

Agomelatine bij depressieve stoornissen

INLEIDING

Agomelatine is een antidepressivum dat in 2009 is geregistreerd in de Europese Unie voor gebruik bij depressieve stoornissen. Het is onder andere een melatonine-agonist, waarmee het werkingsmechanisme anders is dan dat van de SSRI's en de TCA's. Het bijwerkingenprofiel is mogelijk in een aantal opzichten – onder meer op het gebied van slaap- en seksuele problemen – gunstiger dan voornoemde middelen, hetgeen een reden kan zijn het voor te schrijven. Gebaseerd op de onderzoeken om agomelatine in Europa te registreren en de bij de fabrikant gemelde bijwerkingen concludeerde het *Geneesmiddelenbulletin* echter dat agomelatine geen voordeel heeft ten opzichte van andere antidepressiva.¹ Een recent verschenen meta-analyse naar de effectiviteit van agomelatine bij depressie is aanleiding om dat opnieuw tegen het licht te houden.²

ONDERZOEK

Design Meta-analyse naar het effect van agomelatine bij depressieve stoornissen. Daarbij werden data geëxtraheerd van zowel gepubliceerde als ongepubliceerde onderzoeken. De eisen voor inclusie in de meta-analyse waren: a) bepaling van het effect van acute behandeling (6-12 weken) met agomelatine op depressieve stoornissen; b) gerandomiseerd, dubbelblind uitgevoerd (vergeleken met placebo en/of andere antidepressiva); c) voorschrijven van de aanbevolen doses van 25 mg of 50 mg per dag. Onderzoeken met een hoog risico op bias (bijvoorbeeld gebrekkige blinding) werden geëxcludeerd. Twaalf onderzoeken vergeleken agomelatine met placebo (n = 3951) en dertien met een ander antidepressivum (n = 4559). Agomelatine werd vergeleken met: escitalopram (n = 2 onderzoeken), fluoxetine (n = 4), sertraline (n = 1), paroxetine (n = 4), en venlafaxine (n = 2); alle antidepressiva werden voorgeschreven in voor depressie reguliere doseringen. Verandering van gemiddelde scores voor de ernst van depressie (zoals de HAM-D of de MADRS), werd meestal gebruikt als hoofduitkomstmaat.

Resultaten Agomelatine was significant effectiever dan placebo als naar de daling van de gemiddelde depressiescore werd gekeken. De standardized mean difference (SMD) was 0,24 (95%-BI 0,12 tot 0,35). Tussen agomelatine en andere antidepressiva was geen significant verschil (SMD 0,00; 95%-BI -0,09 tot 0,10). De hoofdconclusie van de meta-analyse is dat agomelatine de depressiescores ongeveer even effectief laat dalen als andere antidepressiva. Voor de niet-gepubliceerde trials werd een SMD van 0,21 gevonden; voor gepubliceerde onderzoeken was dat 0,26. Taylor en collega's noemen als mogelijke voordelen van agomelatine het kleine risico op seksuele bijwer-

kingen, de vaak verbeterde slaap en vergeleken met SSRI's de relatief weinig voorkomende gewichtsproblemen.² Ook is er in de agomelatinegroep minder uitval dan in de patiëntengroep die een ander antidepressivum kreeg (relatief risico van 0,61 in het voordeel van agomelatine; 95%-BI 0,48 tot 0,78).

Conclusie van de auteurs De hiervoor besproken bevindingen komen overeen met die in een eerder overzichtsartikel,³ maar het belang van de meta-analyse van Taylor en collega's is dat zij ook keken naar ongepubliceerde onderzoeken.² Positieve resultaten zijn vaker gepubliceerd dan minder gunstige resultaten, maar ook na correctie voor de heterogeniteit in effectgroottes blijft de conclusie overeind dat agomelatine ongeveer even effectief is als andere antidepressiva. Hoe dan ook, het voordeel van agomelatine betreft waarschijnlijk niet een grotere effectiviteit, maar een ander, mogelijk gunstiger bijwerkingenprofiel. Hoewel bijwerkingen niet de aanvankelijke inzet van de meta-analyse waren, hebben Taylor en collega's hier wel naar gekeken. Zij komen, onder meer op basis van lagere uitval in agomelatine-armen van trials, tot de conclusie dat agomelatine globaal gezien beter verdragen wordt dan andere antidepressiva.

INTERPRETATIE

De meta-analyse van Taylor en collega's geeft meer duidelijkheid dan voorheen over de effectiviteit van agomelatine bij depressieve stoornissen. Ook zijn er enige aanwijzingen voor een gunstiger bijwerkingenprofiel. Toch hoeft de NHG-Standaard Depressie⁴ volgens ons nog niet te worden aangepast. Er is namelijk een klein, maar potentieel ernstig, risico op leverbeschadiging. Bij voorschrijven van agomelatine moet daarom altijd de leverfunctie gecontroleerd worden. Bij leverinsufficiëntie kan het niet worden voorgeschreven. Om deze reden lijkt het middel af te vallen als middel van eerste keus. Ook is de effectiviteit van agomelatine bij angststoornissen nog niet voldoende vastgesteld. Dit is relevant omdat angststoornissen frequent voorkomen bij patiënten met een depressie. Aangezien de werkzaamheid van agomelatine nu beter onderbouwd is, verdient het middel mogelijk wel een plaats als tweede keuze bij patiënten die veel last hebben van de bijwerkingen van SSRI's/SNRI's en bij wie medicatie geïndiceerd is. Vervolgonderzoek moet zich richten op het bijwerkingenprofiel en op de effectiviteit bij angststoornissen. ■

LITERATUUR

- 1 Bijl D. Agomelatine. *Geneesmiddelenbulletin* 2010;4:42-3.
- 2 Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;348:g1888.
- 3 Singh SP, Singh V, Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:417-28.
- 4 NHG-Standaard Depressie (tweede herziening). www.nhg.org.