

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Venlafaxin (Trevilor® Tabletten 37,5 mg; Trevilor® retard)

Venlafaxin ist kein Mittel der ersten Wahl bei der Akutbehandlung depressiver Erkrankungen. Venlafaxin hat keinen Behandlungsvorteil gegenüber kostengünstigeren Nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahmeinhibitoren (tri- und tetrazyklische Antidepressiva) und Selektiven Serotonin-Rückaufnahmeinhibitoren.

Indikation*

- Depressive Erkrankungen, einschließlich Depressionen mit begleitenden Angstzuständen.
- Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe depressiver Erkrankungen (Prävention eines Rückfalls nach Remission der depressiven Symptomatik bzw. Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden).

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Antidepressiva sollten bei leichten Formen der Depression nur verordnet werden, wenn die Symptome einer Depression trotz anderer Interventionen (aktiv beobachtendes Abwarten [„watchful waiting“], stützende Psychotherapie, Psychoedukation auch der Angehörigen) weiterhin persistieren (1;2).
 - Zur Verbesserung der Sicherheit der Pharmakotherapie mit Antidepressiva sollten vor und während der Therapie klinische, technische und Laboruntersuchungen zum Ausschluss von Kontraindikationen und zur Aufdeckung von unerwünschten Wirkungen durchgeführt werden (1;2).
 - Venlafaxin bringt als Selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahmeinhibitor (SSNRI) in der ambulanten Depressions-therapie hinsichtlich der antidepressiven Wirksamkeit gegenüber anderen Antidepressiva wie den kostengünstigeren Nichtselektiven Monoamin-Rückaufnahmeinhibitoren (NSMRI) und den Selektiven Serotonin-Rückaufnahmeinhibitoren (SSRI) keinen Behandlungsvorteil (2–4). Einer geringfügig höheren Wirksamkeit im Vergleich zu SSRI steht eine erhöhte Nebenwirkungs- und nebenwirkungsbedingte Abbruchrate gegenüber (5).
 - Bei individuellen Unverträglichkeiten der First-line Antidepressiva aus der Wirkstoffgruppe der NSMRI und SSRI kann auf Venlafaxin als Mittel der Reserve umgestellt werden. Bei Therapieresistenz auf SSRI hat Venlafaxin keinen klaren Vorteil gegenüber einer Umstellung auf andere Antidepressiva (6;7).
 - Die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) ist bei Venlafaxin, NSMRI und SSRI vergleichbar; es gibt jedoch Unterschiede im qualitativen Nebenwirkungsprofil.
- Venlafaxin ist ebenso wie die NSMRI nicht für die Behandlung von depressiven Erkrankungen bei Patienten mit vorbestehenden Herz-Kreislaufkrankungen geeignet. Venlafaxin sollte deshalb Patienten mit EKG-Veränderungen inklusive QT-Verlängerung sowie Patienten mit Hypertonie nicht verordnet werden; bei ventrikulärer Arrhythmie ist Venlafaxin kontraindiziert (1;2).
- Bei der Verordnung von Venlafaxin ist die geringe Überdosierungssicherheit zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Venlafaxin sollte wie auch mit anderen Antidepressiva nur durch Ärzte mit Erfahrungen in der Behandlung psychischer Störungen erfolgen. Patienten mit schwerer Depression oder hospitalisierte Patienten, die eine Dosis von mehr als 300 mg Venlafaxin täglich benötigen, sollten nur unter fachärztlicher Supervision therapiert werden (2).
 - Patienten sollten wegen des Risikos der Induktion von Suizidgedanken bei Einleitung einer Therapie mit Venlafaxin wie auch bei allen anderen Antidepressiva eine Verordnungsmenge für zunächst nur zwei Wochen erhalten. Um das Risiko einer absichtlichen Überdosierung möglichst gering zu halten, sollte Venlafaxin in einer Packungsgröße verordnet werden, die mit einer guten Patientenführung noch zu vereinbaren ist (2;8;9).
 - Ein abruptes Absetzen der Therapie mit Venlafaxin muss vermieden werden, da dies zu ausgeprägten Absetzphänomenen (Tinnitus, Angst, Verwirrtheit, innere Unruhe) führen kann (2;9). Das Absetzen sollte generell ausschleichend erfolgen (über eine Woche). Nach erfolgreicher Therapie muss die Medikation für mindestens sechs bis zwölf Monate in voller Dosis weitergeführt werden, bei rezidivierenden Verläufen auch länger (1).

Wirkungsweise

Venlafaxin hemmt die Wiederaufnahme (Re-uptake) von Noradrenalin und Serotonin in die präsynaptischen Vesikel und somit die Inaktivierung der Transmitter, wobei die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung und damit die duale Wirksamkeit erst in höheren Dosierungen ab 225–300 mg auftritt (3). Venlafaxin wird gastrointestinal zu 90 % resorbiert und in der Leber über das Cytochrom P₄₅₀-Isoenzym CYP2D6 metabolisiert. Der Hauptmetabolit O-Desmethylvenlafaxin (ODV), der vergleichbare pharmakodynamische Eigenschaften wie Venlafaxin besitzt,

erreicht nach drei Stunden maximale Plasmawerte. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Venlafaxin und ODV beträgt etwa fünf bzw. elf Stunden. Venlafaxin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist die Clearance von Venlafaxin und seinem Hauptmetaboliten ODV vermindert und die Halbwertszeit verlängert. Bei mäßiger Niereninsuffizienz (NI) beträgt die Reduktion 21 %, bei terminaler NI 56 % (8–10).

Wirksamkeit

In einer über sechs Wochen durchgeführten Doppelblindstudie erhielten 224 Patienten mit einer Major Depression Venlafaxin, Imipramin

oder Placebo. Als Grundlage zur Einschätzung der Wirksamkeit dienten anerkannte Skalen zur Beurteilung depressiver Symptome

*Trevilor retard® ist darüber hinaus zur Behandlung der generalisierten Angststörung, der sozialen Phobie und der Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie zugelassen.

(Hamilton-Depression-Score (HAM-D), Montgomery-Asberg-Depression-Score (MADRS), Hopkins Symptom Checklist (HSCL) und Clinical Global Impression (CGI)). Sowohl Venlafaxin als auch Imipramin führten zu einer signifikanten Abnahme der Punktezahl in den verschiedenen Skalen. Zwischen Venlafaxin und Imipramin fand sich dabei kein signifikanter Unterschied (11). In einer Metaanalyse mit 32 doppelblinden, randomisierten Studien wurde Venlafaxin mit anderen Antidepressiva verglichen. Hauptzielparameter waren die Unterschiede am Ende der Behandlung in Form von standardisierten Effektmaßen. Venlafaxin zeigte gegenüber den NSMRI keinen signifikanten Wirk-

samkeitsvorteil, wies jedoch gegenüber den SSRI eine etwas höhere Wirksamkeit auf (12). Dies fand sich auch in einer kleineren Metaanalyse, die acht Studien einschloss (13), und in einer aktuellen größeren Metaanalyse (34 Studien) (5). In der letztgenannten war jedoch die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate unter Venlafaxin signifikant höher als unter SSRI (5). In einer weiteren Metaanalyse mit 107 Studien, in der kontinuierliche Outcome-Maße (z. B. HAM-D oder MADRS) und Responderaten geprüft wurden, fanden sich dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen SSRI und Venlafaxin (14).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (8;9)

□ Nebenwirkungen

- **Häufig:** Blutdruckanstieg, Akkomodationsstörungen des Auges, Mydriasis, Sehstörungen, Asthenie, Erschöpfung, Schwitzen, Übelkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Ejakulations-, Orgasmus- und Potenzstörungen beim Mann, verzögertes Wasserlassen,
- **gelegentlich:** Synkopen, Tachykardie, Hypotonie, kleinflächige Hautblutungen, Bruxismus (Aneinanderpressen und Knirschen der Zähne), Diarrhoe, Leberwertveränderungen, Gewichtszunahme, Hyponatriämie, Apathie, Halluzinationen, Myoklonus, Tinnitus, Ausschlag, Alopezie, Orgasmusstörungen der Frau, Menorrhagie,
- **selten:** Hepatitis, Akathisie, Krampfanfälle, Manie, malignes neuroleptisches Syndrom, Serotonin-Syndrom,
- **sehr selten:** QT- und QRS-Verlängerung, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie (einschließlich Torsade de pointes), Blutbildveränderungen (Neutropenie, Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie), pulmonale Eosinophilie, Pankreatitis, Rhabdomyolyse, Delirium, extrapyramidale Reaktionen, Engwinkelglaukom, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom.

□ Risiken

- Patienten müssen regelmäßig auf klinische Verschlechterung und Suizidalität beobachtet werden.

□ Kontraindikationen

- Venlafaxin darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern eingenommen werden. MAO-Hemmer müssen 14 Tage vor Einnahme von Venlafaxin abgesetzt werden. Frühestens 14 Tage nach Absetzen von Venlafaxin dürfen MAO-Hemmer gegeben werden.

□ Vorsichtsmaßnahmen

- Venlafaxin sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.
- Patienten sollten bei leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung eine um 50 %, bei mäßiger Niereninsuffizienz (GFR 10–70 ml/min) eine um 25 % und bei Dialysepflicht eine um 50 % reduzierte Venlafaxindosis erhalten.
- Venlafaxin sollte nicht mit anderen Substanzen, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen können (z. B. SSRI, SNRI, andere NSMRI, Triptane, Johanniskraut), kombiniert werden, da ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand (Serotonin-Syndrom) auftreten kann.
- Venlafaxin sollte nicht bei Patienten mit arterieller Hypertonie gegeben werden.
- Engmaschige Kontrolle von Patienten unter Antikoagulantien-Therapie empfohlen.

Kosten

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

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹ in mg	Dosis (mg/Tag) ²	Kosten pro Jahr [€]
SSRI				
Venlafaxin	Trevilor retard [®]	100	75 / 150 / 375	ab 576,30 ⁴ / ab 946,30 ⁴ / ab 2468,90 ⁴ 542,10 / 1084,20 / 2710,50
	Vandra [®] 3	100	75 / 150 / 375	
NSMRI				
Amitriptylin	Generikum ⁵	75	50 / 150 / 300 ⁶	ab 68,80 / ab 182,50 / 332,00
SSRI				
Citalopram	Generikum	20	20 / 40 / 60	ab 116,95 / ab 197,43 / ab 366,64

Stand Lauertaxe: 01.05.2008; Packungsgrößen: N3; gesetzliche Pflichtabgabe der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt
¹nach ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt 2008, ²Anfangsdosis/Standarddosis/Hochdosis nach (7), ³Trevilor[®] 75 mg außer Verkehr, ⁴Importe vorhanden, ⁵Filmtabletten, ⁶Hochdosis nur für stationären Bereich
 Die Kostentabelle zeigt nur anhand eines Vertreters der Wirkstoffklasse einen Kostenvergleich und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Literatur

1. AkdÄ: Empfehlungen zur Therapie der Depression. 2. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Juli 2006; Band 33, Sonderheft 1.
2. National Institute for Clinical Excellence: Depression: management of depression in primary and secondary care - NICE guidance: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG23fullguideline.pdf>. National Clinical Practice Guideline Number 23. Zuletzt geprüft: 14. April 2008.
3. Benkert O, Hippus H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 6. Aufl., Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
4. FDA: <http://www.fda.gov/cder/warn/2004/Effexor.pdf>. Rockville, 18. März 2004. Zuletzt geprüft: 14. April 2008.
5. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I et al.: Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. Biol Psychiatry 2008; 63: 424-434.
6. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al.: Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006; 354: 1231-1242.
7. Tadic A, Lieb K: Pharmakotherapie bei therapieresistenter Depression. Nervenarzt 2007; 78 Suppl 3: 551-563.
8. Wyeth Pharma GmbH: Fachinformation "Trevilor[®] Tabletten 37,5 mg". Stand: Mai 2007.
9. Wyeth Pharma GmbH: Fachinformation "Trevilor[®] retard". Stand: Mai 2007.
10. Venlafaxin. In: Fricke U, Klaus W (Hrsg.): Neue Arzneimittel, Band 11. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2000; 456-469.
11. Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K: Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. J Clin Psychiatry 1994; 55: 104-108.
12. Smith D, Dempster C, Glanville J et al.: Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. Br J Psychiatry 2002; 180: 396-404.
13. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL: Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. Br J Psychiatry 2001; 178: 234-241.
14. Freemantle N, Anderson IM, Young P: Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis. Br J Psychiatry 2000; 177: 292-302.