

# Súlyos major depressziós betegekben az agomelatin hatásosabb a fluoxetinnél: randomizált kettős vak vizsgálat

Az első melatonerg antidepresszívum, az agomelatin hatásmechanizmusa gyökeresen eltér az összes többi ma használatos szerétől: nem a szinaptikus monoamin-visszavételt gátolja, hanem a melatonin-receptorok agonistája és a szerotonin 5HT<sub>2C</sub> receptor antagonistája. Ez a neurokémiai hatáskombináció eredményezi a cirkadián ritmusok reszinkronizációját és a depressziós tünetek csökkenését. Major depressziós betegek kontrollált vizsgálataiban az agomelatin antidepresszív hatásossága elérte a venlafaxinét és felülmúlta a sertralinét, az alvás-ébrenléti ciklus javításában pedig mindkettőnél előnyösebbnek bizonyult. Az is kiderült, hogy az agomelatin a legsúlyosabb betegek alcsoportjaiban ugyanolyan hatásos, ami nemcsak az antidepresszív hatás „valódiságát” igazolja, hanem az ilyen betegek fokozott funkcióképtelensége és öngyilkossági rizikója miatt a gyakorlatban is kritikusan fontos tényező.

A korábbi klinikai vizsgálatok elsődleges célja ugyanakkor a cirkadián ritmusra gyakorolt hatások igazolása volt, magát az antidepresszív hatásosságot csak másodlagos változóként elemezték. Ezért volt szükség egy olyan vizsgálatra, amelynek elsődleges célkitűzése az agomelatin hatásosságának közvetlen (szemtől szembe) összehasonlítása – méghozzá csakis súlyos depressziós betegekben – az SSRI szerek „aranystandardjával”, a fluoxetinnel.

## A vizsgálat felépítése

A 2005–2008 között lefolytatott vizsgálatot Argentína, Brazília, Olaszország, Spanyolország és az Egyesült Királyság (*nota bene*: ötből négy „latin” ország) 41 centrumában indították el, mindenütt a DSM-IV-TR kritériumainak megfelelő felnőtt (18–65 éves) major depressziós járóbetegek körében. A belépési kritériumok a szokásosnál lényegesen szigorúbbak voltak. A diagnózist minden esetben a MINI diagnosztikus interjúval erősítették meg, az induló HAMD-17 összpontszám nem lehetett kevesebb 25-nél, az induló CGI-S pontszám pedig 4-nél. További követelmény volt, hogy a major depresszió kilenc diagnosztikus tünetéből öt

helyett legalább hét legyen jelen, és ezek külön-külön is akadályozzák a munkaképességet és a szociális kapcsolatokat. Ezen túl a HAMD összpontszám legalább 55%-át a major depresszió külön felsorolt hét „mag-tünetének” kellett alkotni – ezzel is pontosítva a diagnózist és javítva a HAMD skála (ismert módon szuboptimális) specificitását. A fenti pontértékek az előszűrés és a randomizáció között eltelt 3–7 gyógyszermentes nap alatt nem csökkenhettek 20%-nál többet, és a belépéskor továbbra is el kellett érniük a megadott határokat. Akár első epizódos, akár rekurrens depressziós betegről volt szó, az aktuális epizódnak legalább 4 hete fenn kellett állni.

Hasonlóan szigorúak voltak a kizárási kritériumok is: a komorbid pszichiátriai zavarok, komorbid neurológiai vagy egyéb testi betegségek és a komoly szuicid veszélyeztettség mellett kizárták a szezonális, a pszichotikus, illetve a post partum depresszióban szenvedőket, a szerfüggőket, a 3 hónapon belül ECT kezelésben vagy formális pszichoterápiában részesülteket, sőt még a 2 héten belüli fényterápia is kizáró kritérium volt. Magától értetődően kizárták az antidepresszívumokra rezisztens betegeket – vagyis azokat, akik megelőző epizódjaikban legalább két különböző szer megfelelő adagjaira legalább 4-4 hétig tartó kezelése során sem reagáltak.

A belépést megelőzően minden korábban szedett pszichotróp gyógyszert (antidepresszívumot, szorongásoldót stb.), azok felezési idejétől függően időben leállították és a továbbiakban – az első két hétben szükség szerint adott kis adag zolpidem kivételével – a vizsgálat egész időtartamára megtiltották.

Az előszűrés és a „kimosási” periódus után a kritériumoknak megfelelő betegeket véletlenszerűen két csoportba sorolták, ahol kezdetben vagy napi 25 mg agomelaint, vagy napi 20 mg fluoxetint kaptak. Elégtelen kezdeti javulás esetén az agomelatin dózisait 2 hét, a fluoxetint 4 hét után egy centralizált interaktív döntési rendszer – egy alkalommal – kettős vak módon megduplázta (tehát erről sem a beteg, sem a vizsgáló klinikus nem tudott). Az időkülönbséget a két szer alkalmazási előiratának eltérése

tette szükségessé. A vizsgálat végéig további dóziskorrekcióra nem került sor. A betegek mindvégig azonos számú kapszulát szedtek, amelyek a fluoxetin-csoportban reggel, az agomelatin-csoportban pedig este tartalmazták az aktív hatóanyagot.

A kettős vak kezelési periódus 8 hétig tartott, miközben a betegek állapotát kéthetente értékelték. Az elsődleges hatásmérő változó a Hamilton Depresszió Skála (HAMD-17) volt, emellett a CGI skála mindkét változatát (súlyosság és javulás), valamint a Hamilton Szorongás Skálát (HAMA) is alkalmazták. A terápiás választ szokás szerint a HAMD skála 50%-os pontszámcsökkenésével, a remissziót azonban a szokottnál is szigorúbb (HAMD  $\leq 6$ ) határértékkel definiálták. Ugyanezt a CGI skálán csakis az 1-es értékkel („nem beteg”) határozták meg.

Az eredmények értékelését három eltérő betegpopulációban végezték el. A „randomizált csoport” minden beteget tartalmazott, akit belépéskor valamelyik csoportba véletlenszerűen besoroltak; a „biztonsági populációt” azok alkotják, akik legalább egy gyógyszeradagot (egyetlen kapszulát) bevettek; végül a „teljes elemzési csoport” (*full analysis set*) azokból állt, akik legalább egyszer gyógyszert vettek be, valamint a kezdő vizitét követően legalább egy követő állapotfelmérésük (skálapontszámuk) is rendelkezésre állt. A kapott adatokat standard statisztikai módszerekkel (variancia- és kovariancia-analízis, gyakorisági táblák stb.) elemezték.

## A legfontosabb eredmények

Az öt ország 41 centrumában összesen 593 beteg felelt meg az előzetes kritériumoknak; közülük a szűrővizsgálatok után 515 került véletlenszerűen és közel egyenlő arányban valamelyik csoportba (agomelatin: 252, fluoxetin: 263). A teljes betegcsoport átlagéletkora 42,3 év volt, 77,7%-ban állt nőkből, átlagos HAMD-17 pontszámuk pedig 28,6 volt (ami klinikailag súlyos depresszióknak felel meg). Legtöbbjüknek ez volt a második-harmadik depressziós epizódja, ami átlagosan 3–5 hónapja tartott, az első epizódjukat pedig 4–7 évvel korábban élték át. A két kezelési csoport között egyik változóban sem volt szignifikáns különbség.

A teljes 8 hetes kezelési periódust az agomelatin-csoportban 222 beteg, a fluoxetin-csoportban 214 beteg fejezte be – ami nagyon jó aránynak mondható és egészében kiváló együttműködésre (94% compliance) mutat. Mellékhatás miatt esett ki az agomelatin-csoportból 10, a fluoxetin-csoportból 17 beteg, míg hatástalanság miatt az előzőből 7,

az utóbbiból 13; bár számszerűleg az agomelatin-csoport értékei kedvezőbbek, statisztikailag egyik különbség sem szignifikáns.

Dózisemelésre az agomelatin-t szedő betegek 29%-ában, míg a fluoxetint szedők 23%-ában került sor; statisztikailag ez a különbség sem szignifikáns. A csekély számszerű különbséget akár az is magyarázhatta, hogy a dózisemelés szükségességét agomelatin esetében 2 hét, fluoxetin esetében viszont 4 hét után bírálták el.

### Antidepresszív hatásosság

Az elsődleges hatásmérő változó a HAMD-17 skála összpontszámának változása volt, ami a nyolchetes kezelés folyamán az agomelatin-csoportban átlagosan 17,3 ponttal, míg a fluoxetin-csoportban átlagosan 16,0 ponttal csökkent. A különbség statisztikailag szignifikáns ( $p=0,024$ ) és „robustus”: többféle módon számítva – a kiindulástól az utolsó mért értékig regisztrált változásokból, a nyolcadik kezelési héten észlelt pontszámokból, vagy különféle korrekciós tényezőkkel pontosított adatokból – gyakorlatilag azonos, és egyformán szignifikáns eredményt adott. Az agomelatin-t szedő betegek javulása átlagosan 1,49 ponttal múlta felül a fluoxetin-csoportét. Ennek értelmezéséhez tudni kell, hogy placebóval szemben rendszerint 2-3 HAMD-ponttal nagyobb javulást tekintünk klinikailag relevánsnak, aktív összehasonlító szerrel szemben ennek a felét. Az agomelatin hatáselőnye tehát gyakorlatilag is jelentősnek és meggyőzőnek mutatkozott.

Az agomelatin-t szedő betegek 71,7%-a reagált jól (legalább 50% HAMD-pont-csökkenéssel) a kezelésre, szemben a fluoxetint szedők 63,8%-ával; ez a különbség a statisztikai szignifikancia határát súrolja ( $p=0,06$ ). A remisszióba jutott betegek arányában ennél kisebb volt a különbség (agomelatin: 32%, fluoxetin: 28,4%), ami a szokásosnál szigorúbb kritériumból (HAMD  $\leq 6$ ) is következhetett. A CGI skála mindkét verziójának pontértékváltozásai szintén a statisztikai szignifikancia határán ( $p=0,06$ ) igazolták az agomelatin terápiás fölényét.

A HAMD skála alvási tételeiből képzett alvásindex agomelatin-kezeléssel átlagosan 1,8 pontnyit, miközben fluoxetin-kezeléssel átlagosan 1,4 pontnyit javult; a különbség szignifikáns ( $p=0,018$ ). Ebből azonban nem következik, hogy az agomelatin előnye csakis az alvásjavító hatásra lenne visszavezethető: a három alvási tétel kihagyásával számított HAMD összpontszám különbsége ugyanis változatlanul igazolta az agomelatin szignifikáns előnyét ( $p=0,055$ ). A HAMA skálával mért szorongásnövekedés mértékében

ugyanakkor nem volt lényeges különbség a kétféle kezelés között, ezen a téren az agomelatin és a fluoxetin egyaránt hatásosnak mutatkozott.

### Biztonságosság

A 8 hetes kezelés során legalább egy új tünetet (mellékhatást) tapasztalt az agomelatin szedő betegek 57,2%-a és a fluoxetinnel kezelték 56,3%-a; a vizsgáló orvosok ezek közül 38,4%-ot, illetve 41,1%-ot hoztak összefüggésbe a kezeléssel. Súlyosnak minősülő mellékhatás 4,1%-ban (agomelatin), illetve 5,3%-ban (fluoxetin) fordult elő. Statisztikailag a fenti arányok egyike sem különbözött a kétféle kezelési csoport között, és egyik sem mutatott dózisfüggést.

A kezelés során ellenőrzött testsúly, vérnyomás és pulzusszám egyik csoportban sem változott. A szérumtranszamináz-szintek átlagértékei sem különböztek a két csoport között. Öt esetben fordult elő a kezelés során klinikailag releváns emelkedés, ebből négy – a várakozásnak megfelelően – az agomelatin-csoportban. Tünetek vagy panaszok egyszer sem mutatkoztak, az emelkedett értékek pedig minden esetben normalizálódtak (az egyik betegben még a kezelés folytatása alatt).

### Következtetések

Ennek a vizsgálatnak elsődleges célja az agomelatin és a fluoxetin antidepresszív hatásosságának közvetlen összehasonlítása volt *súlyos* major depressziós betegek körében. Az eredmények – ebben a populációban – az agomelatin egyértelmű és klinikailag releváns előnyét igazolták. Ezt jelezte a HAMD összpontszámán túl a terápiás összbonyomást legjobban tükröző CGI skála, valamint a kezelésre jól reagáló betegek szignifikánsan nagyobb aránya is. Különösen fontos hangsúlyozni, hogy az agomelatin terápiás előnye már a kezelés 2. hetében egyértelmű ( $p=0,035$ ), de nem csak átmeneti: egészen a 8. hét végéig fennmarad. Ebben

a vizsgálatban is igazolódott az agomelatin különösen kedvező hatása az alvásra, miközben az is kiderült, hogy a hatáselőny nem kizárólag ebből áll: az antidepresszív hatásosság az alvási tételek nélkül is felülmúlja a fluoxetinét.

A vizsgálat legfőbb erőssége az, hogy elsődlegesen az agomelatin és a fluoxetin antidepresszív hatásosságának „szemtől szembe” összehasonlítására tervezték – valamint hogy célzottan csakis *súlyos* major depressziós betegeket vizsgáltak igen szigorú (és példás részletességgel prezentált) belépési, kizárási és követési kritériumok szerint. Az így nyert eredmények egyértelmű választ adnak az agomelatin hatásosságát érintő kérdésekre. Ez azért különösen fontos, mert a korszerű antidepresszívumok hatásosságbeli különbségeit közismerten nehéz bizonyítani. Ebben a súlyos depressziós betegpopulációban ismét igazolódott az agomelatin kedvező mellékhatásprofilja, jó tolerálhatósága, és különösen kedvező hatása az alvási paraméterekre.

A vizsgálat korlátait a viszonylag rövid kezelési periódus és a betegcsoportok összetétele jelenti (csakis súlyos major depresszió), ami miatt az eredmények enyhe depressziós állapotokra csak feltételesen általánosíthatók. A dóziszemelés eltérő menetrendje az agomelatin hatáselőnyét nem befolyásolta, ellenkezőleg: a fluoxetin adagjának korábbi emelése inkább ronthatta volna a szer tolerabilitását, így növelhette volna a kezelésből kiesők arányát.

Egyetlen mondatba sűrítve: a nagyon gondosan tervezett vizsgálat igazolja, hogy az agomelatin hatásossága súlyos depressziós betegek esetében nem csupán eléri, hanem szignifikánsan felülmúlja az SSRI „aranystandard”, a fluoxetin antidepresszív hatásosságát.

*Az ismertető az alábbi közlemény alapján készült:*

**Hale A, Corral RM, Mencacci C, Saiz Ruiz J, Albarán Severo C, Gentil V:** Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:305–314.