

Beszámoló a bécsi EPA Kongresszusról: Agomelatin szimpózium

Nem kellett messze utaznia annak, aki az Európai Pszichiátriai Társaság (EPA) 23. kongresszusán szeretett volna tájékozódni a mentális betegségek terén megfigyelhető tendenciákról, a farmakoterápia és a pszichoterápia legújabb eredményeiről, hiszen március utolsó napjaiban a közeli Bécsben adtak találkozót egymásnak a pszichiáterek. A major depresszió és kezelése továbbra is fókuszban levő téma volt, hiszen egyre többen szenvednek a milliárdokat érintő betegség tüneteitől.

Így nagy szükség van a hatékony antidepresszív gyógyszerekre, amelyek sorában az agomelatin összetett hatásmechanizmusának köszönhetően egyedi klinikai előnyöket hordoz. Nemcsak, hogy az SSRI/SNRI szerekhez hasonló mértékben csökkenti a depresszió negatív affektusait, hanem már a kezelés korai szakaszában képes visszaállítani az olyan hiányzó pozitív affektusokat, mint a motiváció, az érdeklődés, és az örömképesség. Az anhedónia javulása szoros összefüggést mutat a funkcionalitás javulásával (1. ábra), és vizsgálatokkal bizonyított tény, hogy a pozitív affektusok visszatérése sokkal inkább hozzájárul ahhoz, hogy a beteg ismét jól érezze magát, mint a „klasszikus” tünetként számon tartott nyomott kedélyállapot megszűnése.

A Servier által támogatott szimpóziumon az előadók elemezték az antidepresszív szerek hatékonyságáról nyert klinikai adatokat, áttekintették a neurobiológiai hátteret, és beillesztették a terápiás palettába az agomelatin.

Milyen üzenetet hordoznak a vizsgálati adatok?

A depressziós betegek körében végzett klinikai vizsgálatok részletes elemzése azt su-

gallja, hogy új antidepresszívumra és új megközelítésre van szükség, mivel nagyon sok beteg elégedetlen a kezelésének mind rövid, mind hosszú távú hatékonyságával, valamint a mellékhatásokkal. A 2000-es években megjelent legújabb szerek már differenciáltabb kezelést tesznek lehetővé. *Siegfried Kasper*, a Bécsi Orvosegyetem professzora több metaanalízis eredményét ismertette. A 2013-ban megjelent Cochrane adatbázison alapuló, 13 randomizált klinikai vizsgálatot és 4495 beteget magában foglaló elemzés szerint az agomelatin az SSRI szerekkel és a venlafaxinnal összehasonlítva hasonló antidepresszív hatékonyságot mutatott, miközben az agomelatin a betegek jobban tolerálták, mint az SSRI szereket vagy a venlafaxint. A vizsgálatokból az agomelatinnal kezelt betegek közül kevesebben estek ki, mint a sertralint vagy a venlafaxint kapó betegek közül. Bár obszervációs vizsgálatok nem szerepeltek ebben az analízisben, de az agomelatin klinikai előnyeit, valamint az érdeklődés és az örömmérsés korai visszaállítását azok is megerősítették.

2014-ben jelent meg egy olyan egyedülálló analízis, amelyben David Taylor és munkatársai az agomelatinra vonatkozó összes, publikált és nem publikált klinikai vizsgálatot együttesen elemezték.

A metaanalízis 20 vizsgálatot tartalmazott és 7500 beteg adataira vonatkozott. Ennek során kiderült, hogy a nem publikált és a publikált vizsgálatok között csak igen kis mértékű volt a torzítás. A publikált vizsgálatok összesített eredményei az agomelatin szignifikánsan jobbnak mutatják, mint az összehasonlító szereket, míg a nem publikált eredmények összesítése

számszerűen, de nem szignifikáns mértékben az agomelatin alulbecsüli.

Az összes vizsgálat együttes elemzése azonban megerősítette, hogy az agomelatin a standard antidepresszív szerekkel (SSRI/SNRI) egyenértékű hatást fejt ki a depressziós betegek kezelésében, miközben az agomelatin kezelés mellékhatások miatti megszakítása ritkább, kisebb a kockázata.

Az előadó további vizsgálatokat is bemutatott. Ezek kétséget kizáróan igazolták, hogy az agomelatin az enyhétől a súlyos depresszióig, placebóval, SSRI és SNRI szerekkel összehasonlítva, valamint rövid és hosszú távú vizsgálatokban egyaránt hatékony. A szorongásos tüneteket is mutató depressziós betegek kezelésében az agomelatin különösen hatékonynak bizonyult. A mindennapi gyakorlatot tükröző obszervációs vizsgálatok megerősítik a klinikai vizsgálatokban tapasztaltakat.

Milyen neurobiológiai kölcsönhatások állnak a háttérben?

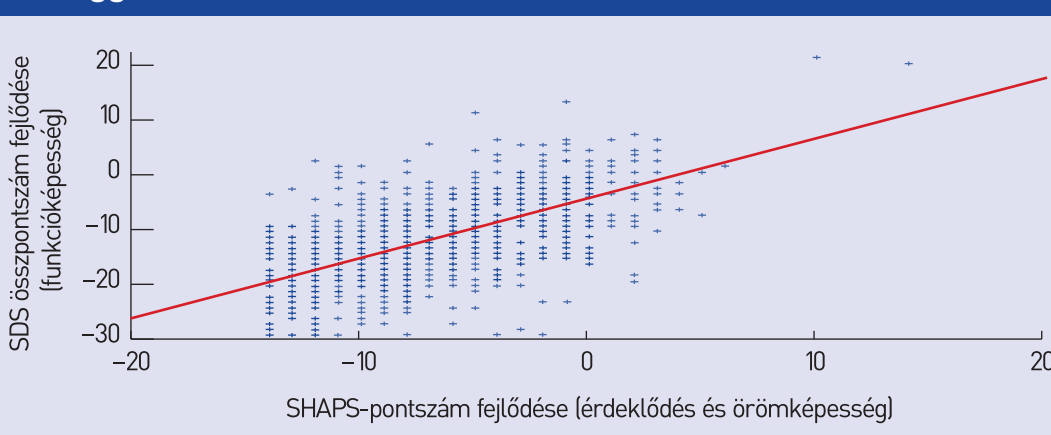
Az agomelatin hatékonyságát igazoló vizsgálati eredmények megismerése után *Giorgio Racagni* professzor (Milánói Egyetem Farmakológiai és Biomolekuláris Intézet) a szer összetett hatásmechanizmusát mutatta be.

A vizsgálatok tanúsága szerint agomelatin esetében szinergizmus jön létre a melatonerg agonista hatás és az 5-HT_{2C}-receptor antagonistá hatás között, és ez eredményezi a szer széleskörű antidepresszív hatékonyságát. Az agomelatin a frontális agykéregben szelektíven fokozza a noradrenalin és a dopamin felszabadulását, ami korábbi ismereteink szerint az 5-HT_{2C}-receptor által közvetített hatás, de a vizsgálatok szerint ez a hatás a melatonerg stimulációval egyidejűleg sokkal erőteljesebben érvényesül, mint ha csak önmagában az 5-HT_{2C}-receptort gátolják.

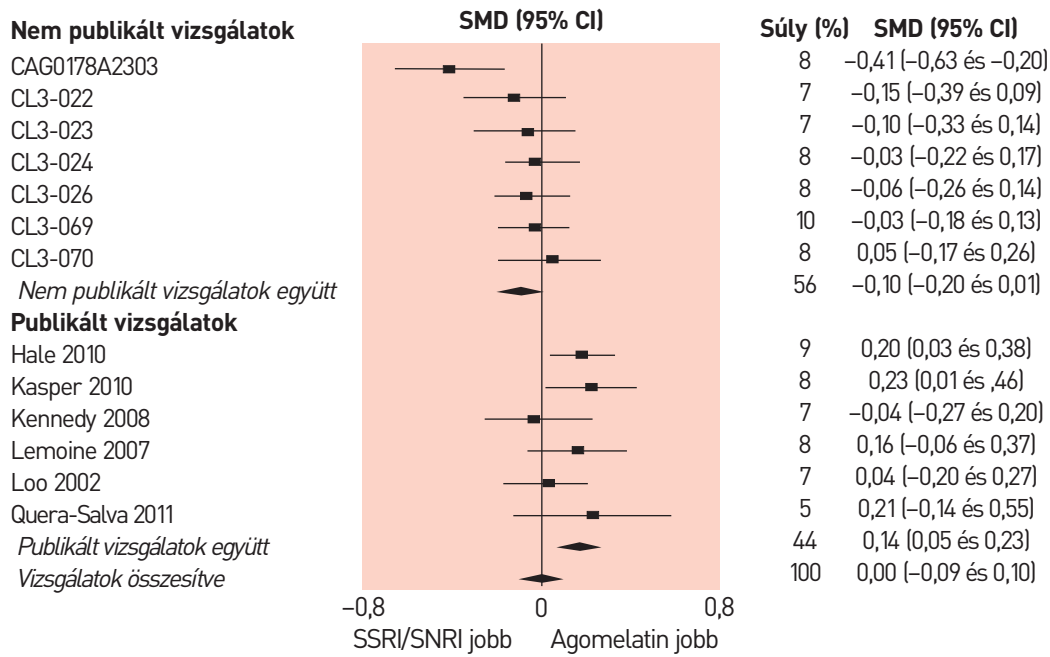
Ugyanakkor az agomelatinnak nincs hatása az extracelluláris szerotonin szintekre, ami összhangban van az 5-HT_{1A}-autoreceptorokra gyakorolt hatás hiányával.

Amellett, hogy agomelatin alkalmazásakor az extracelluláris noradrenalin és dopamin szint emelkedik, valamint helyreállnak az eltolódott biológiai ritmusok, nő a neuroplaszticitást jelző

1. ábra: Az anhedónia javulása és a funkcionalitás javulása szoros összefüggést mutat



2. ábra: Az agomelatin antidepresszív hatása az SSRI/SNRI szerekhez képest. Rövid távú vizsgálatok metaanalízise. Taylor D et al, BMJ 2014



SMD=standardizált átlagos hatáskülönbség. CI=„confidence interval”, konfidenciatartomány. SSRI/SNRI az egyes vizsgálatokban: escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin, venlafaxin. A hatáskülönbség statisztikailag szignifikáns azokban a vizsgálatokban, amelyekben a Hedges-g-érték konfidenciatartományát ábrázoló grafikonon nem metszi a 0-vonalat.

alatt áll helyre az érdeklődés és az öröme-re való képesség, mint venlafaxin kezelés hatására, és e tekintetben már az első héten is megmarad. Az anhedónia szignifikáns mértékű, korai csökkenését, illetve az újra érzett öröm és lelkesedés megjelenését, ami az agomelatin kezelés hatására következik be, a mindennapok gyakorlatát tükröző obszervációs, nagy számú beteg bevonásával készült HEDONIE, vagy a D-CHANGE vizsgálatok is megerősítik.

Ezekből az is kitűnik, hogy a pozitív affektusok növekedése a kezelést követő első két hétben magas specificitással (85,04%) és pozitív prediktív értékkel (70,55%) bír a kezelésre való reagálást illetően, mint a negatív affektusok csökkenése (57,92%, illetve 66,04%). A két héten belül bekövetkező motivációnövekedés a legjobb prediktív tényezőnek bizonyult a kezelésre 6 héten belül reagálókra, a remisszióra és a funkcionalitás javulására vonatkozóan.

BDNF szintje, a hipocampusbeli sejtek túlélése, és csökken a glutamát neurotranszmitter szintje. Mindezek a folyamatok együttesen járulnak hozzá az antidepresszív hatás kialakulásához.

Szeretnék úgy érezni magukat, és úgy elláttni a feladataikat mind a munkahelyükön, mind otthon, mint a betegségük előtt, és szeretnék újra élvezni a családi és baráti együttléteket. A depressziós betegek preferenciáinak ismeretében kitűnő választásnak bizonyul a kezelésben alkalmazott agomelatin – ez derült ki a szimpózium harmadik előadásából, amit Philippe Courtet (Franciaország) tartott. A különböző tüneteket mérő tesztek közül a Hamilton depresszió skála (HAM-D) és a Hamilton szorongás skála (HAM-A) alapján az agomelatin és a venlafaxin között nincs különbség, míg az anhedóniát mérő Snaith-Hamilton skála (SHAPS) szerint az agomelatin szignifikánsan jobbnak bizonyul. Emellett az agomelatin kezelés során rövidebb idő

A diszfunkció javulása az SDS skála segítségével mérhető, ami az élet három területére – munka, társas kapcsolatok, család – vonatkozóan vizsgálja a páciens működését. Többek között ezt használták a HEDONIE-vizsgálatban is, aminek során elsőként igazolták, hogy az anhedónia és a funkcionalitás között igen szoros kapcsolat van (1. ábra). Ez az összefüggés még a Montgomery-Åsberg depresszió skála (MADRS) szerint nem reagálók esetében is kimutatható volt.

Az agomelatin és az SSRI/SNRI készítmények közötti karakterisztikai különbség a pozitív affektusok terén szembetűnő, amit az agomelatin eltérő molekulaszervezete és összetett hatásmechanizmusa magyaráz.

A klinikai vizsgálatok az agomelatin olyan profilját rajzolják ki, ami a depresszióban jellemzően hiányzó pozitív affektusok visszatérését, az örömezés képességének, az érdeklődésnek és a motivációnak korai helyreállítását, és az élet különböző területeit érintő napi funkciók javulását mutatja.

Ezek a hatások szorosan összefüggenek egymással. A major depressziós betegek személyre szabott kezelésekor ezekre fókuszálva lehetőség nyílik a kezelésre reagálók és a remisszióba jutó betegek arányának javítására.

Nádasdy Andrea dr.

A cikk megjelenését a Servier Hungária Kft. támogatta.

Miben különbözik az agomelatin a szerotonerg antidepresszív szerektől?

Ha megkérdezzük a depressziós betegeket arról, hogy mit várnak a kezeléstől, akkor elsősorban az optimizmus, az életerő és az önbizalom visszatérésében reménykednek, vagyis a mentális egészségre jellemző pozitív affektusok meglétét tartják a legfontosabbnak.

3. ábra: Az agomelatin hatásmechanizmusa

