

Az agomelatin tolerálhatósága és biztonságossága megfigyeléses vizsgálatokban (a „való életben”)

Bánki M. Csaba prof. dr.

A klinikai gyógyszerkutatásban a randomizált, kontrollált kettős vak vizsgálatok mellett mindig is fontos kiegészítő szerepet játszottak a mindennapi gyakorlat keretei között végzett, a kezelőorvos döntésén alapuló és a szokásos terápiás rutint követő nyílt megfigyeléses („naturalisztikus”, „nonintervenciós” stb.) vizsgálatok. Ezek száma és jelentősége az utóbbi időben növekszik, mivel a kontrollált vizsgálatok szigorodó feltételei és egyre merevbb szabályai miatt oda csak az elvben szóbjátható betegek csekély töredéke léphet be – emiatt viszont eredményeik is egyre kevésbé általánosíthatók a „való életre”. A megfigyeléses vizsgálatok ezt a hiányt igyekeznek pótolni, miközben korlátaikat: a kontrollcsoportok hiányát, a nem véletlenszerű betegválasztást, a nyílt kezelést stb. részben ellensúlyozzák a (sokkal) nagyobb létszámú, a rendelői gyakorlatot (sokkal) jobban reprezentáló – tünetileg heterogénebb, kísérő betegségekben is szenvedő, párhuzamosan több gyógyszerrel kezelt stb. – betegpopulációk és a gyakorlatias mérőeszközök.

Az agomelatin az eddig elvégzett randomizált, kontrollált kettős vak vizsgálatok teljes (publikált és nem publikált) körének átfogó metaanalízisében egyértelműen hatásosnak és jól tolerálhatónak bizonyult (Taylor és munkatársai, 2014). Hatása szignifikánsan felülmúlta a placebót és egyenértékűnek mutatkozott a legjobb antidepresszívumokéval, miközben tolerálhatósága azoknál szignifikánsan kedvezőbbnek adódott és lényegében megegyezett a placebóéval. A közelmúlt tíz legnépszerűbb antidepresszívumának 2015 előtt publikált közvetlen összehasonlító vizsgálatára épült hálózati metaanalízis ezzel összhangban az agomelatint találta a legjobban tolerálható, és több különböző mutató szerint az egyik leghatásosabb szernek (Khoo és munkatársai, 2015 – mindkét idézett vizsgálatot ugyanitt korábban részletesen ismertettük! BMC).

Négy nagy megfigyeléses vizsgálat összesített elemzése

2009 és 2013 között Németországban – összesen 1772 pszichiáter, illetve családor-

vos vizsgáló részvételével – négy nagy megfigyeléses vizsgálatot végeztek az agomelatin hatásosságának és tolerálhatóságának megítélésére a mindennapi gyakorlatban látott „igazi” depressziós járóbeteg terápia rutinak megfelelő, klinikusok által indított és abba be nem avatkozó kezelése során („a való életben”). A „VIVALDI”, „VITAL”, illetve „VIVRE” fantázianévű (külön-külön publikált) vizsgálatok mindegyike legalább 12 hétig tartott, egy részük – vagy azok kiterjesztése – pedig 24, illetve 52 hétig folytatódott. A négy vizsgálat eredeti adatait összegezték, majd első lépésben a teljes populáció (12 hét, n=9601), második lépésben pedig a folyamatosan tovább kezelt betegek (24/52 hét, n=3915/605) eredményeit elemezték. A depresszió súlyosságát a Globális Klinikai Becslőskála (CGI) két verziójával (S=súlyosság, I=javulás) követték indulástól a kezelés 6. és 12., illetve a kiterjesztések 24. és 52. hetéig. A vizsgálati populációt, akiknek tehát az agomelatinnal végzett kezelés során még legalább egy követő CGI eredménye is volt, az eredetileg belépő 9283 beteg 96,2%-a alkotta.

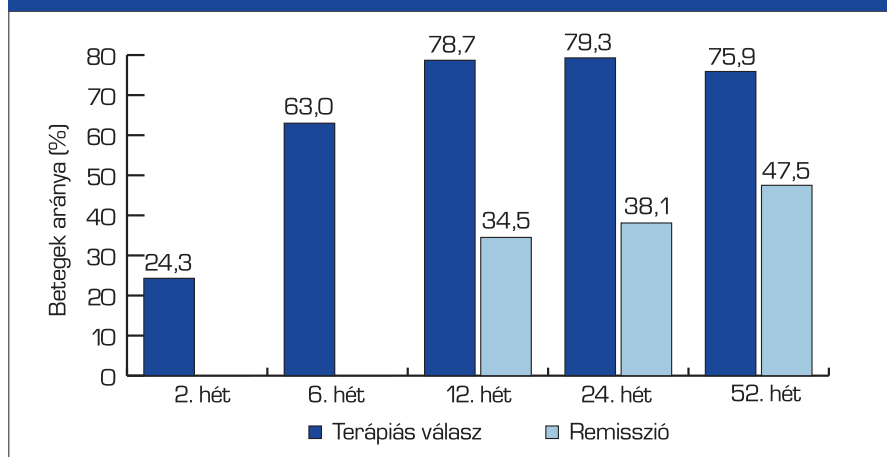
Az összesített betegcsoport hűen tükrözte a mai Európa terápiás gyakorlatában látott depressziós betegek típusos jellemzőit: 65%-uk volt nő, átlagéletkoruk 50,5 év, és 60%-uk – átlagosan 11 hete tartó – depressziós epizódja volt visszatér-

rő. Ezen túl 72%-uknak volt legalább még egy (gyakran több) társult pszichiátriai zavara. 60%-ukat már a belépést megelőzően (19%-ukat belépéskor is) kezelték antidepresszívumokkal, főleg SSRI szerekkel; 32%-uk kapott egyidejűleg még további pszichotrop szereket is. Mindez a betegek legalább háromnegyedét egy kontrollált vizsgálatból azonnal és automatikusan kizárta volna...

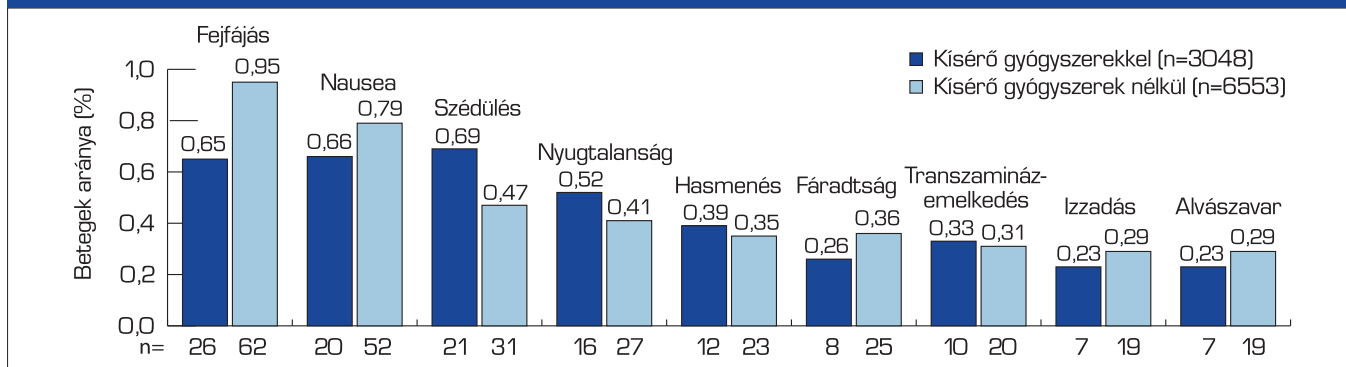
A betegek 68%-át az első 12 hétben végig 25 mg/nap agomelatinnal kezelték, a többiek adagját a vizsgálat során napi 50 mg-ra emelték. A kezelés meggyőzően hatásosnak bizonyult: 12 hét alatt a betegek 81%-a javult, 79%-uk reagált jól (CGI-I ≤2), 34,5% remisszióba jutott. Ezek az arányok hosszabb (24–52 hetes) kezelés során sem változtak, illetve tovább javultak (1. ábra).

A kezelést a betegek jól tolerálták: mindössze 511 beteg (5,3%) jelzett összesen 859 mellékhatást, leggyakrabban fejfájást, hányingert, szédülést, nyugtalanságot (2. ábra). Ezek többsége a kezelés kezdetén mutatkozott és spontán oldódott: a 24. és 52. kezelési hét között már csak 6 beteg észlelt összesen 7 mellékhatást. Súlyosnak minősülő mellékhatás 18 betegben (0,19%) fordult elő az első, és két betegben a második 12 hétben; ezek között volt egy hepatobiliáris reakció, ami a gyógyszer abbahagyását követően maradéktalanul gyógyult. A mellékhatások

1. ábra: A CGI skálával definiált terápiás válaszok és remissziók aránya négy nagy megfigyeléses vizsgálatban, 12–52 hetes agomelatinkezelés során (Laux G és mtsai, 2017)



2. ábra: A leggyakoribb mellékhatások négy nagy megfigyeléses vizsgálatban, az agomelatinnal végzett kezeléseik első 12 hetében (Laux G és mtsai, 2017)



gyakorisága nem különbözött a más kísérő gyógyszerekkel is kezelt, illetve az ilyenekkel nem kezelt betegek között, de a súlyos mellékhatások valamivel gyakoribbak voltak az előbbi csoportban (0,3% vs. 0,14%). A betegek testsúlya, illetve testtömegindexe a kezelés során érdemben nem változott (3. ábra).

A vizsgálatokban résztvevő betegek induló szérumban transzamináz (ALT/AST) értékeinek többsége a normál értéktartományba esett, 9-11% jelzett klinikailag jelentéktelen, míg 0,1-0,2% szignifikáns (a felső határ háromszorosát meghaladó) emelkedést. A kezelési periódus során 49 betegen (0,5%) mértek kórosan emelkedett ALT/AST értékeket. Közülük 19 beteg enzimértékei már induláskor is kórosak voltak, a fennmaradó 30 beteg így a normális kezdő értékeket mutató csoport 0,6%-át tette ki, és a gyógyszerrel potenciális összefüggésbe hozott 23 eset ebben a csoportban 0,46%-nak felelt meg. Nem volt különbség a kísérő gyógyszerekkel kezelt, illetve nem kezelt betegek transzamináz-emelkedési gyakorisága között (0,33-0,32%). Transzamináz-emelkedés

jellemzően a kezelés első 12 hetében fordult elő: ezt követően a 24. hétig már csak 2 (0,04%), a rákövetkező 24 hét során pedig mindössze egy esetet (0,03%) észleltek.

Az agomelatinnal hatásossága és tolerálhatósága kardiovaszkuláris betegségekben

Jól ismert, hogy kardiovaszkuláris betegségekben a depresszió gyakorisága jelentősen megnő, és ez fordítva is igaz; ráadásul a két betegség találkozása súlyosabb tünetekkel és rosszabb prognózissal jár. Ilyen betegeknél a régi triciklusos szerek ellenjavalltak, és bár egyes SSRI szereket a betegek jól tolerálnak, de azok hatásossága ilyenkor nem meggyőző.

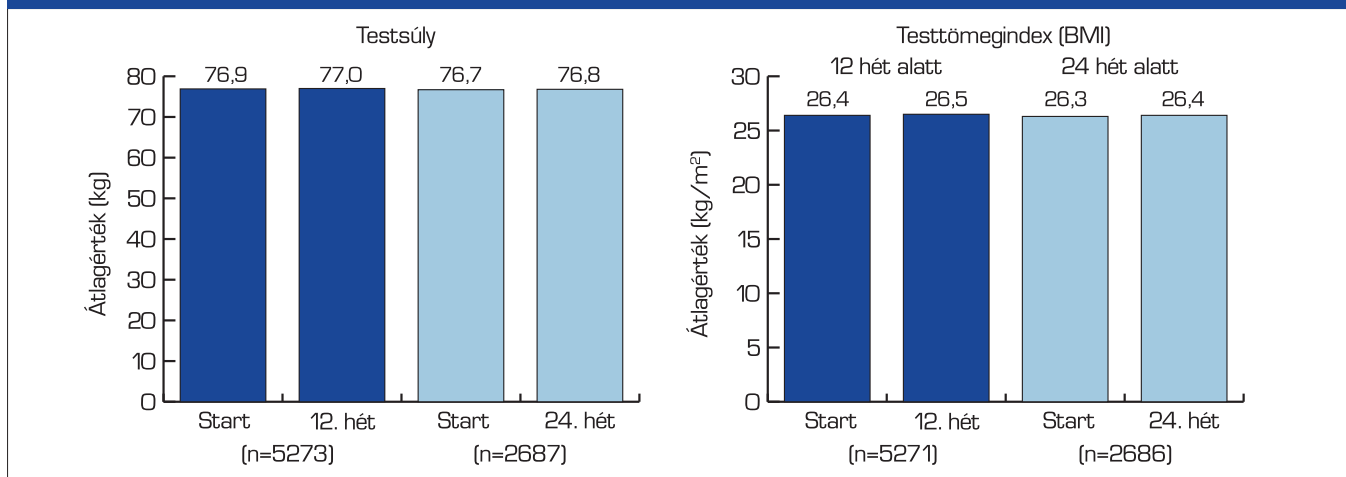
Ezért végeztek egy nagyszabású megfigyeléses vizsgálatot Oroszország 46 különböző régiójának 293 kardiológiai centrumában összesen 896 beteg részvételével, akik különféle kardiovaszkuláris betegségeik (hipertónia, szívritmuszavar, korábbi infarktus stb.) mellett enyhe vagy közepesen súlyos depresszióban szenvedtek. Ez utó-

bit pszichiáter diagnosztizálta, de a kezelést már a kardiológus végezte. A 12 hetes agomelatinnal történő kezelés hatását párhuzamosan több ismert skálával (CGI, Hospital Anxiety and Depression Scale=HADS, SF-36 stb.) követték indulástól a 3., 6., majd a 12. heti záróvizitig. A betegcsoport átlagéletkora 51 év volt, 60%-uk depressziója minősült induláskor közepesen súlyosnak, és a legtöbbjük más (főleg kardiológiai) gyógyszerrel is kezelték. A betegek döntő többsége (86,5%) mindvégig napi 25 mg agomelatint kapott.

A CGI-pontszámok tanúsága szerint a kezelés során valamennyi beteg javult, és a 12. hétre 85% remisszióba jutott. A javulás folyamatosnak és progresszívnek mutatkozott, ami vizitról-vizitre érzékelhető volt. A depressziós tünetek mellett a szorongás, a szomatizáció és a „hipochondria” skálái hasonlóan progresszív, és vizitenként is szignifikáns csökkenést mutattak. A teljes kúra globális hatásosságát a klinikusok 96%-a és a betegek 97%-a értékelte jónak vagy kiválóan.

Az agomelatinnal tolerabilitását az orvosok 82%-a és a betegek 75%-a „kiváló-

3. ábra: A testsúly és a testtömegindex (BMI) változása megfigyeléses vizsgálatokban, 12 és 24 hetes agomelatinnal történő kezelés során (Laux G és mtsai, 2017)



nak” minősítette. A kezelés 12 hete alatt összesen 20 beteg esett ki a vizsgálatból, közülük is csak öten mellékhatás miatt. A vizsgálat során a pulzusszám és a vérnyomás szintén folyamatos és szignifikáns javulást (csökkenést) mutatott. EKG-eltéréseket, különös figyelemmel a QT_c intervallumra, nem észleltek. A betegek átlagos testsúlya a 12 hetes kezelés során csökkent, de a csökkenés sehol nem haladta meg a kiindulási testsúly 5%-át.

A betegek 3-6%-ában észlelték a szérum transzaminázértékek enyhe emelkedését, de az egyetlen esetben sem érte el a felső határérték háromszorosát. Induláskor a betegek 0,2–0,7%-ának voltak emelkedett alkalikus foszfatáz- vagy gamma-GT értékei, de ezek sem közelítették meg a kritikus értékhatárt. A vizsgálat – nyilvánvaló metodikai korlátain belül – azt jelzi, hogy az agomelatin a kardiovaszkuláris betegek enyhe-középsúlyos depressziójában is hatásos, biztonságos és igen jól tolerálható szer lehet. Mivel ebben a populációban a ma leggyakrabban alkalmazott és egyébként sikeres antidepresszívumok hatékonysága korlátozott, ennek jelentősége (ha további vizsgálatok is megerősítik) különösen figyelemreméltó lehet.

Agomelatin és a májenzimek: átfogó metaelemzés

Az agomelatinkezelés során esetenként jelentkező és időnként aggályokat keltő transzamináz-emelkedés esélyeinek és kockázatainak pontosítását szolgálta az a

metaanalízis, amelyben az összes máig fellelhető (számszerint 49, közülük 28 már publikált) randomizált és kontrollált vizsgálat 9234 betegének idevonatkozó adatait feldolgozták.

7602 beteget kezeltek agomelatinnal, akik között 131 esetben (1,7%) észleltek a felső határérték háromszorosát meghaladó enzimértékeket; ugyanez a placebóval kezelt 1629 beteg közül 8-ban fordult elő (0,5%). 20 betegben (0,3%) az emelkedés meghaladta a határérték 10-szeresét, ennek ellenére májkárosodás tünetei náluk sem jelentkeztek. Az enzimaktivitás emelkedése dóziszfüggő (napi 25 mg mellett 1,3%, napi 50 mg mellett 2,5%) volt. A legtöbb eset (64%) a kezelés első 12 hetében jelentkezett és minden esetben – típusosan 2 héten belül – reverzibilisnek bizonyult. 86 beteg az emelkedett enzimértékek ellenére folytatta a kezelést: közülük 31-ben (36%) az eltérések így is normalizálódtak. Szövődmény vagy komplikáció egyszer sem fordult elő.

A lehetséges okokat és kockázati tényezőket vizsgálva kiderült, hogy a beteg nem és életkora nem játszik szerepet, de a kezelés előtt fennálló metabolikus szindróma (obesitas, emelkedett szérumkoleszterin stb.) és a nem alkoholos eredetű zsírmáj rizikótényezőt jelent – meghozza az agomelatin és a placebót szedő betegek csoportjaiban egyaránt(!). A kockázatot tehát az említett diagnózisok jelentik, azok meglétéén túl pusztán a magasabb induló transzaminázértékek már nem képviselnek további kockázatot növekedést.

Antidepresszívumok és májkárosodás

2010 és 2015 között Franciaországban közel ötmillió betegnek írtak fel antidepresszív gyógyszert. Közülük a rákövetkező 6 hónapban összesen 382 beteg került kórházba hepatotoxikus tünetekkel. Ennek a teljes populációra számított incidenciája az SSRI-csoport, illetve hét másik szer esetében (százezer betegévre) 19 és 33 között mozgott; a számok egymástól statisztikailag nem különböztek, az agomelatin 25-ös értéke a középtartományba esett. Az is kiderült, hogy a májkárosodás rizikója ugyanezen betegek kezelését megelőző 6-12 hónapjához képest egyik szerrel végzett kezelés során sem nőtt: az így számított és korrigált esélyhányadosok egységesen 0,86-1,15 között szórtak, (az agomelatiné 0,87-nek adódott), meg sem közelítve a statisztikai szignifikancia határát.

Az összefoglaló az alábbi közlemények alapján készült:

- 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, 4(4): 895–914.
- Medvedev VE: Agomelatine in the treatment of mild-to-moderate depression in patients with cardiovascular disease: results of the national multicenter observational study PULSE. *Neuropsychiat Dis Treatm* 2017, 13: 1141–1151.
- Perlemuter G, Cacoub P, Valla D, Guyader D, Saba B, Batailler C, Moore K: Characterisation of agomelatine-induced increase in liver enzymes: frequency and risk factors determined from a pooled analysis of 7605 treated patients. *CNS Drugs* 2016, 30: 877–888.
- de Gage SB, Collin C, Le Tri T, Pariente A, Dray-Spira R, Zureik M: Hepatotoxicity of agomelatine and other antidepressants versus selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Neuropsychopharm* 2017, 27(suppl.4): 844.

A cikk megjelenését a Servier támogatta. A cikkben szereplő tartalom a szerző véleménye.

