

# Agomelatiinraviga seotud riskivähendamise meetmed praktikas

Katrin Kurvits<sup>1</sup>, Maia Uusküla<sup>1</sup>, Ott Laius<sup>1,2</sup>

Agomelatiin on melatonergiline antidepressant, mis on näidustatud depressiooni raviks täiskasvanutel. Efektiivsus ja ohutus lastel ning üle 75aastastel patsientidel ei ole tõestatud, seetõttu ei soovitata neil agomelatiini kasutada. Agomelatiin sai Euroopas müügiloa 2009. aastal, Eestis on agomelatiin kasutusel alates 2010. aasta aprillist.

Turule tuleku järel on agomelatiini kasutamise seoses teatatud hepatotsellulaarsest kahjustusest tingitud maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest rohkem kui 10 korda üle normi, hepatiidist ja maksa puudulikkusest, mis mõnel juhul lõppenud fataalselt või on vajalik olnud maksasiirdamine. Enamik nendest juhtudest ilmnes esimeste kuude jooksul pärast ravi alustamist. Ravi katkestamisel transaminaaside väärtused tavaliselt normaliseerusid. Maksakahjustuse vältimiseks peab kõigil patsientidel regulaarselt määrama maksaensüümide aktiivsust – ravi alustamisel ning ravi ajal 3, 6, 12 ja 24 nädala möödudes. Sama intervalliga tuleb maksaensüümide aktiivsust hinnata annust suurendades. Lisaks tuleb maksaensüümide aktiivsust määrata alati, kui ravi ajal tekib maksakahjustuse kahtlus.

2012. aastal saatis müügiloa hoidja arstidele agomelatiinraviga seotud raskete kõrvaltoimete kohta ohutuslase teabekirja, kus rõhutati maksaensüümide aktiivsuse

jälgimise olulisust. 2013. aastal saadeti korduv teabekiri. 2014. aasta septembris otsustas Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee, et agomelatiini kasu-riski suhe on positiivne vaid juhul, kui riskide vähendamiseks rakendatakse täiendavaid meetmeid (väljakirjutamise juhend arstile, sh maksafunktsiooni jälgimise skeem, ja teabevoldik patsiendile).

Uurimuse eesmärk oli vaadata, kas arstid jälgivad agomelatiini määramisel maksaensüümide aktiivsust ravimi omaduste kokkuvõtte ning riskivähendamise meetmetes ettenähtu alusel.

## MEETODID

Eesti Haigekassa retseptikeskusest tehti päring perioodil 01.01.2012–31.05.2016 agomelatiinravi alustanutele välja kirjutatud retseptide kohta. Ravi alustanuteks arvati patsiendid, kellele ei olnud varasema aasta jooksul agomelatiini välja kirjutatud. Analüüsis arvestati ainult välja ostetud retsepte. Ravi-kindlustuseta patsiente uuringusse ei kaasatud, et välistada juhud, kui arst soovis analüüsi teha, kuid patsient ei olnud nõus selle eest tasuma.

Et siduda agomelatiini kasutamise andmed patsientidele tehtud transaminaaside aktiivsuse määramistega, tehti haigekassa ravikindlustuse andmekogust päring agomelatiinravi alustanud patsientidel

analüüsi „Ensüümid: ALP, ASAT, ALAT, LDH, CK, GGT, CK-Mba, alfa-amülaas“ (haigekassa tervishoiuteenuste loetelus koodiga 66106) tegemiste kohta.

Seejärel vaadati, kas agomelatiinravi alustamisel ja ravi ajal tehti analüüse. Esiteks võrreldi ravimi esmakordset väljaostmist ning hinnati, kas 15 päeva enne tehti vajalik analüüs. Teiseks vaadati, kas analüüse tehti ravi ajal, et näha, kas ravimi korduval määramisel korraldi analüüse. Kolmandaks vaadati patsiente, kes said ravi vähemalt 6 kuud, ning hinnati, kui paljudele neist tehti vähemalt viis analüüsi (ravi alustamisel ning ravi ajal ligikaudu 3, 6, 12 ja 24 nädala möödudes).

## TULEMUSED

Uuringuperioodil kirjutati agomelatiini välja 6394 uuele kasutajale, ravi alustas 5630 isikut (88%). Kokku kirjutati 21 165 agomelatiinretsepti, millest välja osteti 82%. 2012. aastal alustas agomelatiinravi 226 uut kasutajat, seejärel kasvas agomelatiini kasutajate hulk märkimisväärselt – 2015. aastal oli uusi kasutajaid 2552 (vt tabel 1).

Agomelatiini kasutajaid olid vanuses 4–96 aastat, keskmine vanus 49 (SD = 16) aastat. Alla 18aastaseid patsiente oli 35 (0,6%) ja üle 75aastaseid 363 (6,4%). Suurem osa (70%) agomelatiini kasutajatest olid naised. Peamiselt kirjutasiid agomela-

<sup>1</sup> Ravimiamet,  
<sup>2</sup> TU kliinilise meditsiini instituudi  
traumatoloogia ja ortopeedia kliinik

Kirjavahetajaautor:  
Katrin Kurvits  
katrin.kurvits@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:  
agomelatiin, riskivähendamise meetmed

Tabel 1. Agomelatiinravi alustanute arv aastatel 2012–2016\*

	2012	2013	2014	2015	2016*
Ravi alustanute arv	226	178	1581	2552	1093

\* Andmed on ajavahemiku 01.01.–31.05.2016 kohta.

tiini välja psühhiaatrid ja perearstid, vastavalt 55% ja 39% retseptidest. Kõige sagedamini määrati agomelatiini depressiivse episoodi (31%), täpsustamata ärevushäire (21%) ja korduva depressiivse häire (17%) diagnoosiga. Keskmiselt kirjutati ühe patsiendi kohta 3,1 retsepti, ühe retseptiga osteti keskmiselt 1,3 pakendit ravimit (25 mg agomelatiini, N28), ravikestuse mediaan oli 2 kuud.

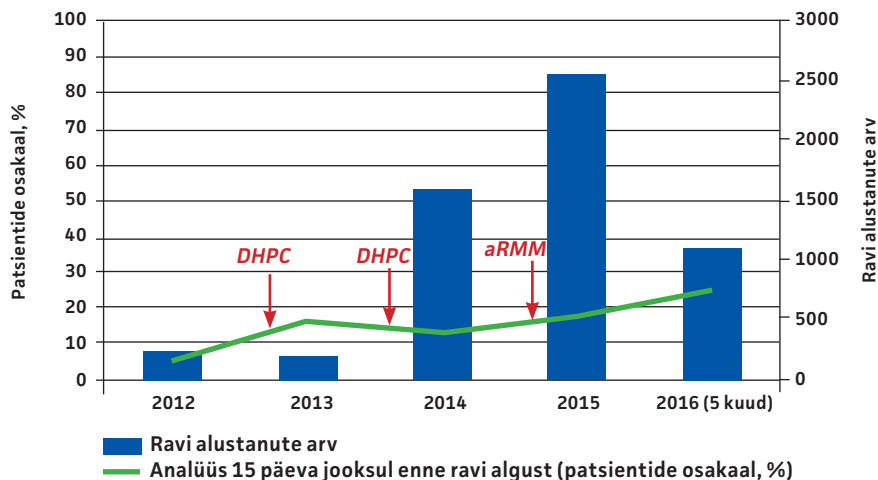
Uuringuperioodil tehti agomelatiinravi saanud patsientidel koodiga 66106 analüüse 19 026 korral, keskmiselt 3,8 analüüsi patsiendi kohta. Enamik nendest ei langenud agomelatiinraviga samale ajale.

17%-l (984) patsientidest tehti analüüs 15 päeva jooksul enne ravi alustamist, alla 18aastaste patsientide rühmas 23%-l ning üle 75aastaste rühmas 12%-l. 20%-l perearsti ning 14%-l psühhiaatri patsientidest tehti analüüs 15 päeva jooksul enne ravi alustamist. Kuigi aastatega on patsientide hulk, kellele ravi alustamisel analüüs tehti, mõnevõrra suurenenud, on see siiski väga väike (vt joonis 1).

Ravi alustamisel või kogu raviperioodi jooksul tehti 44%-l (2452) patsientidest vähemalt üks analüüs. Aastate jooksul ei ole see osakaal oluliselt muutunud (vt joonis 2).

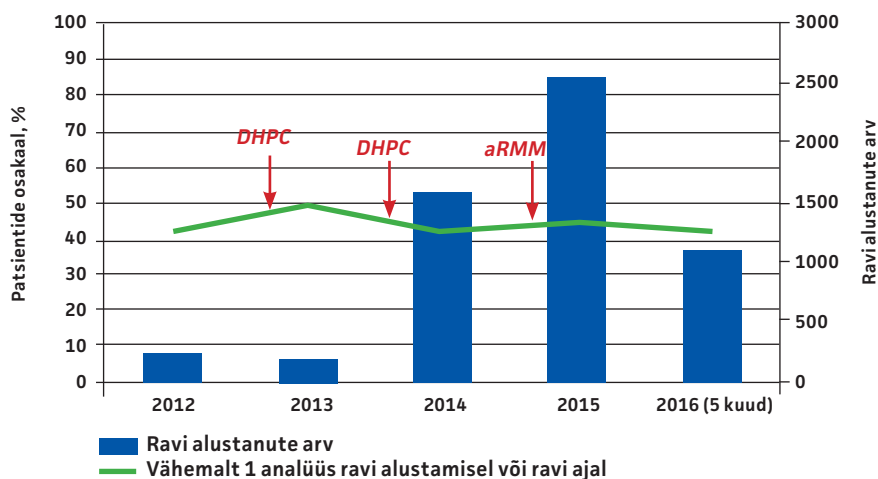
Maksaanalüüside skeemi täieliku järgimise hindamiseks vaatasime neid patsiente, kes said agomelatiini vähemalt 6 kuud, mis on ka ravikuuri soovituslik minimaalne pikkus. Selliseid patsiente oli meie uuringus 1029 (18% kõikidest patsientidest). 70%-le (720) nendest tehti vähemalt üks analüüs ravi alustamisel või kogu raviperioodi jooksul. Vähemalt viis analüüsi – ravi alustamisel ning ravi ajal ligikaudu 3, 6, 12 ja 24 nädala möödudes – ehk täpselt ettenähtud skeemi järgi tehti vaid 4%-le neist patsientidest.

Kuna analüüs ei ole transaminaaside suhtes spetsiifiline, on võimalik mõne teise ensüümi määramise juhuslik langemine samale ajale, mistõttu võib tulemus olla tegelikult olukorrast positiivsem.



DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) – ohutusosalane teabekiri; aRMM (additional Risk Minimisation Measures) – täiendavad riskivähendamise meetmed.

**Joonis 1.** Patsientide osakaal, kellele tehti ravi alustamisel analüüs (ensüümid: ALP, ASAT, ALAT, LDH, CK, GGT, CK-Mba, alfaamülaas).



DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) – ohutusosalane teabekiri; aRMM (additional Risk Minimisation Measures) – täiendavad riskivähendamise meetmed.

**Joonis 2.** Patsientide osakaal, kellele tehti vähemalt üks analüüs (ensüümid: ALP, ASAT, ALAT, LDH, CK, GGT, CK-Mba, alfaamülaas) ravi alustamisel või kogu raviperioodi jooksul.

## KOKKUVÕTE

Uurimuse tulemused näitavad, et enamikul agomelatiini saavatel patsientidel ei ole maksaensüümide aktiivsust ettenähtud riskivähendamise meetmete alusel jälgitud. Nende meetmete eesmärk on aga ära hoida ravimi kasutamisega seotud ohutusprobleeme või vähendada nende raskusastet. Lisaks suurendab maksakahjustuse riski ning nõuab väga hoolikat patsiendi jälgimist,

kui ravimit kasutatakse vanuserühmadel, kellel ei ole toime ja ohutus tõestatud. Ravisoovitustega kooskõlas ei ole ka keskmiselt liiga lühike ravikestus. Samas ei olnud uuringu andmete alusel võimalik hinnata, kas soovitatust lühem ravikuur oli tingitud toime puudumisest, kõrvaltoimetest või teistest põhjustest.

Ravimi ohutu ja efektiivne kasutamine on tagatud vaid juhul,

kui ravimi määramisel järgitakse müügiloa tingimusi. Riskivähendamise meetmete ja nende järgimise vajalikkuse kohta loe käesoleva ajakirjanumbri artiklist „Ravimitega seotud riskide vähendamise meetmed“.

## SUMMARY

### Adherence to Risk Minimisation Measures in prescribing agomelatine

Katrin Kurvits<sup>1</sup>, Maia Uusküla<sup>1</sup>, Ott Laius<sup>1,2</sup>

Cases of liver injury have been reported in patients treated with agomelatine. Liver function (ALAT, ASAT) should be tested before launching treatment and further

<sup>1</sup> Estonian Agency of Medicines, Tartu, Estonia,

<sup>2</sup> Department of Traumatology and Orthopaedics, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:  
Katrin Kurvits  
katrin.kurvits@ravimiamet.ee

Keywords:  
agomelatine, risk minimisation measures

in the 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> week of treatment. Prescribers were reminded to perform liver function tests in all patients who had received agomelatine on several occasions, via directing them to healthcare professional communication (DHPC) and additional risk minimisation materials.

We inquired all agomelatine prescriptions of new users in the period 01.01.2012–31.05.2016 and all liver function tests of these patients from the databases of the Estonian Health Insurance Fund. Those for whom agomelatine had not been prescribed in the previous year were defined as new users. Since there were no available data specifically for AST, ALT testing, we used the data of the test „Enzymes: ALP, AST, ALT, LDH, CPK, GGT, CPK-Mba, Alpha-amylase“.

During the study period 5,630 new users started treatment with agomelatine (17,377 prescriptions). Agomelatine was mainly prescribed by psychiatrists (55%) and by general practitioners (39%). Most commonly agomelatine was prescribed for depressive disorder episodes (31%)

and anxiety disorders (21%). The patients' age ranged from 4 to 96 years, with a mean age of 49 years (SD=16). The median duration of the treatment was 2 months.

In 17% of the patients the test was performed 15 days before starting the treatment, 23% in children and adolescents and 12% in the elderly. 20% of general practitioners' patients and 14% of psychiatrists' patients the test was performed 15 days prior the treatment. In 44% of the patients at least one test was performed before the initiation of or during the whole treatment course. The situation did not change markedly over the years. Altogether 1 029 (18% of all patients) patients received agomelatine for at least 6 months, among whom only 4% were tested strictly according to the liver monitoring scheme. However, as the test is not specific for AST and ALT, the result may be slightly more positive than the actual case.

Adherence to the liver monitoring scheme is poor. Further communication about the current situation and the importance of risk minimisation measures is essential.

## LÜHIDALT

### Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (NSAID) kasutamine suurendab südamepuudulikkuse kujunemise riski

Hollandi, Itaalia, Saksamaa ja Ühendkuningriigi uurijad püüdsid oma maade tervishoiuregistrite põhjal välja selgitada NSAIDide kasutamise seost sellise südamepuudulikkuse kujunemisega, mille puhul on vaja patsient hospitaliseerida. Aastatel 2000–2010 kasutas neis maades kokku 8 426 403 isikut NSAIDE, neist 96 163 vajas hospitaliseerimist südamepuudulikkuse tõttu.

Ilmnes, et ravi ajal NSAIDidega (ravi keskmiselt 14 päeva vältel)

suurenes risk sellise südamepuudulikkuse kujunemiseks, mille puhul on vaja isik hospitaliseerida, 19% võrra, võrreldes isikutega, kes sellist ravi ei saanud. Südamepuudulikkuse risk suurenes (riskisuhe 1,17–1,22) peaaegu kõigi enam kasutatavate NSAIDidega (diklofenak, ibuprofeen, indometatsiin, naprokseem, püroksikaam, etorikoksiib, rofekoksiib) ravitutel. Kirjeldatud risk kahekordistus neil, kes kasutasid loetletud ravimeid suurtes doosides: 2 või enam tavalist päevaannust. Indometatsiini ja etorikoksiibi kasutamisel ilmnis teiste NSAIDidega võrreldes suurem südamepuudulikkuse risk ka kasutamisel tavalistes annustes. Ainsana ei registreeritud suuremat südamepuudulikkuse riski COX-2 inhibiitori tselekoksiibiga ravitutel.

NSAIDid inhibeerivad prostaglandiinide COX-1, COX-2 sünteesi ja sellega suureneb perifeerne veresoonte resistentsus, väheneb neerude perfusioon ning naatriumi eritumine. Need muutused soodustavad südamepuudulikkuse kujunemist, eriti patsientidel, kel on kroonilised kardiovaskulaarsed häired.

### REFEREERITUD

Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;353:i4857.