

Agomelatin és antidepresszív terápia: szaporodó bizonyítékok

Prof. Bánki M. Csaba

Amikor az agomelatin – hat éve – forgalomba került, a többi antidepresszívumtól hangsúlyozottan eltérő hatásmechanizmusa miatt a kezdeti pozitív várakozásba kétségek (és olykor félreértések) is vegyültek. A szer a gyakorlatban tényleg újszerűnek, egyedinek bizonyult. **Miközben a depresszió „tankönyvi” tüneteit az ismert antidepresszívumokkal legalább egyenrangúan csökkenti, néhány területen (mint a pozitív emóciók helyreállításában, az anhedonia oldásában, a nappali közérzet gyors javításában stb.) azoknál mérhetően többre képes.** Ma már az sem kétséges, hogy a legtöbb beteg más szereknél jobban tolerálja, főleg a testsúlyt és a szexuális funkciókat érintetlenül hagyó tulajdonsága miatt.

Nagyszámú klinikai vizsgálat és azok adatainak áttekintő összegzése (metaanalízise) mára többé-kevésbé világosan jelzi az agomelatin valóságos terápiás értékét. Az elemzések azonban tovább folytatódnak, és a mindig újabb szempontokból, még korszerűbb módszerekkel végzett kutatások egyre több, a terápiás gyakorlat számára fontos új bizonyítékkal szolgálnak.

Az agomelatin helye a korszerű antidepresszívumok rangsorában

Két antidepresszívum relatív, egymáshoz viszonyított hatásosságát vagy tolerálhatóságát közvetlen összehasonlító vizsgálatok mutatják meg. Különböző szerekkel végzett páronkénti összehasonlító vizsgálatok összesített adataiból egy újabb statisztikai módszer, a „hálózati metaanalízis” képes a párokból képzett hálózati modell révén közvetett összehasonlításokat is végezni, így valamennyi vizsgált szer tulajdonságait egymással összehasonlítani és azokat közös rangsorba állítani. Ezzel a módszerrel olyan szerek relatív hatásossága is becsülhető, amelyekkel közvetlen összehasonlító vizsgálatok (eddig) nem történtek. A hálózati metaanalízis technikáját az antidepresszívumok máig gyakran idézett Cipriani-féle rangsorolása óta (Lancet, 2009) egyre több kutatás alkalmazza.

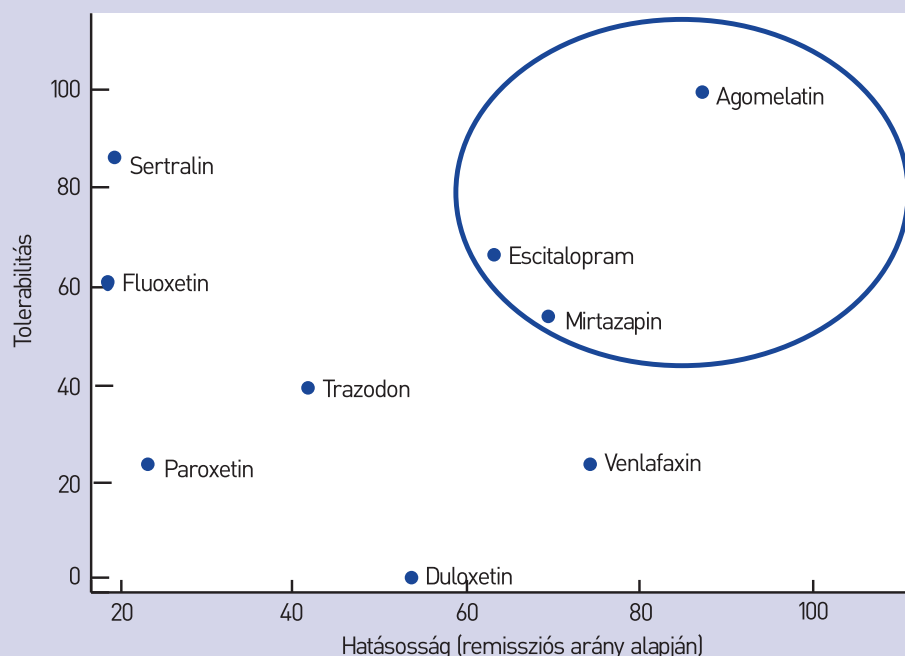
Egy szingapuri kutatócsoport ezzel a módszerrel újraelemzte a tíz jelenleg leggyakrabban használt antidepresszívum

egymáshoz viszonyított klinikai hatékonyságát a 2015 júniusáig fellelhető teljes publikus adatbázisban. Felnőttkorú, DSM III/IV kritériumokkal diagnosztizált major depressziós betegek akut (6-12 hetes és csakis monoterápiás) közvetlen összehasonlító vizsgálatait gyűjtötték össze, ahol a célváltozó a HAMD/MADRS-skála volt. Közel 6500 címből végül 76 vizsgálatot találtak elemzésre alkalmasnak, amelyek együttesen 16 389 beteg adatait tartalmazták. Minden esetben mérlegették a források torzításait (Cochrane-kritériumok), majd azokból egymás mellett három különböző hatásossági mutatót (skálapontszám-csökkenés, terápiás válaszarány, remissziós arány) összegezték. A tolerálhatóságot a mellékhatások miatti kiesések arányával mérték. Ezt követően a hálózati metaanalízis technikájával először többszörös páronkénti metaanalízist végeztek, ezek hálózatából kiszámították a közös referenciaszerre (a fluoxetinre) értelmezett indirekt mutatókat, végül ezek Bayes-modellezésével becsülték a vizsgált antidepresszívumok hatásosságának, illetve tolerálhatóságának valószínűségi rangsorát. Az elemzés érvényességét a hálózati modell standard kritériumaival: a heterogenitással (az azonos szereket

összehasonlító vizsgálatok különbségeivel), és az inkonzisztenciával (a direkt és indirekt hatások közti eltérés mértékével) ellenőrizték.

Az 50% skálapontszám-csökkenéssel definiált terápiás válaszarányt 63 forrásvizsgálatból sikerült meghatározni: ebből a szempontból a mirtazapin, az agomelatin, a venlafaxin és az escitalopram szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult a fluoxetinnél. A mirtazapin és a venlafaxin felülmúlta a duloxetin, a paroxetin és a sertralín hatásosságát, az agomelatin pedig a sertralínét is. A hatásmérő skálák pontszámküszöbével (HAMD ≤ 7 , MADRS ≤ 12) értelmezett remissziós arányok 50 eredeti vizsgálatban szerepeltek, illetve voltak rekonstruálhatók. Ebben a terápiás gyakorlat számára talán legfontosabb mutatóban szintén az agomelatin, a venlafaxin, a mirtazapin és az escitalopram került az élre, ahol valamennyi (ebben a sorrendben!) szignifikánsan felülmúlta a fluoxetin hatásosságát (1. ábra). A HAMD-összpontszámok abszolút csökkenésével mérve – amit 65 vizsgálatból összegezték – az egyes szerek közti különbségek csekélyebbnek adódtak. Ezt a rangsort a mirtazapin vezette és ezen a módon szignifikánsan felülmúlta az agomelatint,

1. ábra: A remissziós aránnyal mért hatásosság és a mellékhatás miatti kiesések arányával mért tolerálhatóság: kilenc korszerű antidepresszívum valószínűségi rangsora (Khoo AL és mtsai, 2015)



A százalékok mindkét tengelyen azt jelölik, hogy az egyes szerek – az adott szempontból – mekkora valószínűséggel kerülnek a rangsor első helyére.

ugyanakkor a duloxetin, az escitalopram, a paroxetin és a venlafaxin is jobbnak bizonyult a fluoxetinnél.

A mellékhatások miatti kiesések arányát mind a 76 forrásvizsgálatból sikerült összegezni. Ezzel az agomelatin tolerálhatósága bizonyult a leg-

kedvezőbbnek, szignifikánsan felülmúlta az összes többi vizsgált antidepresszívumét. Az escitalopram és a sertralin is elfogadhatóbbnak mutatkozott, mint a fluoxetin; az elemzés a duloxetint és a venlafaxint találta a legkevésbé jól tolerálhatónak.

Az antidepresszívumok gyakorlati értékét a hatásosság és a tolerálhatóság együttesen határozza meg („klinikai hatékonyság”). Ezen a módon – akár a terápiás válaszokkal, akár a remissziós arányokkal definiált hatásosság alapján – az agomelatin, az escitalopram és a mirtazapin bizonyult a klinikailag leghatékonyabb három antidepresszívumnak (1. ábra). Ezt a sorrendet sem a kezelések időtartama, sem a depressziók kezdeti súlyossága, sem a betegek életkora vagy egyéb mérhető jellemzője nem befolyásolta.



A forrásvizsgálatok heterogenitása és a hálózati modell „inkonzisztenciája” egyaránt mérsékelt maradt, így nem kérdőjelezte meg az eredmények érvényességét.

A szerzők a szingapuri egészségügyi ellátás (erősen centralizált, és széles körben hozzáférhető) modelljére építve költséghatékonysági számításokat is végeztek. Azokból a generikus mirtazapin adódott a leginkább költséghatékony; bár az elérhető egészségnyereség (QALY) agomelattinnal számszerűleg még kedvezőbbnek mutatkozott, de annak költségigénye – a szabadalmi státusból adódó magasabb beszerzési ár miatt – meghaladta a mirtazapinét.

Összefoglalva: a tíz jelenleg legnépszerűbb antidepresszívum klinikai hatékonyságának korszerű statisztikai modellre épített hálózati rangsorát ebben az elemzésben az agomelatin, az escitalopram és a mirtazapin vezette. Köztük

az agomelatin bizonyult a legtolerálhatóbb, és különböző mutatók szerint az egyik leghatásosabb antidepresszívumnak. Az SSRI szerek közül ismét az escitalopram mutatkozott a legjobbnak (mint a korábbi Cipriani-rangsorban, amelyben az agomelatin még nem szere-

pelhetett). Másfelől az egyes szerek közötti különbségek – főleg abszolút skálapontszámokban – viszonylag csekélyek, ahogy azt egy korábbi elemzés találta (mindez jelzi a módszer hitelességét és megbízhatóságát – BMC). A vizsgálat erőssége az átfogó adatbázis, a precíz adatösszegezés, a több párhuzamos célváltozó, a tolerancia relevánsabb mutatója, a torzításvizsgálat és a statisztikai modell kiforrottsága; korlátja a lehetséges publikációs torzítás, a forrásvizsgálatok némi heterogenitása, és a vizsgált betegpopulációk további (demográfiailag és/vagy klinikailag részletesebb) elemzésének elmaradása.

IRODALOM

• Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, et al. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs* 2015, 29: 695–712.

A cikk megjelenését a Servier Hungária Kft. támogatta.