten litt an einer depressiven Episode (52,9%) beziehungsweise einer rezidivierenden depressiven Störung (47,1%). Mit mehr als fünf Episoden zeigte fast ein Viertel der Patienten (23,9%) eine lange Krankheitsgeschichte mit hoher Krankheitsintensität. Jeder fünfte Patient (20,1%) wurde in der Vergangenheit aufgrund seiner Depression bereits stationär behandelt.

Bei insgesamt 84,4% aller Patienten wurden neuropsychiatrische Begleiterkrankungen dokumentiert, meist in Form von Schlafstörungen (70,6%) oder Angst (43,6%). Somatische Begleiterkrankungen wiesen 63,9% der Patienten auf.

Eine depressionsbedingte Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit wurde bei Aufnahme für 35% der Patienten beschrieben, wobei für 11,6% der Patienten mehr als 182 Krankheitstage pro Jahr dokumentiert wurden. Eine dauerhafte Erwerbsunfähigkeit wurde bei 7,5%, ein Antrag auf Frühberentung bei 4,7% der Patienten angeben.

Behandlung mit Antidepressiva/ Psychotherapie

Die Patienten wurden gemäß Fachinformation mit Agomelatin 25 bis 50 mg/Tag über 24 Wochen behandelt. Die medikamentöse Behandlung erfolgte unabhängig vom Einschluss in diese Studie, rein nach klinischer Entscheidung des jeweiligen Arztes, bei 36,2% der Patienten im Rahmen einer Ersteinstellung, bei 21,8% bei rezidivierender Erkrankung als Neueinstellung und in

42,0% als Umstellung der antidepressiven Medikation. Eine Umstellung war aufgrund mangelnder Wirksamkeit der Vortherapie (74,3%), mangelnder Verträglichkeit (30%) oder auf Patientenwunsch (28,7%) erfolgt.

Insgesamt 57,2% der Patienten waren mit Antidepressiva vorbehandelt, am häufigsten mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI; 27,9%), einem trizyklischen Antidepressivum (TZA; 20,7%), Mirtazapin (13,2%) oder/und einem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI; 10,3%) (**Tab. 1**). Bei knapp einem Drittel der Patienten (29,3%) wurde die Vormedikation über die Aufnahmeuntersuchung (U1) hinaus im Sinne einer Komedikation beibehalten, am häufigsten SSRI (12,0%), TZA (7,5%), Mirtazapin (5,3%), SSNRI (5,1%) und Johanniskraut (3,4%). 28,9% der Patienten berichteten, während der letzten Monate vor Studienbeginn in psychotherapeutischer Behandlung gewesen zu sein. Dieser Anteil stieg über 24 Wochen bei U5 auf 36,8%.

97,9% der Patienten erhielten bei Behandlungsbeginn die empfohlene Dosierung von einer Tablette Agomelatin (25 mg). Nach zwei Wochen nahmen 77,2% der Patienten eine Tablette (25 mg) ein, 22,2% zwei Tabletten. Dies blieb über 24 Wochen mit 72,6% mit einer Tablette Agomelatin 25 mg vergleichbar.

Veränderung der depressiven Symptomatik

Bei Studienbeginn beurteilten die Patienten mittels BDI-II ihre Depressionssymptomatik als mittelschwer bis schwer, wobei 60,1% eine schwere (BDI-II: 29–63 Punkte) und 26,4% eine moderate Depressionssymptomatik beschrieben (BDI-II: 20–28 Punkte). Der mittlere BDI-II-Gesamtscore verbesserte sich kontinuierlich über den Beobachtungszeitraum von 31,9 Punkten bei Studienbeginn auf 9,6 Punkte nach 24 Wochen (**Abb. 1a**). Im Vergleich zur Aufnahmeuntersuchung (U1) stieg der Anteil an Patienten mit Verbesserung der depressiven Sympto-

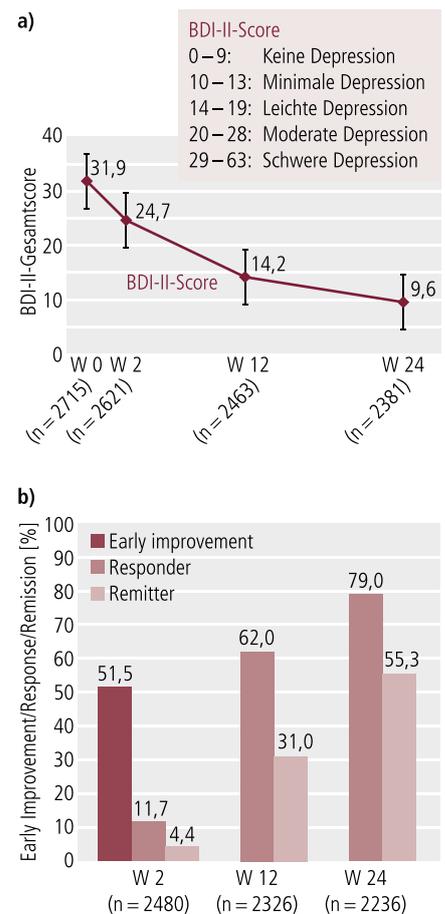


Abb. 1. Antidepressiver Effekt im Therapieverlauf über 24 Wochen (BDI-II); a) Veränderung des BDI-II-Gesamtwerts. Berechnung des Mittelwerts (\pm Standardabweichung) auf Basis von Patienten mit Angaben zu allen Einzelitems bei der jeweiligen Visite; b) Frühes Ansprechen [%] nach zwei Wochen sowie Response- und Remissionsraten [%] im Therapieverlauf; Early Improvement: Frühes Ansprechen = Verbesserung des BDI-II-Gesamtwerts um $\geq 20\%$ innerhalb 2 Wochen; Response: Verbesserung des BDI-II-Gesamtwerts um $\geq 50\%$; Remission: BDI-II-Gesamtwert < 9

matik mit zunehmender Therapiedauer von 46,6% nach zwei Wochen über 86,1% auf 91,4% nach 12 bzw. 24 Wochen.

Diese Verbesserung zeigt sich in allen BDI-II-Einzelitems, besonders deutlich bei den Symptomen Traurigkeit (78,7%), Pessimismus (81,4%), Freudlosigkeit (81,9%), Interessenverlust (75,8%), Entschlussunfähigkeit (76,1%), Energieverlust (77,3%), Schlafgewohnheiten (80,7%), Konzentrationsschwierigkeiten (78,0%), Ermü-

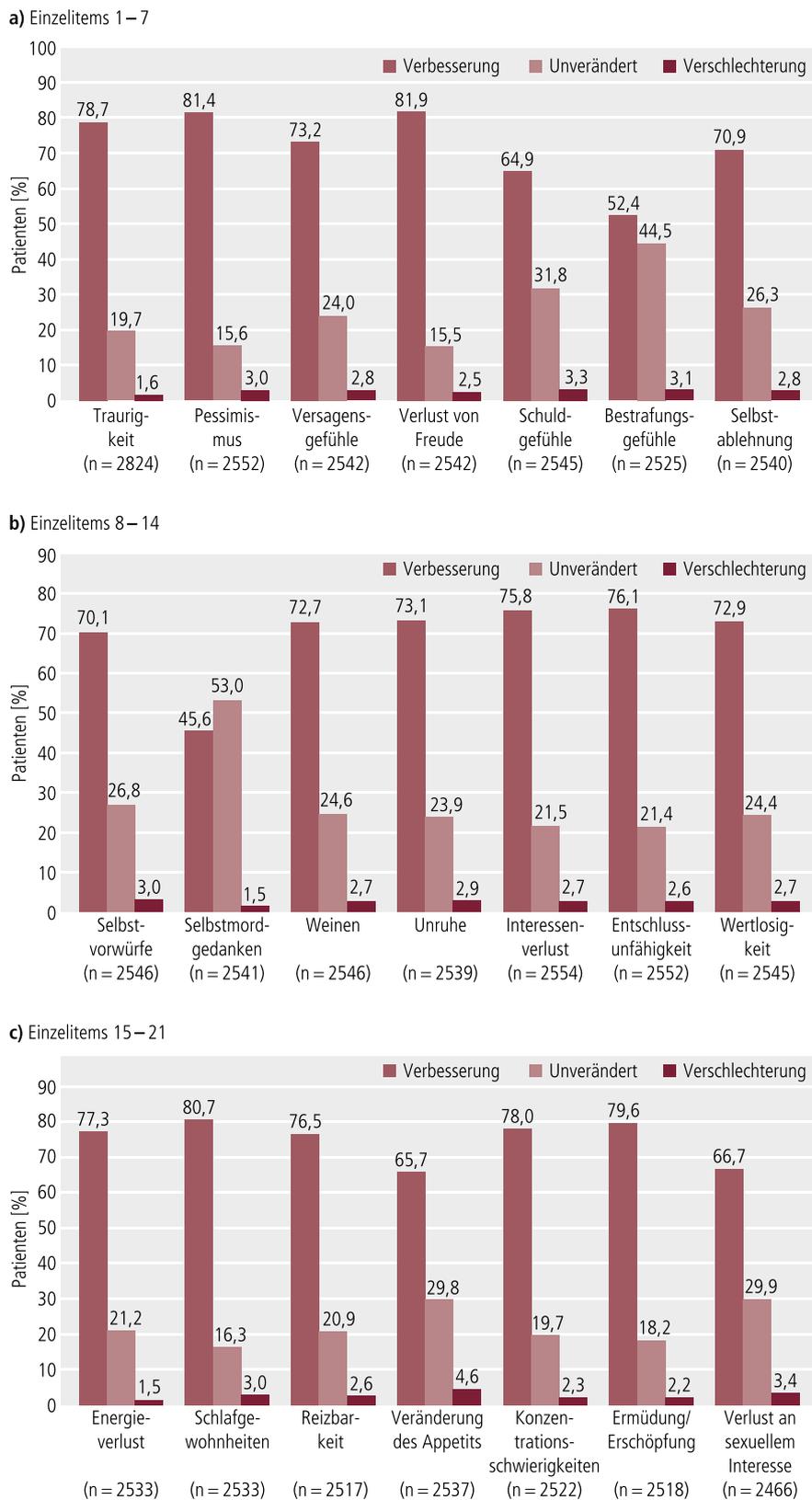


Abb. 2. Veränderung der depressiven Einzelsymptome (Patientenfragebogen BDI-II) nach 24 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Darstellung von Patienten [%] mit Verbesserung, ohne Veränderung oder mit Verschlechterung jedes Einzelsymptoms. Auswertung bei Patienten mit vorliegenden Angaben zu jeweiligem Einzelitem bei Studienbeginn und Studienende (W24); a) Einzelitems 1–7; b) Einzelitems 8–14; c) Einzelitems 15–21

dung/Erschöpfung (79,6%) und Verlust sexuellen Interesses (66,7%) (Abb. 2). Nach sechs Monaten erfüllten nahezu 80% der Patienten die Responsekriterien (BDI-II), mit Responderraten von 11,7%/62,0%/79,0% nach 2/12/24 Wochen. Eine Remission nach 24 Wochen wurde von 55,3% der Patienten erreicht. Als „early improver“ wurden 51,5% der Patienten klassifiziert (Abb. 1b).

Die ärztliche Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks (CGI) verbesserte sich ebenfalls kontinuierlich mit Response-Raten (CGI-I) von 20,7% (W2), 61,1% (W6), 78% (W12) und 81,5% (W24). Eine Remission gemäß CGI-S wurde nach 24 Wochen von 37,9% der Patienten erreicht.

Bei Studienbeginn gaben 53,2% der Patienten an, ihre Tagesaktivitäten „selten“ oder „sehr selten“ ausüben zu können (CircScreen-Frage 6) verglichen mit 16,1% bei Studienende; der Anteil an Patienten, die ihre Tagesaktivitäten „oft“/„sehr oft“ erledigen konnten, stieg entsprechend von 16,7% (Studienbeginn) auf 68,7% (nach W24). Stark beeinträchtigende Tagesschläfrigkeit („oft“ oder „sehr oft“) berichteten 64,5% bei Aufnahmeuntersuchung und 9,1% nach sechs Monaten (CircScreen-Frage 5). 73,8% bzw. 80,4% der Patienten beschrieben eine Verbesserung hinsichtlich ihrer normalen Tagesaktivitäten bzw. der Tagesschläfrigkeit.

Frühes Therapieansprechen – Prädiktor einer Remission

Eine Korrelation von 92,5% (BDI-II) zeigt sich für eine Response nach zwei Wochen bezogen auf 24 Wochen; für eine Remission nach zwei Wochen beträgt der Wert 89,9%. Im BDI-II wird für „early improvement“ bzw. Response nach zwei Wochen ein positiver Vorhersagewert für eine Remission (W24) von 66,8% beziehungsweise 83,0% errechnet. Gemäß CGI zeigt eine Response nach zwei Wochen einen positiven prädiktiven Wert von 53,2% für eine Remission (W24). Die positiven Vorhersagewerte (PPV-Werte) eines frühen Therapieansprechens („early improvement“ bzw. Response) nach

Tab. 2. Positiver prädiktiver Wert eines frühen Therapieansprechens nach zwei Wochen (W2) für Erreichen einer Response oder Remission nach 12 (W12) oder 24 Wochen (W24), erfasst mittels BDI-II oder CGI

Art des Ansprechens	Positiv prädiktiver Wert (PPV)		Interpretation
	PPV	95 %-KI	
Response/Remission (BDI-II)			
Response W2 → Response W24	92,5 %	[88,5; 95,5]	BDI-II – Response bzw. Remission nach W2 sind prädiktiv für Response/Remission nach W24
Remission W2 → Remission W24	89,9 %	[81,7; 95,3]	
Early Improvement (BDI-II)			
Frühe Verbesserung W2 → Remission W12	43,2 %	[40,3; 46,1]	BDI-II – frühe Verbesserung („early improvement“) nach W2 ist prädiktiv für eine Remission nach 12 bzw. 24 Wochen
Frühe Verbesserung W2 → Remission W24	66,8 %	[64,0; 69,6]	
Response (BDI-II)			
Response W2 → Remission W12	71,5 %	[65,6; 76,9]	BDI-II – Response nach W2 oder W12 ist prädiktiv für eine Remission nach 12 bzw. 24 Wochen
Response W2 → Remission W24	83,0 %	[77,6; 87,5]	
Response W12 → Remission W24	76,9 %	[74,5; 79,2]	
CGI-Response			
Response W2 → Remission W24	53,2 %	[49,0; 57,3]	CGI – Response (W2) ist prädiktiv für eine Remission (W24)

zwei Wochen für das Erreichen einer Remission nach 12 bzw. 24 Wochen sind in **Tabelle 2** dargestellt.

Arbeitsfähigkeit

Ein Drittel der Patienten (35,0%) war zu Studienbeginn aufgrund der Depression als arbeitsunfähig eingestuft, 11,6% fehlten mehr als 182 Tage/Jahr am Arbeitsplatz. Die durchschnittliche Dauer der Arbeitsunfähigkeit betrug 158 Tage entsprechend 5,19 Monaten. Fast jeder 20. Patient (4,7%) hatte einen Antrag auf Frühberentung eingereicht, weitere 7,5% waren bereits aufgrund der depressiven Erkrankung erwerbsunfähig (**Abb. 3**). Nach 24 Wochen gaben 25,4% der Patienten an, arbeitsunfähig

zu sein; die Dauer der Arbeitsunfähigkeit betrug im Mittel 84 Tage (95%-KI 77–91) bzw. 2,76 Monate.

Compliance

65,0% der Patienten beschrieben bei Studienbeginn, ihre bisherige antidepressive Medikation regelmäßig eingenommen zu haben. Der Anteil der Patienten, die Agomelatin während der Studie regelmäßig einnahmen, betrug nach sechs Monaten knapp 90%. Als häufigste Gründe einer unregelmäßigen Einnahme von Agomelatin nach 24 Wochen wurden „Vergessen der Einnahme“ (65,4%), „Verträglichkeit“ (7,7%) und „andere Gründe“ (25,9%) angegeben (**Tab. 3**).

Verträglichkeit

Die Verträglichkeitsauswertung wurde auf Basis aller 3310 Patientendaten durchgeführt. 428 Teilnehmer (14,2%) beendeten die Studie vorzeitig. Dies erfolgte in 8,1% auf Wunsch der Patienten, aufgrund unzureichender Effektivität (3,5%), Unverträglichkeiten (2,6%), Non-Compliance (2,1%) oder anderen Gründen (2,3%) (Mehrfachnennungen waren möglich).

Bei 118 Patienten (3,56%) wurden insgesamt 191 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) dokumentiert, am häufigsten Kopfschmerzen (0,66%), Schwindel (0,54%), Übelkeit (0,45%) und Unruhe (0,33%) (**Tab. 4**).

Bei fünf Patienten (0,15%) wurden insgesamt zwölf schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (sUAW) über sechs Monate dokumentiert. Ein Patient zeigte eine Bradykardie und drei Patienten suizidale Gedanken, teils mit zusätzlichen Symptomen wie Ruhelosigkeit, aggressivem Verhalten, Schlafstörungen oder Angst (Mehrfachnennungen möglich). Ein Patient mit Hepatitis und Ikterus wurde gemeldet (Differenzialdiagnose Autoimmunhepatitis oder medikamentös-induzierte Leberschädigung). Die Symptomatik war nach Absetzen reversibel, der Patient erholte sich ohne weiterbestehende Beeinträchtigung. Für einen der Patienten liegen keine abschließenden Verlaufsdaten vor. Alle anderen sUAW bildeten sich ohne Folgeschäden zurück.

Lebertransaminasenwerte lagen bei 74,2% der Patienten (ALT=GPT) bzw. 72,3% (AST=GOT) zu Baseline und mindestens einem weiteren Untersuchungszeitpunkt vor. Bei 54,9% bzw. 53,9% wurden die ALT- bzw. AST-Werte zu allen vorgesehenen Untersuchungszeitpunkten (U1, U3, U4, U5) dokumentiert.

Die Anzahl der Patienten mit leicht erhöhten Transaminasewerten (≤ 3 ULN) blieb im Behandlungsverlauf nahezu konstant (**Abb. 4**).

Eine klinisch relevante Erhöhung der Transaminasen ALT und/oder AST (> 3 ULN) wurde im Behandlungsverlauf über 24 Wochen bei insgesamt 15 Patienten (0,5%) beobachtet.

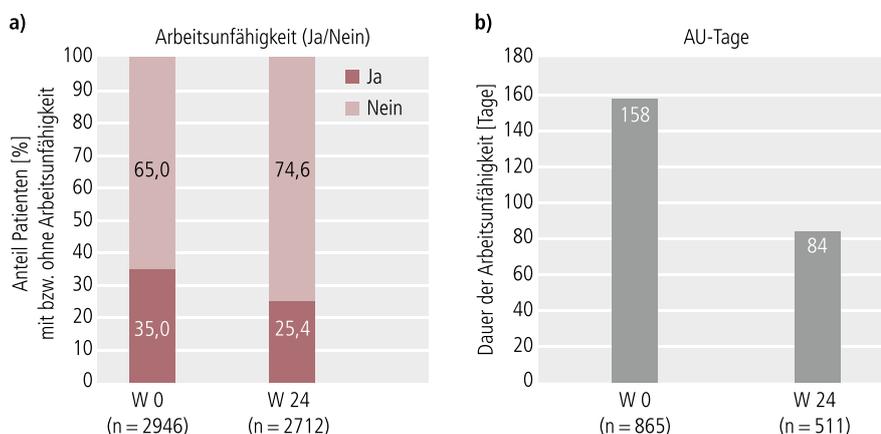


Abb. 3. Arbeitsunfähigkeit (AU) vor Studienbeginn/nach 24 Wochen. Auswertung aller Patienten mit vorliegenden Angaben zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt; a) Anteil Patienten [%] mit bzw. ohne Arbeitsunfähigkeit; b) Dauer der Arbeitsunfähigkeit in Tagen

Tab. 3. Therapietreue und Gründe für unregelmäßige Einnahme der antidepressiven Vorbehandlung (erfasst bei Studienbeginn) oder Agomelatin im Behandlungsverlauf

	Antidepressive Vortherapie	Agomelatin		
	Baseline (n=2383)	Woche 2 (n=2777)	Woche 12 (n=2570)	Woche 24 (n=2511)
Regelmäßige Einnahme der Medikation				
Ja	65,0%	93,5%	91,7%	89,6%
Nein	35,0%	6,5%	8,3%	10,4%
Gründe für unregelmäßige Einnahme				
Vergessen	35,7%	65,2%	76,8%	65,4%
Verträglichkeit	25,0%	17,7%	8,0%	8,6%
Andere Gründe	39,3%	17,0%	15,2%	25,9%

Tab. 4. Verträglichkeit von Agomelatin mit Angabe der Patienten [Anzahl (n) und Prozent (%)] mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) über 6 Monate (Cut-off-Wert >0,2%) sowie Anzahl an beschriebenen UAW (Safety analysis set n=3310)

UAW	Patienten [n]	Patienten [%]	UAW [n]
Gesamt	118	3,56	191
Kopfschmerzen	22	0,66	22
Schwindel	18	0,54	18
Übelkeit	15	0,45	15
Oberbauch-/Bauchbeschwerden	12	0,36	12
Ruhelosigkeit	11	0,33	11
Schlafstörungen	9	0,27	9
Ermüdung (Fatigue)	7	0,21	7
Leberwerterhöhung (ALT, AST)	7	0,21	8
Hepatitis/Ikterus	1	0,03	2

tet. Bei sieben Patienten (0,2%) wurde der Transaminasenanstieg >3 ULN als UAW eingestuft, den beschriebenen Hepatitis-Fall eingeschlossen. Die Transaminasenwerte waren im Studienverlauf rückläufig. Für acht Patienten

wurde von den behandelnden Ärzten keine Kausalität mit der Agomelatin-Behandlung angegeben, da sieben dieser acht Patienten bei Studienbeginn bereits erhöhte Werte aufwiesen.

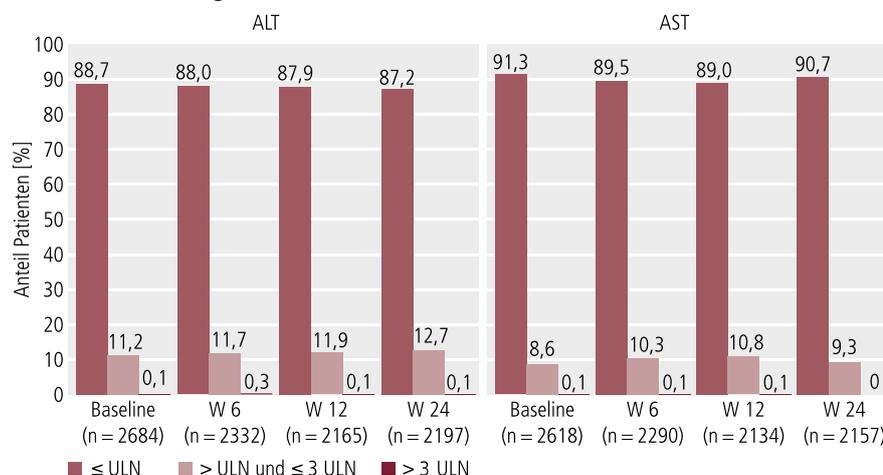


Abb. 4. Patienten [%] mit dokumentierten Lebertransaminasenwerten (ALT/AST) im Behandlungsverlauf über sechs Monate; als klinisch relevante Transaminasen-Erhöhung gilt ein Wert >3 ULN. Berechnung anhand aller Patienten mit vorliegenden Daten bei jeweiliger Visite;

ALT: Alanin-Aminotransferase (=GPT); AST: Aspartat-Aminotransferase (=GOT); ULN: upper limit of normal range (oberer Normbereich); 3 ULN: 3-fach über dem Normbereich

Klinische Gesamtbeurteilung

Nach sechs Monaten beurteilten insgesamt 84,0% der Ärzte den antidepressiven Effekt als „sehr gut“ (47,4%) oder „gut“ (36,6%), die Verträglichkeit von Agomelatin bei den meisten Patienten (insgesamt 97,2%) als „sehr gut“ (60,3%) oder „gut“ (36,9%).

Diskussion

Da Patienten der täglichen Praxis aufgrund klar definierter Ein-/Ausschlusskriterien und enger wissenschaftlicher Rahmenbedingungen in RCTs nicht oder nur in geringem Umfang untersucht werden können, sind naturalistische Studien mit unselektierten Patienten für den Versorgungsalltag von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Nicht-interventionelle Studien ermöglichen, ergänzend zu randomisierten kontrollierten Studien, wichtige Erkenntnisse für eine repräsentative Bewertung bereits zugelassener Arzneimittel im klinischen Alltag [31]. Somit ermöglichen naturalistische Untersuchungen eine umfassendere Beurteilung im Rahmen der evidenzbasierten Medizin.

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Agomelatin 25 bis 50 mg sind in RCTs gegenüber Placebo sowie im direkten Vergleich (SSRI/Venlafaxin) nachgewiesen [4, 12, 13, 17, 19, 21, 27, 37, 44] und die Effektivität in der praktischen Anwendung bestätigt [10, 23–26, 41, 46].

Die bei Aufnahmeuntersuchung der VITAL-Studie erhobenen Daten verdeutlichen, dass die Patientenpopulation hinsichtlich Geschlecht, Alter und Krankheitsverlauf einen repräsentativen Querschnitt der Patienten in fachärztlichen Praxen und bei Hausärzten darstellt.

57,2% der Patienten waren bereits mit Antidepressiva vorbehandelt, jeder fünfte Patient bereits stationär behandelt. Die depressive Symptomatik der Patienten verbessert sich über 24 Wochen, wobei Response- bzw. Remissionsraten unter Praxisbedingungen den Ergebnissen klinischer Studien entsprechen [6, 16]. Bedeutsam sind diese „real world“-Daten insbesondere auf-

grund vorhandener Komorbiditäten und Komedikation bei den Patienten.

Neben einer Verbesserung der Stimmung ist für depressive Patienten die Wiedererlangung ihrer Alltagsfunktionalität wichtig, um Aufgaben in Familie und Beruf erfüllen zu können. Die Auswertung der BDI-II-Einzelitems verdeutlicht, dass sich neben den depressiven Kernsymptomen auch wichtige Zusatzsymptome besserten, die zur Wiedererlangung der Alltagskompetenz und -funktionalität wichtig sind. Mehr als drei Viertel der Patienten gaben eine deutliche Verbesserung bei Entschlussunfähigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Ermüdung und Erschöpfung, Schlafgewohnheiten, Interessenverlust, Energieverlust, Freudlosigkeit, und Pessimismus an.

Tagesschläfrigkeit und verminderte Tagesaktivität, oft als Folge von Schlafstörungen, wird von depressiven Patienten häufig als besonders einschränkend beschrieben, da sich dies insbesondere auf Aufmerksamkeit sowie Gedächtnis- und Exekutivfunktionen negativ auswirkt. Patienten bestätigen im Rahmen dieser Studie die Verbesserung des Schlafes ohne Sedierung auch im Praxisalltag, was bereits in klinischen Studien nachgewiesen ist [17, 27, 37, 38]. Bei Studienbeginn klagten knapp zwei Drittel der Patienten über häufige/sehr häufige Tagesschläfrigkeit, bei Studienende waren es 9,1%. Der Anteil Patienten, die ihre Tagesaktivitäten oft/sehr oft ausüben konnten, nahm über 24 Wochen von 16,7% auf 67,7% zu.

Die Verbesserung der Einzelsymptome sowie der Tagesaktivität spiegeln sich in den Angaben zur Arbeitsfähigkeit wider. Ein Drittel der Patienten war zu Studienbeginn arbeitsunfähig, fast jeder achte Patient fehlte länger als ein halbes Jahr am Arbeitsplatz, was die starke Beeinträchtigung durch die Erkrankung vor Behandlung widerspiegelt. Die Erhebung dieser Daten nach sechs Monaten zeigt eine Abnahme des Anteils an Patienten, die arbeitsunfähig gemeldet waren (25,4%) sowie eine Verkürzung der AU-Dauer, die nach 24 Wochen im Mittel 84 Tage verglichen mit

158 Tagen zu Studienbeginn betrug. Als mögliche Erklärung hierfür könnte die Verbesserung wichtiger Einzelsymptome wie Entschlussfähigkeit, Interesse und Konzentrationsfähigkeit dienen, wie sie speziell im Rahmen dieser Studie ausgewertet wurden. Die vorliegende Datenerfassung zur Arbeitsfähigkeit depressiver Patienten ist aufgrund der großen Patientenzahl der täglichen Praxis aus gesundheitsökonomischer Sicht interessant und entspricht aktuellen Krankenkassendaten zur Bedeutung der psychischen Erkrankungen im Zusammenhang mit langen Fehlzeiten. Der Hinweis auf eine Verkürzung der Krankheitsdauer unter Behandlung sollte nicht außer Acht lassen, dass bei der Erhebung nach sechs Monaten Studienabbrecher (14,2%) nicht enthalten sind.

Bei Depression ist bekannt, dass die Phase der Akutbehandlung mitentscheidend für das Chronifizierungs-Risiko ist. Daher sind valide Prädiktoren, mit denen vorab die Chancen für eine Response bzw. Remission vorhergesagt werden können, Gegenstand vieler Untersuchungen. Als praktikabler Ansatz für eine verbesserte Einschätzung der Remissionschancen wird das frühzeitige Ansprechen auf eine pharmakologische Therapie genutzt.

RCTs und große naturalistische Studien zeigen, dass eine frühe Verbesserung („early improvement“) der depressiven Symptomatik innerhalb von zwei Wochen, definiert als Rückgang der verwendeten Beurteilungsskala – je nach Definition um mindestens 20, 25 oder 30% – eine hohe prädiktive Aussagekraft für das Erreichen einer Remission besitzt [3, 14, 43, 47]. In RCTs wurde für Agomelatin eine frühzeitige Verbesserung sowohl anhand objektivierbarer als auch subjektiver Parameter nachgewiesen [17, 27, 29, 35]. Dies bestätigt sich in der vorliegenden Studie, bei der 51,5% aller Patienten nach zwei Wochen als „early improver“ klassifiziert wurden (BDI-II). Für diese Patientengruppe wurde ein positiver Vorhersagewert für das Erreichen einer Remission nach 12 bzw. 24 Wochen in 43,2% bzw. 66,8% errechnet, für Responder

(BDI-II) nach zwei Wochen in 71,5% (W12) bzw. 83% (W24). Diese naturalistischen Daten bestätigen somit die in der Literatur beschriebene Bedeutung eines frühen Therapieansprechens als Prädiktor für den weiteren Behandlungsverlauf. Hervorzuheben ist die Praxisrelevanz dieser Ergebnisse, da die positive Korrelation über drei sowie sechs Monate bei mehr als 3000 nichtselektierten Patienten mit möglicher Komorbidität/-medikation nachgewiesen werden konnte.

Eine spezifische Subgruppenanalyse zu Prädiktion in Abhängigkeit einer Komedikation wurde im Rahmen der vorliegenden Auswertung nicht durchgeführt, entspricht aber einer sehr interessanten Fragestellung für nachfolgende Analysen. Ausführliche Daten zu Therapieeffekt/Verträglichkeit von Agomelatin in Abhängigkeit von Kombinationstherapien liegen bereits aus einer vorhergehenden Studie vor [24].

Die Verträglichkeit eines Antidepressivums ist ebenfalls wichtig für den Therapieerfolg, da hierdurch die Alltagskompetenz und Arbeitsfähigkeit depressiver Patienten nicht zusätzlich beeinträchtigt wird.

Die über sechs Monate durchgeführten Lebertransaminasenkontrollen zeigten bei 15 Patienten (0,5%) eine klinisch relevante Erhöhung (>3-fach über dem Normbereich), wobei sieben dieser Patienten bereits bei Behandlungsbeginn erhöhte Transaminasenwerte aufwiesen. Ein Patient erlitt eine Hepatitis mit Ikterus, die nach Absetzen der Medikation reversibel war und ohne weitere Beeinträchtigung abheilte. Die Reversibilität der Transaminasenerhöhungen, wie ebenfalls in klinischen Studien beschrieben [42], bestätigt die Bedeutung eines regelmäßigen Monitorings der Leberwerte und gewährleistet die sichere Anwendung.

Die im Rahmen dieser Studie geringere Inzidenz an Transaminasenerhöhungen verglichen mit RCTs lässt sich möglicherweise durch das strenge Monitoring in RCTs erklären. Erwähnenswert ist jedoch, dass es sich in der vorliegenden Studie um Patienten mit Komorbiditäten und Komedikation handelt.

Gewichtszunahme unter Pharmakotherapie kann zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität beitragen und gilt als Risikofaktor für weitere Erkrankungen. In der VITAL-Studie blieben mittlerer BMI und Gewicht der Patienten über sechs Monate unverändert. Zwei Drittel der Patienten beschrieben zusätzlich, dass sich das depressionsbedingte verminderte sexuelle Interesse bei Studienbeginn (BDI-II-Item 21) wieder verbessert habe, neu auftretende sexuelle Funktionsstörungen wurden nicht beschrieben. Die vorliegenden Praxisdaten bestätigen somit die Ergebnisse der klinischen Studien hinsichtlich gastrointestinaler, kardialer und sexueller Verträglichkeit sowie Gewichtsneutralität [7, 20, 19, 33, 40]. Bedeutsam ist die Verträglichkeit von Antidepressiva auch, da Probleme der Compliance zu den wichtigsten Ursachen für das Scheitern einer antidepressiven Pharmakotherapie gezählt werden. Die Therapietreue bei Patienten der vorliegenden Studie war im Vergleich zur Vormedikation unter Agomelatin hoch und veränderte sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums mit nahezu 90% nicht wesentlich.

Als Limitationen dieser nichtinterventionellen Studien müssen aufgrund des naturalistischen Designs fehlende Randomisierung und fehlendes Monitoring sowie nicht existierende Vergleichsgruppen erwähnt werden, weshalb sich diese Studie nicht für einen Wirksamkeitsnachweis eignet. Außerdem erfasst die hier dargestellte Datenanalyse alle vorliegenden Patientendaten der jeweiligen Visite, um die Auswertung einer größeren Patientenpopulation zu ermöglichen, wodurch Therapie-Abbrecher nicht eingeschlossen sind. Die hier getroffenen Aussagen wurden allerdings anhand einer parallel durchgeführten Auswertung mit denjenigen Patienten überprüft, für die Angaben zu jeder Visite vorlagen („per Protokoll“). Die Ergebnisse beider Datenanalysen entsprechen sich weitgehend.

Im Gegensatz zu RCTs besteht die Stärke der dargestellten Daten in der Dokumentation und Auswertung einer großen und für den Versorgungsalltag

repräsentativen Anzahl an Patienten. Diese heterogene Patientengruppe, die ältere, komorbide und komedizierte Patienten einschließt, besitzt eine hohe Relevanz für den klinischen Alltag, da diese Patienten in kontrollierten Studien in der Regel nicht repräsentiert sind. Die hier vorgestellten Ergebnisse der VITAL-Studie an mehr als 3000 unselektierten Patienten zeigen über eine Behandlungsdauer von sechs Monaten den antidepressiven Effekt von Agomelatin bei guter Verträglichkeit und Compliance. Wichtig sind neben der Wirkung auf affektive Kernsymptome die Verbesserung weiterer wichtiger Symptome, die zur Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit in Familie und Beruf bedeutsam sind. Eine frühe Verbesserung im Sinne einer Teilresponse oder Response nach zwei Wochen zeigt auch in dieser Patientenpopulation eine deutliche Korrelation mit einer Remission nach 12 sowie 24 Wochen, was das frühe Therapieansprechen als validen Prädiktor für eine Remission auch bei Patienten aus dem Praxisalltag über sechs Monate bestätigt.

Interessenkonflikterklärung

ML: Vortrags- oder Publikationshonorare von Boehringer Ingelheim, Lilly, Lundbeck und Servier; Unterstützung für Kongressbesuche von Lilly, Lundbeck und Servier; Forschungsunterstützung von Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck und Servier

BB: Angestellte von Servier Deutschland GmbH
GH: Beraterhonorare von Actelion, Lundbeck, Merck, Servier, Springer; Vortrags- oder Publikationshonorare von Actelion, Affectis, AstraZeneca, Bayerische Motorenwerke, Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, BMBF, Bundesministerium für Strahlenschutz, BrainLab, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Daimler Benz, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Elsevier, EuMeCom, Essex, Georg Thieme, Gerson Lerman Group Council of Healthcare Advisors, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, McKinsey, Meda, Merck, Merz, Network of Advisors, Neurim, Neurocrine, Novartis, Orphan, Pfizer, Proctor & Gamble, Purdue, Sanofi-Aventis, Sepracor, Servier, Springer, Takeda, Transcept, Urban & Fischer, Volkswagen, Unterstützung für Kongressbesuche durch AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Merck, Merz, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Springer, Takeda; Forschungsunterstützung durch BMBF, Bundesministerium für Strahlenschutz, BrainLab, Janssen-Cilag

Treatment of depression with agomelatine over 6 months and predictive value of early improvement. Results of the VITAL study

Valid predictors for antidepressant efficacy are subject of numerous investigations in order to optimize the treatment and to improve treatment outcomes of depressed patients. The aim of this non-interventional study VITAL was to evaluate the effectiveness of agomelatine on depressive symptoms as well as the predictive value of early improvement for the course of treatment of unselected patients in daily routine. In addition, symptoms of circadian rhythm, tolerability and compliance of depressed patients were assessed. 3005 patients with major depression were treated with agomelatine 25–50 mg/d as outpatients by psychiatrists and general practitioners in Germany over 24 weeks. The antidepressant effect was evaluated by the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) and the Clinical Global Impression (CGI) scale, treatment effect on daytime activity by the patient questionnaire CircScreen and compliance was recorded by standardized questions. Adverse drug reactions were documented at each visit.

During the observation period of 24 weeks the response rate (BDI-II) increased continuously up to 79.0%, remission rate was 55.3% at study end. According to CGI, 81.6% were classified as responders and 37.9% as remitters. 51.5% of patients were classified as “Early Improver” (improvement of the BDI-II total score $\geq 20\%$ within two weeks). A positive predictive value of early improvement was calculated for achieving remission after 12 and 24 weeks, respectively, in 43.2% and 66.8%. For patients achieving the response-criteria after 2 weeks, the positive predictive value was 71.5% (12 weeks) and 83% (24 weeks), respectively. Normal daytime activity improved in 73.8% of patients, daytime sleepiness in 80.4%. Good compliance was documented by 89.6% over six months. Adverse drug reactions occurred in 3.6% of all patients.

The presented data of VITAL study confirm the effectiveness of agomelatine, good tolerability and compliance as well as the relevance of an early treatment response as a positive predictor of remission in daily practice over six months.

Key words: Agomelatine, depression, VITAL-study, early improvement as predictor, compliance

Literatur

1. André S, Besthorn K, Boghley S, Rengel P, et al. In: Knieps F, Pfaff H. BKK Gesundheitsreport 2015. <http://www.bkk-dachverband.de/publikationen/bkk-gesundheitsreport/> (Zugriff am 09.05.2016).
2. Badura B, Ducki A, Klose J, et al. (Hrsg.). Fehlzeiten-Report 2012 – Gesundheit in der flexiblen Arbeitswelt: Chancen nutzen, Risiken minimieren. Berlin: Springer, 2012.
3. Ciudad A, Alvarez E, Roca M, Baca E, et al. Early response and remission as predictors of a good-outcome of a major depressive episode at 12-months follow-up: A prospective, longitudinal, observational study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:185–91.
4. Corruble E, de Bodinat C, Belaidi C, Goodwin GM. Efficacy of agomelatine and esci-

- talopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:2219–34.
5. De Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaer E, Renard P, et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:628–42.
 6. Demyttenaere K, Corruble E, Hale A, Quera Salva MA, et al. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine vs. escitalopram, fluoxetine and sertraline. *CNS Spectrums* 2013;18:163–70.
 7. Fachinformation Valdoxan 25 mg (Stand November 2015).
 8. Goodwin GM, Boyer P, Emsley R, Rouillon F, et al. Is it time to shift to better characterization of patients in trials assessing novel antidepressants? An example of two relapse prevention studies with agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 2013;28:20–8.
 9. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatine 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.
 10. Gorwood P, Richard-Devantoy S, Baylé F, Cléry-Melun M. Psychomotor retardation is a scar of past depressive episodes, revealed by simple cognitive tests. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1630–40.
 11. Grobe T, Steinmann S. TK-Gesundheitsreport 2015 – Gesundheit von Studierenden. TK Hamburg, 2015. <http://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/718612/Datei/143830/Gesundheitsreport-2015> (Zugriff am 09.05.2016).
 12. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJ, et al. Agomelatine vs. other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD008851.
 13. Hale A, Corral RM, Mencacci C, Ruiz JS, et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine vs. fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:305–14.
 14. Henkel V, Seemüller F, Obermeier M, Adli M, et al. Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *J Affect Disord* 2009;115:439–49.
 15. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011;378:621–31.
 16. Kasper S, Corruble E, Hale A, Lemoine P, et al. Antidepressant efficacy of agomelatine vs. SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *Int Clin Psychopharmacol* 2013;28:12–9.
 17. Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine 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.
 18. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:93–100.
 19. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:329–33.
 20. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder-review article. *CNS Drugs* 2010;24:479–99.
 21. Khoo A, Zhou H, Teng M, Lin L, et al. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. *CNS Drugs* 2015;29:695–712.
 22. Laredo J, Quera Salva MA, Falissard B, De Bodinat C. Screening of sleep and circadian rhythms in major depression. *J Sleep Res* 2002;11:132–3.
 23. Laux G, Huttner N. Agomelatine in der Depressionsbehandlung über 12 Monate – Follow-up der VIVALDI-Studie. *Psychopharmakotherapie* 2013;20:119–27.
 24. Laux G, Huttner NA. Subgroup analysis of the non-interventional study VIVALDI: agomelatine in treatment-naive patients, in combination therapy and after treatment switch. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014;18:86–96.
 25. Laux G, VIVALDI Studiengruppe. Antidepressive Therapie mit Agomelatine in der Facharztpraxis. Ergebnisse der VIVALDI-Studie. *Psychopharmakotherapie* 2011;18:18–26.
 26. Lemke M, Barthel B. Results of the german non-interventional study VITAL over 6 months: Effect of agomelatine on depressive symptoms and patients' compliance. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(Suppl 2):S327.
 27. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1723–32.
 28. Lohmann-Haislah A. Stressreport Deutschland 2012. In: *Stressreport Deutschland 2012 – Psychische Anforderungen, Ressourcen und Befinden*. Dortmund, Berlin, Dresden: Bundesanstalt f. Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2012. http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd68.pdf?_blob=publicationFile (Zugriff am 09.05.2016).
 29. Loo H, Hale A, D'Haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:239–47.
 30. Marshall J, Nolting H, Hildebrandt S, Sydow H, et al. DAK-Gesundheitsreport 2015. In: *DAK-Gesundheitsbericht 2015*. Berlin: DAK – IGES Institut GmbH Berlin, 2015. http://www.dak.de/dak/download/Vollstaendiger_bundesweiter_gesundheitsreport_2015-1585948 (Zugriff am 09.05.2016).
 31. Möller HJ, Maier W. Evidence-based medicine in psychopharmacotherapy: possibilities, problems and limitations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260:25–39.
 32. Molteni R, Calabrese F, Pisoni S, Gabriel C, et al. Synergistic mechanisms in the modulation of the neurotrophin BDNF in the rat prefrontal cortex following acute agomelatine administration. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:148–53.
 33. Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ, Kennedy SH. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Human Psychopharmacol* 2011;26:537–42.
 34. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 to 2020 global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498–504.
 35. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:661–73.
 36. Paizanis E, Renoir T, Lelievre V, Saurini F, et al. Behavioural and neuroplastic effects of the new-generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor-impaired mice. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:759–74.
 37. Quera Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:252–62.
 38. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:691–6.
 39. Racagni G, Riva MA, Molteni R, Musazzi L, et al. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT(2C) receptors. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:574–87.
 40. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:259–66.
 41. Sparshatt A, McAllister Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, et al. A naturalistic evaluation and audit database of agomelatine: clinical outcome at 12 weeks. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128:203–11.
 42. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, et al. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71:616–26.
 43. Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, van der Meulen E, et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:344–53.
 44. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine:

meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ* 2014;348:g1888.

45. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry drug-induced liver injury. FDA 2009.
46. Volz HP, Escafit-Schülke ML. Effekte von Agomelatin bei depressiven Patienten im

Praxisalltag – Ergebnisse der nicht-interventionellen Studie VIVRE. *Nervenheilkunde* 2015;34:809–17.

47. von Calker D, Zobel I, GDykiek P, Deimel CM, et al. Time course of response to antidepressants: predictive value of early improvement and effect of additional psychotherapy. *J Affect Disord* 2009;114:243–53.
48. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, et al. The size and burden of mental

disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:655–79.

49. Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, Shah A, et al. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:135–44.

PPT – Bücherforum

Aktuelle psychiatrische Diagnostik

Ein Leitfaden für das tägliche Arbeiten mit ICD und DSM

Von Markus Jäger. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2015. 168 Seiten, 17 Abbildungen. Auch als E-Book erhältlich. Kartoniert 49,99 Euro. ISBN 978-3-13-200521-1.

Die psychiatrische Behandlung beginnt mit einer Befund- und Anamneseerhebung, deren Ziel die Erstellung einer Diagnose und eines daraus folgenden Therapieplans ist.

In dem von Markus Jäger vorgestellten 168-seitigen Buch wird in sieben Kapiteln auf die nosologisch fundierte Diagnostik nach DSM-5 und ICD-10, mit Ausblick auf das für 2017 geplante ICD-11, eingegangen, um eine Basis für die anhand von Fallbeispielen illustrierte praktische Anwendung dieser Systeme zu legen. Hier werden die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden Systeme herausgearbeitet und die konzeptuellen Grundlagen der beschriebenen Störungsbilder in einem historischen Kontext lesenswert komprimiert dargestellt. Dabei wird auch auf das Komorbiditätsproblem, die Bedeutung des

Zeitkriteriums sowie auch Phänomene wie Simulation, Aggravation und Dissimulation eingegangen.

Es werden grundlegende Einblicke in die Bedeutung der Begrifflichkeiten syndromal vs. nosologisch, kategorial vs. dimensional, normothetisches vs. idiographisches Vorgehen gegeben und das „Research Domain Criteria“ (RDoC)-Projekt des National Institute of Mental Health (NIMH) vorgestellt, welches einen integrativen Ansatz verschiedener Untersuchungsverfahren zu ermöglichen sucht. Im Weiteren wird auf die Besonderheiten des Fachs Psychiatrie, wissenschaftstheoretisch zwischen Natur- und Kulturwissenschaften gelegen, eingegangen und die Bedeutung des Leib-Seele-Problems und die Kritik der Antipsychiatrie dargelegt. Sehr lesenswert gelingt es, die historischen Meilensteine und maßgeblichen Vertreter der unterschiedlichen Anschauungen darzustellen, um mit einer Vorstellung des „logischen Empirismus“ sowie auch des „Neo-Kraepelinismus“ abzuschließen. Das siebte Kapitel dient einer Zusammenfassung, in welcher nochmals die wesentlichen Gedankengänge des Buchs resümiert und als Empfehlung für die Zukunft eine Verbindung von neurobiologischen und psychopathologischen Forschungsansätzen empfohlen wird.

Diese gelungene Darstellung vermittelt dem klinisch tätigen Arzt bei der Verwendung der Diagnosesysteme ein Bewusstsein für deren konzeptuelle Wurzeln und setzt die eigene Arbeit und Vorgehensweise in einen historischen Kontext. Positiv anzumerken sind die gut verständliche Sprache und der leicht zugängliche Schreibstil, angereichert durch Fallbeispiele, die jeweils durch eine direkte Gegenüberstellung der beiden Systeme in Tabellenform abschließen. Der Untertitel des Buchs „Ein Leitfaden für das tägliche Arbeiten mit ICD und DSM“ ist aus meiner Sicht etwas irreführend, da es in der täglichen Routine nicht üblich ist, die beiden Systeme gegeneinander abgrenzend einzusetzen, und auch nur die Erkrankungen Schizophrenie, schizoaffektive Störungen, Depression, Anpassungsstörung, dissoziative und somatische Störungen sowie die emotional-instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typus anhand von Fallbeispielen besprochen werden. Es handelt sich somit mehr um ein Buch, welches einen Einblick in die Entstehung der Diagnosesysteme und ein Verständnis für deren Unterschiede, Gemeinsamkeiten und Limitationen vermitteln will, als um einen täglichen Begleiter bei der klinischen Arbeit.

Dr. Sara Bienentreu,
Zülpich