Folyóiratreferátumok

Napi egyszeri orális ategopant a migrén hosszútávú preventív kezelésére
Once-daily Oral Atogepant for the Long-term Preventive Treatment of Migraine Findings From a Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial; Messoud Ashina MD, PhD, DMSc, FEAN; Stewart J. Tepper MD; Uwe Reuter MD, PhD; Andrew M. Blumenfeld MD; Susan Hutchinson MD; Jing Xia PhD; Rosa Miceli RN, BSN, CCRC; Lawrence Severt MD, PhD; Michelle Finnegan MPH; Joel M. Trugman MD; Headache. 2023;63(1):79-88.

A migrén világszerte elterjedt betegség, és a fogyatékossággal töltött évek második legnagyobb hozzájárulója. Az interiktális tünetek, mint például a szorongás és a tevékenységek elkerülése gyakoriak a migrénes embereknél, és tovább veszélyeztetik életminőségüket. A migrénes betegek gyakran tapasztalják a migrénes rohamok nagy változékonyságát és gyakoriságát, és az ellenőrizetlen migrén az életminőség csökkenésével jár. Ennek ellenére a migrénes emberek kevesebb mint 30% -a szed jelenleg is migrénmegelőző gyógyszert. Ilyen típusú gyógyszerek ajánlottak azoknál az embereknél, akiknek migrénes rohamai jelentősen zavarják napi rutinjukat; 4 vagy több fejfájásos nap havonta (2 nap, ha az életminőség romlásával jár); az akut kezelések ellenjavallata, sikertelensége vagy túlzott használata; akut kezelés során fellépő nemkívánatos események; vagy a beteg preferenciája. Sok szájon át szedhető megelőző szer nem rendelkezik az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) által a migrén kezelésére jóváhagyott engedéllyel.

A kalcitonin génhez kapcsolódó peptid (CGRP) intravénás infúziója migrénes rohamokat okoz, és a CGRP útvonalat célzó gyógyszerek hatékonysága a migrén akut és megelőző kezelésére jól dokumentált. Az FDA jelenleg négy CGRP útvonalat befolyásoló szert engedélyezett a migrén megelőzésére, melyek közül három szubkután injekció és egy intravénás infúzió.

Az atogepant, egy kis molekulájú CGRP receptor antagonista, amelyet az FDA jóváhagyott az epizódikus migrén megelőző kezelésére, az első orális gyógyszer, amelyet kifejezetten a migrén megelőzésére fejlesztettek ki. Egy 2b/3 fázisú és 3. fázisú (ADVANCE) klinikai vizsgálatban, amelyek mindegyike 12 hétig tartott, az atogepant szignifikánsan csökkentette az átlagos havi migrénes napokat (MMD), és növelte azoknak a résztvevőknek az arányát, akik az MMD-k 50%-os vagy nagyobb csökkenését tapasztalták a placebóhoz képest. A migrénmegelőző gyógyszerek hosszabb ideig tartó vizsgálata döntő fontosságú, mivel a migrén krónikus betegség, és a legtöbb embernek hosszútávú megelőző kezelésre van szüksége. A vizsgálat célja az orális napi egyszeri 60 mg atogepant hosszú távú biztonságosságának, tolerálhatóságának és hatékonyságának értékelése volt migrénes felnőtteknél egy 52 hetes időszak alatt.

Ez az 52 hetes, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat 2018-2020 között zajlott. A vizsgálatot 111 vizsgálati központban végezték az Egyesült Államokban. A protokollt és annak minden módosítását az egyes tanulmányi központok intézményi felülvizsgálati testületei vagy független etikai bizottságai hagyták jóvá. Minden résztvevő írásos beleegyező nyilatkozatot tett. Minden vizsgálat összhangban volt a Helsinki Nyilatkozattal és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) helyes klinikai gyakorlatra vonatkozó iránymutatásaival. A vizsgálat három periódusból állt: szűrés/kiindulás (4 hét), nyílt elrendezés (52 hét) és biztonságosság/követés (4 hét).

A vizsgálatba bevont személyeket 5: 2 randomizálták arányban 60 mg naponta egyszeri atogepantra vagy orális standard migrénmegelőző gyógyszerre. A véletlenszerűsítést interaktív webes válaszrendszer segítségével végezték az elfogultság minimalizálása érdekében. A szponzor 60 mg atogepantot tartalmazó tablettákat biztosított, de standard migrén megelőző gyógyszereket nem. Az atogepant kar résztvevőit arra utasították, hogy a tablettákat minden nap körülbelül ugyanabban az időben vegyék be. A standard karra randomizált résztvevőket olyan gyógyszerrel kezelték, amelyet biztonságosnak és hatékonynak ismertek el a migrén megelőzésére. A résztvevőket a 2. viziten randomizálták, és 4 hetente vizsgálták, egészen az 52. hétig. A biztonságossági értékelésre a randomizációhoz képest a 4., 8., 12., 16., 20., 24., 28., 32., 36., 40., 44., 48. és 52. héten került sor. A biztonságossági kontrollvizsgálatra 4 héttel az utolsó adag (atogepant 60 mg kar) vagy az utolsó vizsgálati vizit (standard kar) után került sor.

Az elsődleges végpont a biztonságosság és a tolerálhatóság volt, amelyet a mellékhatások monitorozásával, klinikai laboratóriumi értékelésekkel, életjel-mérésekkel, EKG-leletekkel és Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) pontszámokkal értékeltek. A különös érdeklődésre számot tartó mellékhatások közé tartoztak a kezelés során felmerülő öngyilkossági gondolatok, vagy bármilyen öngyilkos magatartás; kezelés során kialakuló alanin-aminotranszferáz (ALT) vagy aszpartát-aminotranszferáz (AST) szintek emel-

kedése a normál felső határ (ULN) minimum háromszorosára. Független májszakértőkből álló klinikai bírálóbizottságot hoztak létre az ALT és/vagy AST ≥3x ULN kezelés utáni emelkedésének vak megítélésére az atogepant kar résztvevői számára.

A hatásossági eredmények közé tartozott az átlagos havi migrénes napok (MMD) számának változása a kiindulási értékhez viszonyítva; azon résztvevők aránya, akiknél a kiinduláshoz képest legalább 50%, 75% és 100% MMD csökkenés volt az 1–4., 9–12., 21–24., 33–36. és 49–52. héten, valamint a kiindulási értékhez viszonyított változás az akut gyógyszerhasználat átlagos havi napjain.

Az 1727 résztvevő közül 744-et randomizáltak, közülük 509 fejezte be a vizsgálatot. Mindkét kezelési karon a résztvevő általi kilépés volt a kezelés abbahagyásának leggyakoribb oka. Az atogepant résztvevőknél a mellékhatások (<6%) vagy a hatásosság hiánya (<1%) miatti megszakítások nem voltak gyakoriak. Az 543 atogepant résztvevő közül 428 (78,8%) és 362 (66,7%) kapott atogepantot ≥180 és ≥360 napig. A standard csoport résztvevői által a kezdeti választáshoz szedett három migrénmegelőző gyógyszer a topiramát (35,7%), az amitriptilin (21,9%) és a propranolol (15,8%) volt.

Kezelésből eredő mellékhatások 364/543 (67,0%) atogepanttal kezelt résztvevőnél fordultak elő, melyek többsége enyhe (140/543, 25,8%) vagy közepesen súlyos (187/543, 34,4%) volt. Összesen 37/543 (6,8%) súlyos mellékhatást jelentettek. Az atogepanttal kezelt résztvevőknél a leggyakoribb mellékhatás a felső légúti fertőzés (56/543, 10,3%), a székrekedés (39/543, 7,2%), a hányinger (34/543, 6,3%) és a húgyúti fertőzés (28/543, 5,2%) volt. Az atogepanttal kezelt résztvevőknél a kezeléssel összefüggő leggyakoribb mellékhatás a székrekedés (26/543, 4,8%), a hányinger (16/543, 2,9%) és a fáradtság (12/543, 2,2%) volt. A vizsgálat súlyos mellékhatás miatti megszakítása az atogepanttal kezelt résztvevők közül 31/543-nál (5,7%) fordult elő.

A vizsgálat során két haláleset történt, mindkettő az atogepant karban. Egy 56 éves női résztvevő gyilkosság áldozata lett, amely a 4. vizsgálati napon történt egy rablás során. Egy 26 éves női résztvevő béta-hemolitikus streptococcus szepszis (toxikus sokk szindróma) miatt halt meg a 43. vizsgálati napon. Egyik halálesetet sem hozták összefüggésbe az ategopant kezeléssel. A májértékek összesített átlagos változása minimális volt, és összehasonlítható volt az atogepant és a standard kezelési karon. Az ALT vagy AST ≥3x ULN kezelés után kialakulóban lévő emelkedése 13 (2,4%) atogepanttal kezelt résztvevőnél és 6 (3,2%) standard résztvevőnél fordult elő. Az ALT és/vagy AST emelkedés ≥3x ULN összes esetét a független májszakértőkből álló klinikai bírálati bizottság vizsgálta, amely megállapította, hogy a vizsgálatban nem azonosítottak az atogepanttal kapcsolatos májbiztonsági problémákat. A nyílt elrendezésű időszakban az atogepanttal kezelt résztvevők közül 5/543 (0,9%) számolt be öngyilkossági gondolatokról, és 2/543 (0,4%) számolt be öngyilkos magatartásról tényleges kísérletekkel. Két résztvevőnek 5-ös erősségű öngyilkossági gondolatai voltak (konkrét tervvel és szándékkal; súlyos mellékhatásnak minősül). Mindkét résztvevő kórtörténetében depresszió szerepelt, és az egyik résztvevőnek korábban öngyilkossági kísérlete volt. Egy további résztvevőnek 4-es erősségű öngyilkossági gondolatai voltak (valamilyen szándékkal, konkrét terv nélkül; kezeléssel összefüggő mellékhatásnak tekintették). Ennek a résztvevőnek a kórtörténetében szorongás, depresszió és poszttraumás stressz zavar szerepelt, és öngyilkossági gondolatokról és viselkedésről számolt be.

Az átlagos MMD értékek a vizsgálat megkezdésekor az atogepant-csoportban 7,3 nap voltak. A kezelés első hónapjában (1–4. hét) az atogepant csoport az MMD-k -3,8 napos változásáról számolt be, következetesen nagyobb javulással a kezelés következő hónapjaiban. Az MMD-k ≥50%-os, ≥75%-os és 100%-os csökkenését mutató résztvevők arányát is értékelték a vizsgálat során. A kezelés első hónapjában (1–4. hét) az MMD-k ≥50%-os, ≥75%-os és 100%-os csökkenéséről számolt be sorrendben a résztvevők 60,4%-a (310/513), 37,2%-a (191/513) és 20,7%-a (106/513) az atogepant csoportban. A 21–24. héten ezen válaszadók aránya 75,3%-ra (314/417), 55,4%-ra (231/417) és 37,6%-ra (157/417) emelkedett. Végül a 49–52. héten az atogepanttal kezelt résztvevők 84,2%-a (282/335), 69,9%-a (234/335) és 48,4%-a (162/335) számolt be az MMD-k ≥50%-os, ≥75%-os és 100%-os csökkenéséről. Az MMD-knél megfigyelt csökkenéssel összhangban az akut gyógyszerek alkalmazásának csökkenését is megfigyelték a vizsgálat során az atogepant csoportban. A vizsgálat megkezdésekor az akut gyógyszerhasználati napok átlagos száma havonta 6,6 nap volt az atogepant csoportban. Az atogepanttal végzett nyílt elrendezésű kezelés során az akut gyógyszerhasználat havi napjainak átlagos száma 4,0 nappal csökkent az 1–4. héten, és fokozatos növekedést mutatott a kezelés során.

Ennek az 52 hetes, nyílt, randomizált vizsgálatnak az eredményei megegyeztek a randomizált, placebokontrollos, 12 hetes fázis 2b/3 vizsgálat és a 3. fázisú (ADVANCE) vizsgálat eredményeivel. A jelenlegi

vizsgálatban 744 résztvevőt randomizáltak, átlagosan 291,6 napos atogepant expozícióval. Mindkét kezelési karon a résztvevő általi kilépés volt a kezelés abbahagyásának leggyakoribb oka. Egy hosszútávú vizsgálatban a résztvevő kiesése néha étmódbeli változásoknak tulajdonítható, például költözésnek, munkahelyváltásnak, ütemezési problémáknak stb. Az életmódbeli változások gyakoribbak lehettek ebben a vizsgálatban a COVID-19 járvány miatt. Ezzel szemben az atogepanttal kezelt résztvevőknél a hatásosság hiánya vagy a mellékhatások miatti megszakítások ritkák voltak.

Az atogepanttal kezelt résztvevőknél a laboratóriumi paraméterek kiindulási értékhez képest nem változtak a vizsgálat során, ami további bizonyítékot szolgáltatott az atogepant tolerálhatóságára. A laboratóriumi értékek változásai egyik résztvevőnél sem eredményezték a vizsgálat megszakítását vagy súlyos mellékhatások kialakulását. Összességében az atogepanttal kezelt résztvevők biztonságossági eredményei ebben az egy évig tartó vizsgálatban hasonlóak voltak a két kettős-vak, 12 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatban megfigyeltekkel, amelyekben hasonló arányban voltak gyakori mellékhatások, például hányinger, felső légúti fertőzés és székrekedés. A májértékek változása minimális volt, és összehasonlítható volt az atogepant és a standard kezelési karon. Az atogepanttal kezelt 13 résztvevő (2,4%) közül, akiknél emelkedett az ALT vagy AST ≥3, csak 2 (0,4%) volt „esetleg" kapcsolatban az atogepanttal. A független májszakértőkből álló vak klinikai vizsgálóbizottság értékelte az eseteket, és nem talált májbiztonsági problémákat az atogepanttal kapcsolatban.

Összefoglalva, a 60 mg orális atogepant napi alkalmazása a migrén megelőző kezelésére ebben az egyéves, nyílt elrendezésű vizsgálatban biztonságos és jól tolerálható volt. Az atogepant használata csökkentette az MMD-ket, a mérsékelt/súlyos fejfájásos napokat, és az akut gyógyszerhasználati napokat. A hatásosság már korán megfigyelhető volt, 1 éven át fennmaradt, és tovább nőtt a kezelés időtartamával párhuzamosan. Az eredmények alátámasztják a napi egyszeri 60 mg orális atogepant létjogosultságát a migrén hosszútávú megelőző kezelésére.

Péter László

A melatoninhasználat és az önkárosító és nem szándékos sérülések kockázata pszichiátriai beteg és egészséges fiataloknál

Melatonin use and the risk of self-harm and unintentional injuries in youths with and without psychiatric disorders; Marica Leone, Ralf Kuja-Halkola, Tyra Lagerberg, Johan Bjureberg, Agnieszka Butwicka, Zheng Chang, Henrik Larsson, Brian M. D'Onofrio, Amy Leval, Sarah E. Bergen; The Journal of Child Psychology and Psychiatry; 23 March 2023 https://doi.org/10.1111/jcpp.13785

Egy új kutatás szerint az elalvást segítő melatonin csökkenti az önkárosító cselekedetek előfordulásának kockázatát pszichiátriai rendellenességekkel küzdő serdülőknél. Az eredmények azt sugallják, hogy ebben a populációban az alváshigiénia javítása csökkentheti az önsértést.

Az alvászavarok gyakoriak a fiatalok körében, különösen a pszichiátriai zavarokkal küzdők esetében. Az alvászavarok jelentősen befolyásolhatják a nappali működést, a kogníciót, az érzelmiszabályozást és a viselkedést, és kockázati tényezői lehetnek a nem szándékos sérüléseknek, mint például az eséseknek és a közlekedési baleseteknek, valamint a szándékos önkárosító magatartásnak is. A becslések szerint az önsértés élettartam-prevalenciája a fiatalok körében 17%, de ez a vizsgálati tervektől függően változik. Kevés terápia létezik a fiatalok önsértésének befolyásolására, bár a pszichoszociális kezelések ígéretesnek tűnnek.

A melatonin természetesen előforduló hormon, amelyet elsősorban a tobozmirigy választ ki a sötétség hatására. Elősegíti és fenntartja a normál alvás-ébrenlét ciklust, és részt vesz más biológiai funkciókban is. Svédországban a melatonin a leggyakrabban felírt gyógyszer a gyermekek és serdülők alvászavaraira.

Az összekapcsolt nemzeti adatbázisokat használó tanulmányban 25 575 gyermek és serdülő vett részt, akik 6 és 18 éves koruk között kezdték meg a melatoninkezelést. A beválogatottak többsége (58.2%) fiú volt. A tanulmány az egyes résztvevők önkárosodásának kockázatát vizsgálta úgy, hogy összehasonlította az utolsó nem gyógyszeres hónapot a melatoninkezelés megkezdése utáni 12 hónappal. Ily módon figyelembe vették az olyan lehetséges zavaró tényezőket, mint a genetika, az alvászavar súlyossága, és a pszichiátriai rendellenességek. A melatonin első felírásának medián életkora 13 év volt a fiúk, és 15 év a lányok esetében. (Svédországban csak a melatonin írható fel 18 év alatti páciensek alvászavarának kezelésére.)

Míg a sérülések, esések és közlekedési balesetek relatív kockázatában nem volt statisztikailag szignifikáns változás, az önsértés relatív kockázata statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a melatoninkezelés megkezdését követő hónapokban. Az incidencia arány (IRR) a kezelést követő hónapban 0,58 (95% CI, 0,46-0,73) volt az önkárosítás és 0,59 (95% CI, 0,45-0,78) a mérgezés esetében.

Az önkárosítás relatív kockázata magasabb volt a lányoknál, mint a fiúknál, aminek valószínűleg az az oka, hogy serdülőkorban gyakoribb az önsértés, mint gyermekkorban. A vizsgálat női résztvevői idősebbek voltak, mint férfi társaik. A melatonin azonban segíthet a tinédzser fiúknak is, csak mivel a probléma kezdetben nem olyan nagy a férfiaknál, így a csökkenés nem túl drámai a melatonin bevezetését követően sem.

A melatoninnal kezelt résztvevők körülbelül 87,2%-ánál legalább egy pszichiátriai rendellenességet diagnosztizáltak. A figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (ADHD), a leggyakoribb társbetegség az új melatonint használók több mint 50%-ánál fordult elő. Ez nem meglepő, mert az alvászavarok döntően ehhez a pszichiátriai állapothoz kapcsolódnak, és az ADHD-gyógyszerek gyakori mellékhatásai is egyben. Az ADHD után a szorongás és a depresszió volt a következő leggyakoribb pszichiátriai rendellenesség a vizsgálati alanyok között. Az elemzés megállapította, hogy az önkárosító magatartás kockázatát nagyrészt az e betegségek egyikében vagy mindkettőben szenvedő betegek okozták, különösen a nők körében.

A melatonin csökkentheti az önkárosítás kockázatát azáltal, hogy kezeli a pszichiátriai társbetegségekkel kapcsolatos alvási problémákat, különösen a szorongás és a depresszió esetében. Csökkentheti az önkárosító serdülők fájdalomérzékenységét is. Más tényezők is szerepet játszhatnak ezeknél a betegeknél az alvási problémák kezelésében és/vagy az önkároítás megelőzésében, például a klinikusok fokozott tudatossága, viselkedésterápiák, placebohatás, és más gyógyszerek egyidejű alkalmazása.

A kutatók olyan elemzést is végeztek, amely kizárta az antidepresszívumot szedő egyéneket, de meglepő módon nagyon hasonló mintázatot tapasztaltak a szándékos önkárosító magatartás arányaiban a melatoninhasználatot követően, ami arra utal, hogy a melatonin okozati összefüggésben áll a megfigyelt hatással, de egyelőre ezt nem tudják bizonyítani. Más altatók, nyugtatók, szintén befolyásolhatják az önkárosító magatartás arányát az alvás javításával. Ezeket azonban általában nem írják fel gyermekeknek mellékhatásaik és a túladagolás kockázata miatt. A melatonin rendkívül biztonságos, és a mellékhatások ritkák, szinte lehetetlen túladagolni.

Tekintettel a jelenlegi fiatalok mentális egészségügyi válságára, indokolt lenne további kutatás a lehetséges közvetítő változók alaposabb feltárása érdekében. Követéses vizsgálatok szükségesek, melyek hozzáadhatnak olyan kovariánsokat a melatoninhasználattal összefüggésben, mint például az orvosi találkozók száma, a pszichoterápiás beavatkozások jelenléte, a melatonin adagolása vagy akár az álmossági skála, annak megerősítésére, hogy az alvászavarok közvetlen összefüggésben állnak az önkárosító magatartással.

Péter László