

Ideje jobban megválogatni az új antidepresszívumok klinikai vizsgálatába belépő betegeket?

Az agomelatin, az első törzskönyvezett melatonerg-szerotonerg antidepresszívum fejlesztése során az első relapszusprevenciós vizsgálat a placebo-csoport szokatlanul alacsony visszaesési aránya miatt kudarcra végződött. Az adatok utóelemzése mégis azt mutatta, hogy a súlyosabb betegek alcsoportjában az agomelatin relapszusmegelőző hatása jól érvényesült. Mivel súlyosabb kezdeti tünetekkel járó depressziókban az agomelatin rövid távú terápiás hatása is erőteljesebben különül el a placebocsoportokétól, ezért indokoltnak látszott a vizsgálatba belépő betegek tüneti kritériumait felülvizsgálni. Pusztán egyetlen skála összpontszám-küszöbe ugyanis nem feltétlenül tükrözi jól a depresszió egészének súlyosságát. A küszöbérték túlzott felemelése ésszerűtlen, és a gyakorlatban nem is járható út; hasznosabb lehet egy komplexebb induló értékelés, nagyobb súlyt helyezve a funkcionális károsodás mértékére. Ezért hasonlították össze a jelzett agomelatin vizsgálatot annak módszertanilag újragondolt és újratervezett megismétlésével, ami teljes sikerrel zárult. A kettő egybevetése hozzájárulhat a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokba bevont betegek gondosabb megválasztásához, csökkentve ezzel a jövőbeli sikertelen vizsgálatok számát.

Betegek és módszerek

Az első vizsgálatot 1999 és 2002 között végezték 3 ország (Francia-, Olasz- és Spanyolország) 92 centrumában; a másodikra 2005 és 2007 között került sor öt ország (Franciaország, Finnország, Egyesült Királyság, Ausztrália, Dél-Afrika) 57 centrumában. Mindkettőbe felnőt, a DSMIV-TR szerint mérsékelt vagy súlyos, rekurrens major depresszióban szenvedő betegeket vontak be. Az első vizsgálatban feltétel volt 3 éven belül legalább két, vagy 5 éven belül legalább három előző epizód megléte, míg a másodikban a legalább 8 hetes jelenlegi epizódot megelőzően legalább 6 hónapos tünetmentes időszakot kellett igazolni. A kizárási kritériumok – ideértve a szezonális, post partum, illetve pszichotikus depressziókat – mindkét vizsgálatban megegyeztek. Az első vizsgálat bizonyos korlátok között meg-

engedte, a második viszont mindenestől megtiltotta kísérő benzodiazepinek adását.

Mindkét vizsgálat belépési kritériuma a HAMD-17 skála legalább 22-es összpontszáma volt, de a második vizsgálat további feltételeket szabott: az összpontszám legalább 55%-át a HAMD skála 8 kiválasztott tételének kellett adnia, a CGI skálán legalább négy, az önértékelő HADS (*Hospital Anxiety Depression Scale*) skálán legalább 11 pontot kellett elérni, továbbá a Sheehan Disability skálát is ki kellett tölteni.

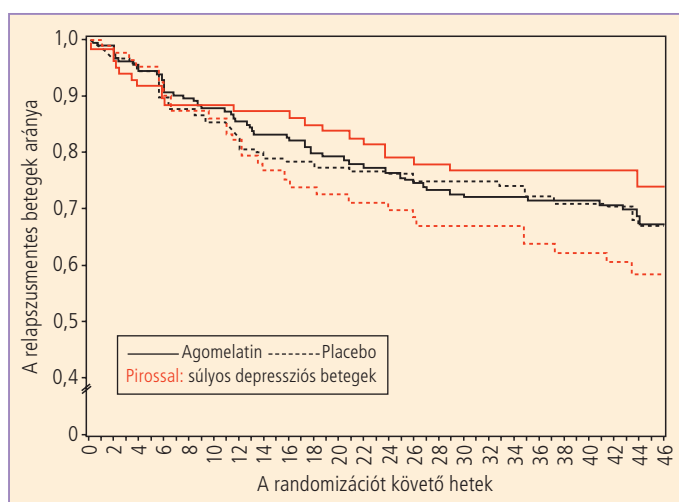
A két vizsgálat alapvető felépítése megegyezett: 8 heti nyílt agomelatin-kezelés után a kritériumok szerint javult betegek 6 hónapon át véletlen besorolással vagy agomelatin, vagy placebo-t kaptak. Voltak azonban különbségek: az elsőben az agomelatin végig 25 mg/nap dózisban alkalmazták, a másodikban 2 hét után napi 50 mg-ra emelheték (ennek érdekében a betegek az első vizsgálatban esténként mindig egy, a másodikban esténként két tablettát kaptak). A nyílt agomelatin-kezelés az első vizsgálatban egységesen 8 hétig, a másodikban flexibilisen 8–10 hétig tartott. A 6 hónapos relapszusprevenciós periódust az első vizsgálatban 18, a másodikban 20 hetes további kettős vak kiterjesztés követte. Az első vizsgálatban a kezelőorvosok ismerték a kettős vak szakasz belépési kritériumait, a másodikban ezt előttük is titkosítva, egy automatizált interaktív rendszer határozta meg. A véletlen besorolást az első vizsgálatban centrumok szerint, a másodikban ezen túl a nyílt agomelatin-kezelés időtartama (8 vagy 10 hét) szerint is kiegyensúlyozták.

Az első vizsgálatban a relapszust a HAMD skála 16-ot elérő pontszáma, vagy egy szuicid kísérlet definiálta; a másodikban ezen túl az is, ha a klinikus a kezelést hatástalannak vélte. Az elsődleges hatásmérő változó mindkét esetben a visszaesésig eltelt idő volt. Másodlagos célként mindkettőben azonos módon értékelték a relapszusok arányát, továbbá a HAMD és a CGI pontszámok változását mind a nyílt kezelés, mind a 6 és 10 hónapos relapszusprevenciós (illetve kiterjesztési) fázis végén. Azonosak voltak a biztonságosság és a tolerálhatóság kritériumai, valamint a statisztikai értékelés módszerei is – beleértve az induláskor súlyos (HAMD >25) alcsoportok külön elemzését.

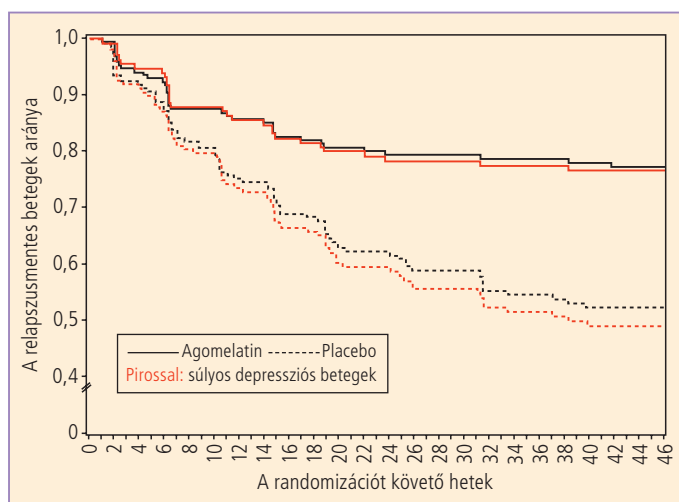
Eredmények

A betegpopuláció

Az első vizsgálatba 551, a másodikba 498 beteg lépett be. Átlagos HAMD és CGI pontszámuk induláskor nem különbözött, de a második vizsgálatban valamivel több beteg (74% vs. 70%) minősült súlyosnak (HAMD >25). Az induló nyílt agomelatin-kezelés hatásosságában sem volt különbség: az első vizsgálatban az átlagos HAMD összpontszám 8 hét alatt 26,3-ról 11,1-re, a másodikban 27,0-ról 9,9-re



1. ábra. Az agomelatin relapszusprevenciós hatásának vizsgálata placeboval szemben: az első klinikai vizsgálat eredményei. A teljes populációban nincs különbség (visszaesési arány 29,2% vs. 28,5%), de a súlyos betegek alcsoportjában az agomelatin hatásosabb (23,6% vs. 37,5%, $p < 0,05$)



2. ábra. Az agomelatin relapszusprevenciós hatásának vizsgálata placeboval szemben: a második klinikai vizsgálat eredményei. Az agomelatin mind a teljes betegcsoportban (23,5% vs. 47,7%), mind a súlyos betegek alcsoportjában szignifikánsan hatásosabb ($p < 0,001$)

csökkent; a CGI pontszámok változása pontosan ugyanezt a képet tükrözte. Az akut agomelatin-kezelésre az első vizsgálat betegeinek 71,5%-a, a másodikban a betegek 78,6%-a reagált jól; utóbbiban a második kezelési hét végén 109 beteg (22%) dózisát emelték napi 50 mg-ra.

A relapszusprevenciós szakaszba belépő betegek jellemzői szintén megegyeztek, két kivétellel: a második vizsgálatban több volt közöttük az induláskor súlyosan depressziós beteg (80% vs. 68%), és az aktuális depressziós epizód átlagosan kétszer hosszabb volt, mint az első vizsgálatban.

Hatásosság

A két hasonló célú vizsgálat egymástól jelentősen eltérő eredményeit az 1. és a 2. ábra illusztrálja. Az első vizsgálatban az agomelatin nem bizonyult hasznosabbnak a placeboval szemben. A visszaesések aránya 6 hónap után mind a két csoportban igen alacsonynak (25,9% vs. 23,5%) adódott, és ez a fenntartó kezelés 10. hónapjáig sem változott. A második vizsgálat ezzel szemben igen kifejezett, statisztikailag erősen szignifikáns különbséget bizonyított: ebben az agomelattal kezelt betegek relapszusaránya 6 hónap után 20,6% volt, míg a placebo csoportban ennek a kétszerese (41,4%); az agomelatin tehát 54%-kal csökkentette a visszaesés kockázatát ($p < 0,001$). Tíz hónap után ez a különbség még tovább növekedett (23,6% vs. 47,7%, $p < 0,001$). Az első vizsgálatban a kezelést folytató betegek átlagos HAMD és CGI pontszámjai a relapszusprevenciós szakasz során stabilak maradtak, a második vizsgálat 10. hónapjának végén azonban ugyanezek az átlagpontszámok az agomelattal kezelt csoportban szignifikánsan tovább csökkentek. Az eredményeket sem a nyílt agomelatin-kezelés hossza (8 vagy 10 hét), sem az agomelatin ott alkalmazott adagja (napi 25 vagy 50 mg) nem befolyásolta.

Hatásosság súlyosan depressziós betegekben

Az agomelatin mindkét vizsgálatban szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult az induláskor súlyos betegek visszaeséseinek megelőzésében, mint a placebo. Ebben az alcsoportban az első vizsgálat hat hónapos relapszusaránya agomelatin-kezeléssel 21,3%-nak, placebo mellett 31,3%-nak adódott; a másodikban hat hónap alatt az agomelattal kezelt betegek 21,9%-a, míg a placebo csoport 45,1%-a esett vissza. Ezekből az adatokból számítva az agomelatin az első vizsgálatban 36%-kal, a másodikban 57%-kal csökkentette a visszaesés kockázatát, mindkettőt statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,001$). A tíz hónapos adatok ezzel gyakorlatilag megegyeztek, bizonyítva az agomelatin tartós előnyét.

Tolerálhatóság

A nyílt vizsgálat végéig az első vizsgálatból a betegek 24,1%-a, a másodikból 20,0%-a esett ki „hatástalanság” miatt, ebbe beleértve a kettős vak szakasz belépési kritériumait nem teljesítőket. Mellékhatások miatt a betegek 0,5–2,4%-a szakította meg a kezelést, az agomelatin- és a placebo csoportokból azonos arányban. Ugyanígy nem volt különbség az általában enyhe, vagy közepes mellékhatások abszolút előfordulási arányában sem (agomelatin és placebo: az első vizsgálatban 33,2% vs. 37,3%, a másodikban 51,5 vs. 52,3%). Laboratóriumi eltérést egyik vizsgálat egyik kezelési csoportjában sem észleltek.

Következtetések

Két hasonló relapszusprevenciós vizsgálat összehasonlítása, ahol a másodikban korrigálták az első kudarcáért felelősnek gondolt tényezőket, most először jelenik meg nyomtatásban.

A visszaesési arány agomelatin mellett mindkét esetben 20–25% volt, ami megfelel a más antidepresszívumok (duloxetin, mirtazapin, venlafaxin, escitalopram stb.) esetében észlelt 20–28% aránynak. Ebből az következik, hogy az első vizsgálat kudarcát teljes egészében a placebo csoport szokatlanul alacsony, 25%-os relapszusrátája okozta (ami más vizsgálatokban 40% körül jár). Mivel a súlyosabb betegek alcsoportjában az agomelatin/placebo különbség ebben az esetben is a várakozásnak megfelelő-

en alakult, nyilvánvalóan a vizsgálat belépési kritériumait kellett revideálni.

Egyetlen skála egyetlen küszöbértéke nem feltétlenül tükrözi jól a depresszió klinikai súlyosságát, és pusztán a küszöbérték emelése csak ront a helyzeten. A kritikus tünetek célzott hangsúlyozása egy megfelelő alskálával, a globális súlyosság értékelése, egy jól választott önértékelő skála (ami segít a klinikus és a beteg észleléseit kölcsönösen korrigálni), valamint a funkcióromlás közvetlen mérése *együttesen* – az eredmények tükrében – jóval alkalmasabb eszköznek bizonyult a vizsgálat szempontjából megfelelő betegpopuláció kiválasztására.

Melyik volt ezek közül a legfontosabb? Nehéz megmondani. A kiválasztott 8 HAMD-tétel súlya nem lehetett döntő, mert azt az első vizsgálat betegeinek 90%-a is teljesítette; az átlagos induló HAMD és CGI összpontszámok között sem volt értékelhető különbség.

Talán nem is az egyes eszközök külön-külön, hanem a második vizsgálat komplexebb, igényesebb kritériumrendszere egészében készítette a vizsgálókat alaposabb, a klinikai kép teljes súlyát gondosabban mérlegelő betegválasztásra. Ami pedig etikai, tudományos és gyakorlati szempontból egyaránt rendkívül fontos, mert ezen a módon csökkenthető az eleve kudarcra ítélt, értékelhetetlen, tehát felesleges klinikai gyógyszervizsgálatok száma.

Az ismertető az alábbi közlemény alapján készült:

Goodwin GM, Boyer P, Emsley R, Rouillon F, de Bodinat C: Is it time to shift to better characterization of patients in trials assessing novel antidepressants? An example of two relapse prevention studies with agomelatine. *Int Clin Psychopharm* 2013;28:20–28.