

Agomelatin vs. SSRI/SNRI: a közvetlen összehasonlító vizsgálatok összesített elemzése

A 2009-ben törzskönyvezett és jelenleg több mint 50 (köztük 29 európai) országban forgalmazott agomelatin még mindig viszonylag új antidepresszívumnak minősül. Hatásosságát rövid és hosszú távon meggyőző klinikai vizsgálatok igazolták, kiváló tolerálhatóságát pedig – főleg az SSRI típusú szerek mellett gyakori fejfájás, agitáció, gasztrointesztinális és szexuális mellékhatások elmaradását – az agomelatin hatásának egyedi, a szerotonin és a noradrenalin visszavételét egyaránt érintetlenül hagyó mechanizmusa magyarázza.

Bármely antidepresszívum más szerekhez viszonyított terápiás értékét legmegbízhatóbban kettős vak, randomizált, közvetlen összehasonlítások mutathatják meg. Ilyen vizsgálatok módszeres és kritikus áttekintésével igazolták 2007-ben, hogy az akkor leggyakrabban használt antidepresszív szerek közül mindössze három: az escitalopram, a venlafaxin és a clomipramin hatásossága múlta felül a többiekét (az utóbbi is csak bizonyos megszorításokkal). Akkor az agomelatin még nem volt forgalomban; röviddel utána már három randomizált, kettős vak közvetlen összehasonlítás jelezte, hogy az agomelatin hatásosabb lehet a sertralinnál és a fluoxetinnél, valamint (a CGI-I skálával mérve) akár a venlafaxinnál is.

A metaanalízisek különböző vizsgálatokból származó adatok összesítésével alkalmasak nagyobb populációk statisztikailag erősebb elemzésére (legalábbis ha a választott vizsgálatok viszonylag homogének, módszertanilag összehasonlíthatók, és tudományosan azonos színvonalúak – ami a gyakorlatban nem mindig teljesül). Ilyen metaanalízissel igazolták például, hogy az escitalopram hatásosabb lehet több SSRI/SNRI szernél, illetve hogy a venlafaxin hatása felülmúlhatja az SSRI szerekét. Közvetett statisztikai módszerekkel – nagyobb metodikai kockázat mellett – akár olyan szerek relatív hatásossága is becsülhető, amelyekkel páronkénti összehasonlító vizsgálatok nem történtek: ennek ismert példája a nevezetes Cipriani-féle rangsor 2009-ből.

Az alábbi metaanalízis az agomelatin relatív klinikai hatásosságát értékeli több ismert és széles körben használt SSRI/SNRI antidepresszívummal szemben.

Az elemzés forrásául hat közvetlen összehasonlító vizsgálat eredeti adatai szolgáltak, ami megbízhatóbb és hitelesebb eljárás, mint csupán kész statisztikákkal (átlagokkal és szórásokkal) számolni.

A források

A meta-elemzésbe olyan véletlen besorolásos, kettős vak vizsgálatok adatait vonták be, amelyekben (1) az agomelatint közvetlenül egy másik antidepresszívummal hasonlították össze (2) az előírással adagolásban, és (3) a hatásosságot a HAMD-17 skálával mérték. Kizárták a placeboval kontrollált vizsgálatokat, mert azok több jellemzője ismert módon eltér az összehasonlító vizsgálatokétól. Hat ilyen (nemzetközi és multicentrikus) vizsgálatot találtak, valamennyit depressziós járóbetegekben végeztek és azokban az agomelatint

venlafaxinnal, sertralinnal, fluoxetinnel, paroxetinnel, illetve két vizsgálatban escitalopprammal

hasonlították össze (ezek közül az újabbat a megelőző referátum ismerteti – BMC).

A hat forrásvizsgálat közül ötöt már publikáltak, a teljes terjedelmében még nem közölt hatodikban az agomelatin alvásmínőségre gyakorolt hatásosságát a paroxetinnel hasonlították össze 60 éven felüli major depressziós betegek körében. Két további szóba jöhető vizsgálatot azért kellett kizárni, mert azokban nem a HAMD-17 skála volt a primer hatásmérő eszköz – két másikat pedig azért, mert azokban az antidepresszív hatásosság helyett más (egyikben a szexuális diszfunkció, másikban a diszkontinuációs tünetcsoport) volt a vizsgálat elsődleges célpontja.

A kiválasztott hat vizsgálat eredeti (betegenkénti és vizenkénti) adatait összegezték. Az így kapott teljes populációt felnőtt, DSM-IV-TR kritériumokkal definiált major depressziós betegek alkották, induló HAMD-17 értékük $\geq 20/22$ volt (egy vizsgálatban ≥ 25), és mindenütt flexibilis adagolással napi 25–50 mg agomelatint, illetve elfogadott terápiás dózisokban adagolt összehasonlító szereket kaptak. Az egyes vizsgálatok időtartama 6 és 12 hét között változott. A hatásosságot a HAMD-17 és a (szintén minden forrásvizsgálatban alkal-

mazott) CGI skálák összpontszámának változásával, valamint a vizsgálatoktól függően 6, 8, vagy 12 hét után (illetve a végpontban = LOCF) számított terápiás válaszaránnyal mérték.

A hatásosság statisztikai elemzését először az összesített betegpopuláció egészében (FAS = „full analysis set”) végezték: ebben minden beteg szerepelt, aki legalább egy gyógyszeradagot bevett és legalább egy követő vizsgálata volt. Ezt követően a számításokat az induláskor súlyos (HAMD-17 ≥ 25) betegek alcsoportjában külön is megismélték. A terápiás csoportok közötti hatáskülönbséget a metaanalízisekben megszokott módon (vizsgálatonkénti kovariancia-analízissel) elemezték, ahol figyelembe vették a centrumok és a kiinduló értékek különbségeit, ezt követően pedig ellenőrizték az egyes vizsgálatok közötti eltéréseket (heterogenitást). Az előzőekhez hasonlóan mind a hat forrásvizsgálatból összegezték a biztonságosságra vonatkozó eredeti adatokat, amelyekből ugyanúgy integrált biztonságossági elemzést végeztek. Ez utóbbiban minden olyan beteg adatai szerepeltek, aki bármelyik vizsgálati gyógyszerből legalább egyetlen adagot kapott („biztonsági populáció”).

Eredmények

A metaanalízis teljes populációja 2034 betegből állt, közülük 1019 beteg kapott agomelatin és 1015 beteget kezeltek valamelyik referenciaszerrel. A csoport 73%-a volt nő, átlagéletkoruk 48 év, jelenlegi depressziós epizódjuk (az átlagos 2,9 korábbi epizód után) tipikusan 4,3 hónapja tartott, induló HAMD-17 pontszámuk pedig meglehetősen magas (átlag: 26,9) volt; mindez jól jellemzi a klinikai gyakorlatban látott depressziós betegeket.

A hatásossági (FAS) populációt 1997 beteg alkotta (akik közül 1001 kapott agomelatin és 996 valamelyik SSRI/SNRI szert). Ezen belül a súlyosan depressziós (induló HAMD ≥ 25) alcsoport 1556 betegből állt, és őket szintén közel 1:1 arányban kezelték agomelatinnal vagy referenciaszerrel.

A kezeléseken végén az összesített agomelatin-csoport átlagos HAMD-17 pontszáma 10,6, míg a referenciacsoporté 11,4 volt; a kezelés hatását tükröző átlagos javulás az agomelatin-csoportban 0,86 ponttal múlta felül a referenciacsoportok átlagát, ami statisztikailag szignifikáns ($p=0,013$) különbség.

A terápiás válaszok arányának megoszlása szintén az agomelatin szignifikáns előnyét igazolta:

az agomelatin szedő betegek 71%-a, míg az SSRI/SNRI csoportokban a betegek 66%-a reagált jól ($p=0,012$). A CGI

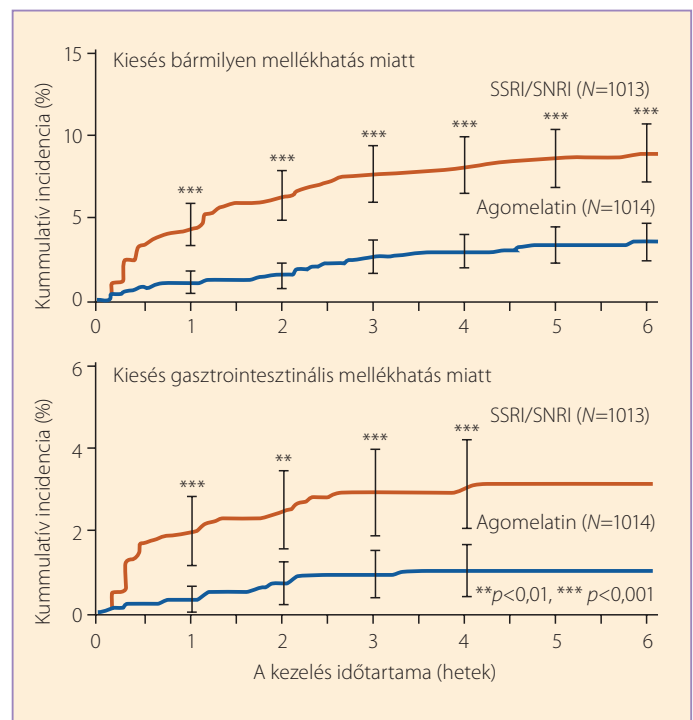
pontértékek alapján számított terápiás válaszarányok ehhez hasonló eredményt adtak (81% versus 76%, $p=0,032$).

Talán még fontosabb, hogy az induláskor súlyosan depressziós betegek alcsoportjában csaknem számszerűen ugyanezeket a terápiás válaszarányokat kapták

(HAMD-17: 72% vs. 67%, $p=0,019$; CGI: 81% vs. 77%, $p=0,041$).

Az agomelatinnal kezelt betegek valamivel kevesebb mellékhatást jeleztek, mint az SSRI/SNRI szereket szedők (62,9% vs. 65,1%), de a különbség nem volt szignifikáns. Ezzel szemben az SSRI/SNRI csoportokból a kezelés során szignifikánsan több beteg esett ki mellékhatások miatt, mint az agomelatin szedők közül (10,7% vs. 6,9%, $p<0,001$).

A mellékhatások miatti kiesések kumulált aránya agomelatin mellett már egyheti kezelés után szignifikánsan kisebb volt, mint az SSRI/SNRI csoportokban ($p<0,001$), és a szignifikáns különbség a vizsgálatok első 6 hetében mindvégig fennmaradt; külön elemeztük a gasztrointesztinális mellékhatások alakulását, abban csaknem pontosan ugyanezt a képet kapták (ábra).



Ábra. A mellékhatások miatti kiesések kumulált incidenciája agomelatinnal, illetve SSRI/SNRI szerekkel végzett kezeléseik első 6 hetében

Megbeszélés

A hat véletlen besorolásos, kettős vak, közvetlen összehasonlító vizsgálat adatainak metaelemzése azt mutatja, hogy az agomelatin antidepresszív hatásossága szignifikánsan felülmúlja számos, ma gyakran és széles körben alkalmazott SSRI/SNRI szerét.

Ez a következtetés egyaránt érvényes a kezdettől végpontig (LOCF) számított HAMD-17 pontszámokból, és a terápiás válaszarányokból számított hatáskülönbségekre.

Az eredmény jelentőségét tovább fokozza, hogy a referenciaszerek között több olyan szerepelt (mint a venlafaxin vagy az escitalopram), amelyek korábban végzett metaanalízisekben élenjárónak, a velük összehasonlított többi SSRI/SNRI szernél szignifikánsan hatásosabbnak bizonyultak.

A referenciaszereket a hat forrásvizsgálat mindegyike az alkalmazási előírásoknak megfelelő terápiás dózisban adagolta, és a (kettős vak kritériumok alapján) szükség szerint egyszer megemelt dózis onnan fogva a kezelés végéig változatlan maradt.

Az ilyen elemzésekben mindig felmerülő kérdés a hatáselőny klinikai relevanciája. Az agomelatin rövid távú klinikai vizsgálataiban az átlagos hatáskülönbség placebóval szemben 1,5 HAMD-17 pont volt, ami érdemben nem különbözik a jelenleg törzskönyvezett antidepresszívumok hasonló vizsgálataira jellemző (1,8 pontos) átlagértéktől.

A jelen metaanalízisből adódó 0,86 HAMD-17 pontszámkülönbség tehát a referenciaszerekhez képest közel 40%-os hatáselőnynek felel meg. A terápiás válaszarányok az agomelatin kb. 5%-os hatástöbbletét mutatják a vele összehasonlított SSRI/SNRI szerekhez képest.

A korábbi hasonló metaanalízisekben az escitalopram szignifikáns előnye a vele összehasonlított szerekkel szemben 4,2%, a venlafaxin SSRI szerekkel szemben (a remissziós aránnyal mérve) 5,9% volt, azaz lényegében ugyanakkora. Itt is érdemes hangsúlyozni, hogy az agomelatinnal végzett vizsgálatokban három referenciaszer (a venlafaxin, a sertralin és az escitalopram) már eleve kiemelkedőnek, más szereknél hatásosabbnak minősült. A kisebb esetszámok és az ebből eredően gyengébb statisztikák ellenére az agomelatin hatásossága (habár csak a terápiás válaszaránnyal mérve) a súlyosan depressziós csoportban is szignifikánsan felülmúlta a referenciaszereket.

Korábbi vizsgálatok már igazolták, hogy az agomelatin súlyosabb depressziókban is meggyőzően hatásos – ez az elemzés azt mutatta meg, hogy a súlyos betegekben köztudottan élenjáró szerek (mint az escitalopram vagy a venlafaxin) hatásosságát is felülmúlhatja.

A metaanalízis ismételten igazolta az agomelatin jó tolerálhatóságát, az SSRI/SNRI szerekénél kedvezőbb mellékhatásprofilját. Csaknem minden mellékhatás (a szédülést kivéve) gyakrabban fordult elő a referenciaszereket szedő csoportokban, amelyekből – rögtön az első kezelési héttől kezdve – szignifikánsan több beteg esett ki mellékhatások, és önmagában is szignifikánsan több gastrointesztinális mellékhatások miatt. A várakozásnak megfelelően transzamináz-emelkedés gyakrabban fordult elő az agomelatin-csoportban, de mind a három eset tünetmentes maradt és a követés során reverzibilisnek bizonyult.

Mint minden metaanalízisnek, úgy ennek is megvannak a korlátai. Az adatok forrásául szolgáló vizsgálatokban például a kezelések időtartama 6 és 12 hét között változott, ami az értékelésben okozhatott némi bizonytalanságot (ugyanakkor a relatív hatásosság időbeli alakulásáról még több információt is adhat). Némelyik vizsgálat az antidepresszív hatásosság mellett elsődleges célként valami másra (pl. alvási vagy kronobiológiai jellemzők vizsgálatára) irányult, de a hatásosság fő mércéje ezekben is a HAMD-17 skála volt. Azt a vizsgálatot, amely ahelyett a MADRS skálát használta – és egyébként az agomelatin előnyét igazolta venlafaxinnal szemben – az elemzésből kizárták.

Következésképpen kihagyták azokat a placebóval kontrollált vizsgálatokat is, amelyekben szerepelt ugyan referenciaszer, de az agomelatin hatásosságát elsődlegesen nem azzal hasonlították össze. Erre az is okot szolgáltatott, hogy a placebokontrollos vizsgálatokban ismert módon eltérőek a válaszarányok és a kiesési ráták, ami az elemzés egészét torzíthatta volna.

Összefoglalva: a metaelemzés azt igazolja, hogy az agomelatin hatásossága és tolerálhatósága egyaránt felülmúlhatja a jelenleg ismert leghatásosabb SSRI/SNRI szerekét. Ebből következik, hogy az agomelatin joggal tekinthetnénk a major depresszió első vonalbeli gyógyszerének.

Az ismertető az alábbi közlemény alapján készült:

Kasper S, Corruble E, Hale A, Lemoine P, Montgomery SA, Quera-Salva MA: Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *Int Clin Psychopharm* 2013;28:12–19.