

Agomelatin a klinikai gyakorlatban: az anhedonia javulása jelzi előre a funkcióképesség visszatérését?

Bánki M. Csaba prof. dr.

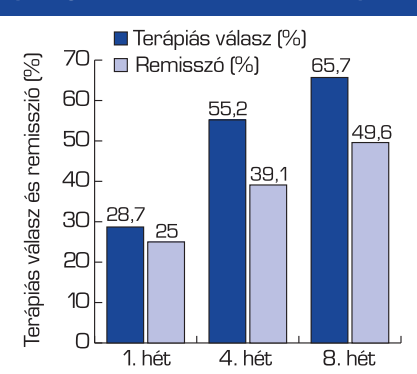
A mai standard elvárások szerint – a legtöbb gyógyszerhez hasonlóan – az antidepresszívumok klinikai hatékonyságát randomizált, kontrollált vizsgálatokkal kell igazolni. Ilyen vizsgálatokból nem csupán az derült ki, hogy az agomelatin hatékonyabb a placebónál és egyenértékű a jelenleg leginkább elfogadott többi antidepresszívummal, hanem átfogó metaanalízisekben azok között is az egyik leg hatásosabbnak és legjobban tolerálhatónak bizonyult (Taylor és munkatársai, Khoo és munkatársai – mindkét elemzést korábban ugyanitt ismertettük [BMC]).

A kontrollált vizsgálatok egyre szigorodó feltételei miatt azonban oda csak az érintett betegek töredéke léphet be, így eredményeik a klinikai gyakorlatra csak fenntartásokkal értelmezhetők. Ezért az antidepresszívumok hatékonyságát a „való életben” – a rendelőben látott depressziós betegek nagyobb létszámú és kevésbé szelektált csoportjaiban – a terápiás rutint követő nyílt, megfigyeléses vizsgálatok segítenek megítélni. Ezek a megfigyelések az értelemszerű korlátok között ráadásul értékes többletinformációt is nyújthatnak például a terápiás hatás összetevőiről, vagy az azt befolyásoló tényezőkről.

Az agomelatin hatásossága nyílt vizsgálatokban: összesített elemzés

Négy nagy nyílt, megfigyeléses (a VIVALDI fantázianév különböző változataival jelzett) vizsgálat összesen 9601 betegnek eredeti adatai együttvéve azt mutatják, hogy – CGI-skálával mérve – 12 hét alatt az agomelattinnal kezelt betegek 79%-a reagált jól és 35%-uk jutott remisszióba. 52 hét után a kezelést folytató betegek remissziós aránya 47,5%-ra nőtt. A vizsgált betegcsoportok jól tükrözték a „rutin” gyakorlatot: a betegek 72%-ának volt komorbid pszichiátriai zavara, 60%-uk depressziója volt rekurrens. 60%-ukat kezelték megelőzően antidepresszívumokkal, és 32%-uk a megfigyelés során is kapott további pszichiátriai szereket. Mellékhatást a betegek

1. ábra: Multicentrikus nyílt vizsgálat depressziós járóbetegekben: jó terápiás válaszok ($\geq 50\%$ javulás) és remissziók (≤ 5 pont) aránya 8 heti kezelés során (Gargoloff PD és mtsai, 2016)

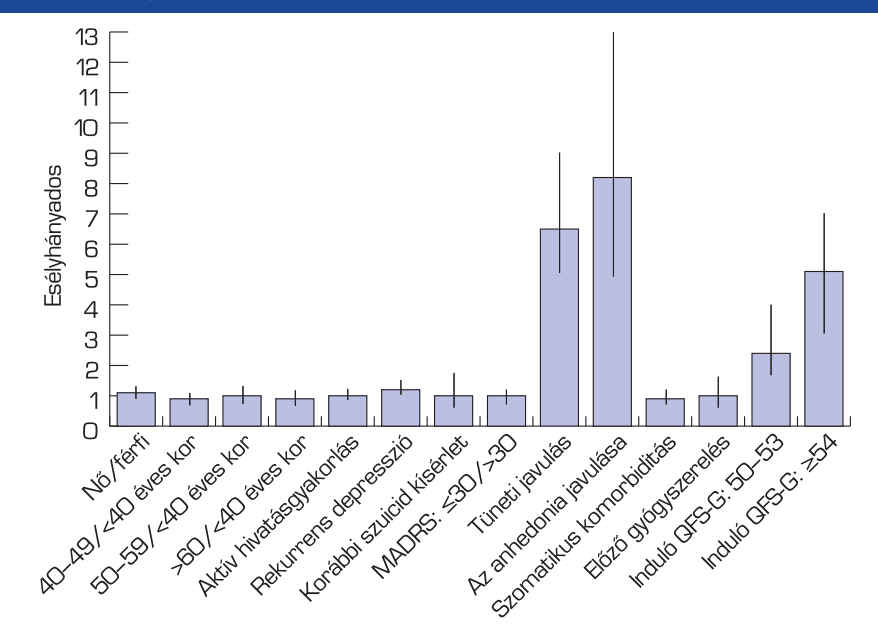


5,3%-a jelzett, reverzibilis transzamináz-emelkedés 49 esetben (0,5%) fordult elő. Mindez tehát megerősítette a kontrollált vizsgálatok eredményeit és nem szelektált betegek nagy létszámú populációjában is igazolta az agomelatin hatásosságát és jó tolerálhatóságát.

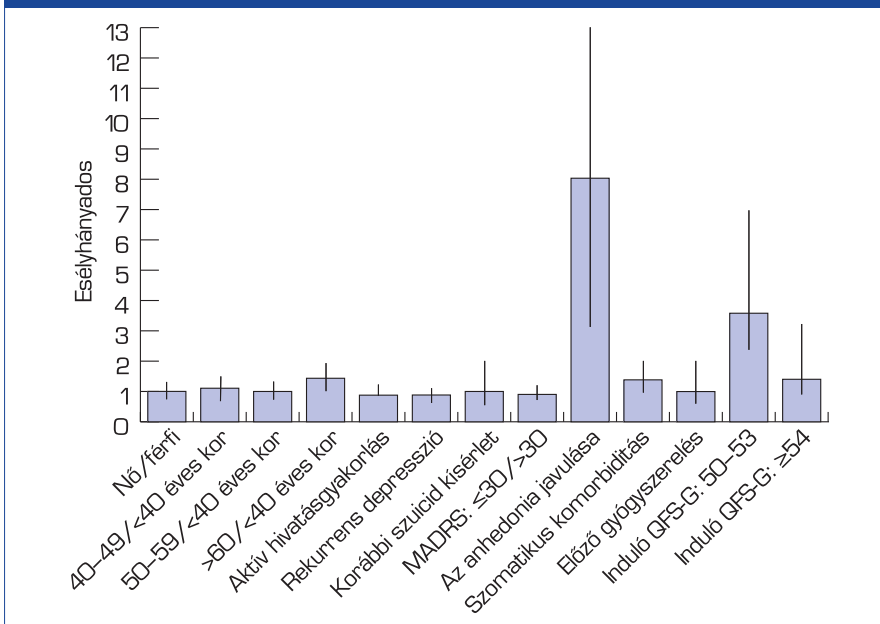
Agomelatin hatása az anhedoniára: nyílt multicentrikus vizsgálat

Buenos Aires 46 pszichiátriai centrumában összesen 247 depressziós járóbetegot kezelték „rutin” klinikai körülmények között napi 25 mg agomelattinnal (ezt csak 2 esetben emelték 50 mg-ra). A kezelés során a depresszió általános tünetei mellett (QIDS, CGI) az anhedonia változását a SHAPS-skálával regisztrálták. Az átlagos SHAPS-pontszám az induló 8,5-ről a kezelés 8 hete alatt 4,1-re csökkent, de a csökkenés már az első héten szignifikánsnak bizonyult. Az önértékelő QIDS-skála induló átlagos 15,5 pontja a 8. hétig átlagosan 6,9-re csökkent, és szintén már az első hét végén szignifikáns javulást mutatott. A QIDS-skálával definiált terápiás válaszok, illetve a remissziók aránya ugyanezt tükrözte (1. ábra): nyolc hét alatt a betegek 65,7%-a reagált jól és közel 50%-uk jutott remisszióba. Az anhedonia csökkenése korrelált az antidepresszív (és a szorongásoldó) hatással. Az eredmény a mindennapi terápiás gyakorlatban is megerősíti az agomelatin gyors és erőteljes antianhedoniás hatását, ami

2. ábra: A pszichoszociális funkcióképesség javulást prognosztizáló tényezők major depresszióban: logisztikus regresszió (Vinckier F és mtsai, 2017)



3. ábra: A pszichoszociális funkció javulását prognosztizáló tényezők „terápiás disszociáció” esetén: logisztikus regresszió (Vinckier F és mtsai, 2017).



független az alvászajító hatástól, korrelál az antidepresszív hatással, valamint egyaránt érvényesül első epizódban és rekurrens depresszióban.

Anhedonia és a funkcióképesség javulása

Az anhedonia a depresszió egyik kulcs tünete, a betegek >75%-ában hangsúlyos, és fennmaradása a remisszió elmaradásának gyakori oka. Azt a tüneti javulást, ami nem jár együtt a funkcióképesség javulásával, „terápiás disszociációnak” nevezik – és ebben az anhedonia perzisztálása meghatározó szerepet játszhat.

Egy franciaországi multicentrikus, nyílt megfigyeléses vizsgálatban 1570 felnőtt major depressziós járóbetegét kezeltek

10-14 héten át napi 25–50 mg agomelatinnal, ahol a tüneti javulás (MADRS) mellett az anhedonia (SHAPS) és a funkcióképesség (QFS) változását is regisztrálták. A „terápiás disszociációt” >50% MADRS-pontszámcsökkenés ellenére elmaradt funkciójavulással definiálták.

A kétharmadában nőkből álló, átlagosan 49 éves, induláskor súlyosan depressziós (MADRS=31,6) betegcsoport 57%-a reagált jól az agomelatinkezelésre, 28% (átlagosan 12 hét alatt) remisszióba jutott; a SHAPS-skálán a betegek 78%-a mutatott >50% javulást és 64%-uk pontszáma csökkent 4 alá (remisszió). Az agomelatin ebben a vizsgálatban is jól tolerálhatónak bizonyult, szignifikáns – de múlt és tünetmentes – tranzaminázemelkedés csupán öt betegben (0,3%) fordult elő.

A vizsgálat fő kérdése a funkcióképesség javulását prognosztizáló tényezők meghatározása volt, amit logisztikus regresszióval vizsgáltak (2. ábra). Ebben sem a betegek neme, sem életkora, sem betegségük lefolyása vagy előző kezelése nem mutatkozott szignifikánsnak – viszont a tünetek, és különösen az anhedonia javulása erős és megbízható prediktornak bizonyult (esélyhányados: 8,4!). **A szignifikáns tünetcsökkenés ellenére funkcionálisan nem javuló betegek 383 fős csoportjában („terápiás disszociáció”, 3. ábra) egyedül az anhedonia javulása jelezte előre a funkcióképesség változását** (esélyhányados: 7,2). A klinikai skálák és a funkcióképesség pontszámváltozásainak kapcsolatát tovább elemezve (path analízis) az is kiderült, hogy **a depresszió globális (MADRS) javulásának hatását a funkcióképességre jelentős mértékben (35-36%-ban) szintén az anhedonia csökkenése magyarázza.** Másszóval az anhedonia javulása mind közvetlenül, mind közvetve – a depresszió egészének tüneti javulásán keresztül – a várható funkcionális javulás (munkaképesség, társas kapcsolatok, család, életvitel stb) klinikailag releváns, stabil és megbízható prognosztikai jele lehet.

Az összefoglaló az alábbi közlemények alapján készült:

Gargoloff PD, COrral R, Herbst L, Marquez M, Martinotti G, Gargoloff PR: Effectiveness of agomelatine on anhedonia in depressed patients: an outpatient, open-label, real-world study. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2016; 31: 412–418.

Laux G, Barthel B, Hajak G, Lemke M, Volz HP: Pooled analysis of four non-interventional studies: effectiveness and tolerability of the antidepressant agomelatine in daily practice. Adv Ther 2017 (doi: 10.1007/s12325-017-0485-z).

Vinckier F, Gourion D, Mouchabac S: Anhedonia predicts poor psychosocial functioning: results from a large cohort of patients treated for major depressive disorder by general practitioners. Eur Psychiat 2017 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.02.485>).

A cikk megjelenését a Servier Hungária Kft. támogatta.