

Maksaensüümide aktiivsuse jälgimine agomelatiini kasutamisel: praktika muutumist võrdlev uuring ja haigusjuhu kirjeldus

Katrin Kurvits¹, Eha Sopp^{2,3}, Katrin Keerma^{4,5}, Ott Laius¹, Maia Uusküla¹, Daisy Volmer⁶

Taust ja eesmärk. Agomelatiinist põhjustatud maksakahjustus on harva esinev, ent raske kõrvaltoime. 2016. aastal korraldatud uuring näitas, et enamikul agomelatiinravi alustanud patsientidel riskivähendamise meetmetes ettenähtud maksaensüümide aktiivsust ei määratud. Käesoleva uuringu eesmärk oli hinnata, kas agomelatiini kasutamisel on maksaensüümide aktiivsuse jälgimine võrreldes varasema perioodiga muutunud.

Metoodika. Eesti Haigekassa retseptikeskusele ja ravikindlustuse andmekogusse tehti päring perioodil 01.06.2016–31.07.2019 agomelatiinravi alustanud patsientidele välja kirjutatud retseptide ning perioodil 01.05.2016–31.07.2019 tehtud järgmiste laboriuuringute kohta: ALP, ASAT, ALAT, LDH, CK, GGT, CK-Mba ja alfa-amülaas. Ravi alustanute puhul hinnati, kas 15 päeva jooksul enne ravimi esmakordset väljaostmist ja ravi ajal tehti vajalikud analüüsid. Maksafunktsiooni jälgimise skeemi täielikku järgimist hinnati ravi alustanutel, kes kasutasid agomelatiini vähemalt 6 kuud.

Tulemused ja järeldused. Ravi eel tehti maksaensüümide aktiivsust hindav analüüs 29%-le kasutajatest ning vähemalt üks analüüs ravi alustamisel või kogu ravi vältel 57%-le kasutajatest. Ravi alustanutest, kes said ravi agomelatiiniga vähemalt 6 kuud, järgiti maksafunktsiooni jälgimise skeemi 5%-l. Võrreldes eelmise uuringuga on maksaensüümide aktiivsuse määramine veidi suurenenud, kuid jätkuvalt ebapiisav.

Atüüpiline antidepressant agomelatiin stimuleerib melatonergilisi retseptoreid (MT₁, MT₂) ja blokeerib selektiivselt serotoniin-retseptoreid (5-HT_{2c}) ning ei avalda toimet serotoniini, noradrenaliini ja dopamiini tagasihaardele (1). Uuringutes on näidatud, et agomelatiini tõhusus depressiooni korral on samaväärne teiste antidepressantidega ning selle talutavus on üldiselt hea. Tulenevalt teistsugusest toimemehhanismist on agomelatiini kõrvaltoimete profiil võrreldes depressiooni esmavalikuravimitega (SSRI-d, SNRI-d) mõnevõrra erinev. Agomelatiini kasutamisel väljendub iiveldus kergemal kujul ja kliiniliselt olulist kehakaalu suurenemist esineb harvem. Lisaks ei näi agomelatiin tekitavat seksuaalfunktsiooni häireid ega ärajätmisel võõrutussündroomi (2, 3).

Agomelatiini kasutamisega seotud tõsine oht on maksakahjustuse teke. Turuletuleku

järel on teatatud agomelatiini hepatotoksilisest toimest, mis on väljendunud maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest kuni maksapuudulikkuseni, mis mõnel juhul on lõppenud surmaga või vajanud maksasiirdamist (3).

Andmed agomelatiinraviga kaasnevate maksakahjustuste esinemissageduse kohta Eestis ja ka naaberriikides puuduvad. Osalt on see tingitud asjaolust, et agomelatiin on olnud kasutusel suhteliselt lühikest aega (Euroopa Liidus sai agomelatiin müügiloa 2009. aastal) ning tõsistest maksakahjustuse juhtudest on teatatud turuletuleku järgse kogemuse käigus. Üldiselt on ravimitest põhjustatud maksakahjustus (*drug-induced liver injury*, DILI) harva esinev kõrvaltoime (2–14 juhtu 100 000 ravimikasutaja kohta), mille diagnoosimine põhineb teiste võimalike põhjuste välistamisel ning kergemad

Eesti Arst 2021; 100(8):421–426

Saabunud toimetusse: 22.09.2020
Avaldamiseks vastu võetud: 11.01.2021
Avaldatud internetis: 28.06.2021

¹ Raviamet,
² TÜ täiendõppekursuse „Farmatseudist proviisoriks“ üliõpilane (uurimistöö läbiviimise ajal),
³ First Pharma OÜ,
⁴ Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloogia- ja hematoloogiakliinik,
⁵ TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituut,
⁶ TÜ farmaatsia instituut

Kirjavahetajaautor:
Katrin Kurvits
katrin.kurvits@raviamet.ee

Võtmesõnad:
agomelatiin,
maksakahjustus,
riskivähendamise meetmed,
retseptiandmed

juhud on sageli aladiagnoositud. Lisaks võib DILI riigiti erineda, sõltudes rahvastiku eripäradest, arstide harjumusest ravimeid välja kirjutada ja haiguse diagnoosimise kriteeriumitest (4).

Maksakahjustuse riski vältimiseks tuleb agomelatiini kasutamisel regulaarselt jälgida maksafunktsiooni. Maksasaensüümide aktiivsus tuleb määrata ravi alustamisel ning ravi ajal orienteeruvalt 3, 6, 12 ja 24 nädala möödudes. Annuse suurendamisel tuleb jälgimist uuesti alustada. Kui maksasaensüümide aktiivsus ületab normivahemiku ülemise piiri vähemalt 3 korda, ei tohi ravi alustada või juba ravi saavatel patsientidel tuleb ravi katkestada (3).

2016. aastal Ravimiameti korraldatud uuring näitas, et enamikul agomelatiinravi alustanud patsientidel riskivähendamise meetmetes ettenähtud maksasaensüümide aktiivsust ei määratud (5). Maksafunktsiooni jälgimise vajadusest on arste teavitatud korduvalt nii ohutuslaste teabekirjadega (septembris 2012 ja oktoobris 2013) kui ka hariduslike materjalidega (alates detsembrist 2014 iga 6 kuu järel), viimased on leitavad ka ravimiregistris (6). 2019. aastal tulid turule agomelatiini geneerilised preparaadid, millele kehtivad samasugused riskivähendamise meetmed, nagu on originaalravimil.

Võttes arvesse teema olulisust ja seda, et ligikaudu 10% DILI-juhtudest vajavad maksasiirdamist või lõppevad surmaga (7), korraldati uuring eesmärgiga hinnata, kas ja millisel määral on muutunud agomelatiini kasutamisel maksasaensüümide aktiivsuse jälgimise praktika võrreldes varasema, 2016. aasta uuringuga (8).

MEETODID

Eelmise uuringu tulemustega võrdlemiseks kasutati käesolevas uuringus samasuguseid kriteeriume ning uuringuperiood valiti selliselt, et tekiks järjepidev aegrida (5) ning uurimistöö valmiks õigeaks ajaks.

Eesti Haigekassa retseptikeskusele tehti päring perioodil 01.06.2016–31.07.2019 agomelatiinravi alustanud patsientidele välja

kirjutatud retseptide kohta. Sarnaselt varasema uuringuga peeti ravi alustanuteks neid patsiente, kellele ei olnud aasta jooksul enne uuringuperioodi agomelatiini välja kirjutatud. Uuringusse ei kaasatud ravikindlustusega patsiente, sest neile tehtud analüüsid ei kajastu Eesti Haigekassa andmetes.

Eesti Haigekassa ravikindlustuse andmekogusse tehti päring agomelatiinravi alustanud patsientidele perioodil 01.05.2016–31.07.2019 tehtud järgmiste laboriuuringute kohta: aluseline fosfataas (ALP), aspartaadi aminotransferaas (ASAT),alaniini aminotransferaas (ALAT), laktaadi dehüdrogenaas (LDH), kreatiini kinaasi (CK), gammaglutamüüli transferaas (GGT), kreatiini kinaasi MB isoensüümi mass (CK-Mba) ja alfa-amülaas (haigekassa tervishoiuteenuste loetelus kood 66106).

Agomelatiini kasutamise näidustus tuvastati retseptile märgitud diagnoosi põhjal. Hinnati ka kasutamist vanuserühmades, kellel agomelatiini ei soovitata kasutada (alla 18aastased ja üle 75aastased patsiendid) (3).

Ravi alustanute puhul hinnati, kas neile tehti 15 päeva jooksul enne ravimi esmakordset väljaostmist ning ravi ajal vajalikud analüüsid. Maksafunktsiooni jälgimise skeemi täielikku järgimist (analüüsid viiel korral: ravi alustamisel ning ravi ajal 3, 6, 12 ja 24 nädala möödudes) hinnati ravi alustanutel, kes kasutasid agomelatiini vähemalt 6 kuud.

Andmete analüüsimiseks kasutati andmetöötlusprogrammi Microsoft Excel.

TULEMUSED

Uuringuperioodil kirjutati agomelatiini välja 9570 uuele kasutajale, kellest 8679 (91%) alustas ravi. Sarnaselt varasema uuringuga on agomelatiinravi alustajate hulk uuringu vältel järjepidevalt suurenenud (vt tabel 1). Kasutajate keskmine vanus oli 47 ± 17 aastat (vahemik 3–96) ning enamus (70%) neist olid naised. Alla 18aastaseid kasutajaid oli 129 (1,5%) ja üle 75aastaseid 518 (6%).

Peamiselt kirjutasiid agomelatiini välja psühhiaatrid ja perearstid, vastavalt 48% ja

Tabel 1. Agomelatiinravi alustanute arv aastatel 2012–2019*

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019*
Ravi alustanute arv	226	178	1581	2552	2458	2731	2990	1593

* 2019. aasta andmed on ajavahemiku 01.01–31.07 kohta.

44% retseptidest. Kõige sagedamini – 34%-l – määrati agomelatiini depressiivse episoodi (rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni RHK-10 kood F32) puhul. Järgnesid ärevushäired (RHK-10 koodid F41 ja F40) 25%-ga ja korduv depressiivne häire (RHK-10 kood F33) 14%-ga.

Ravi eel määrati maksaensüümide aktiivsust 29%-l (n = 2507) kõigist kasutajatest: alla 18aastaste patsientide rühmas 24%-l ning üle 75aastaste rühmas 19%-l. Pshühiaatrid tegid enne ravi alustamist analüüse 25%-l patsientidest, perearstidel oli vastav näitaja 31%. On näha, et aastate jooksul suurenes vähesel määral nende patsientide osakaal, kellel tehti ravi eel nõutud analüüs (vt joonis 1).

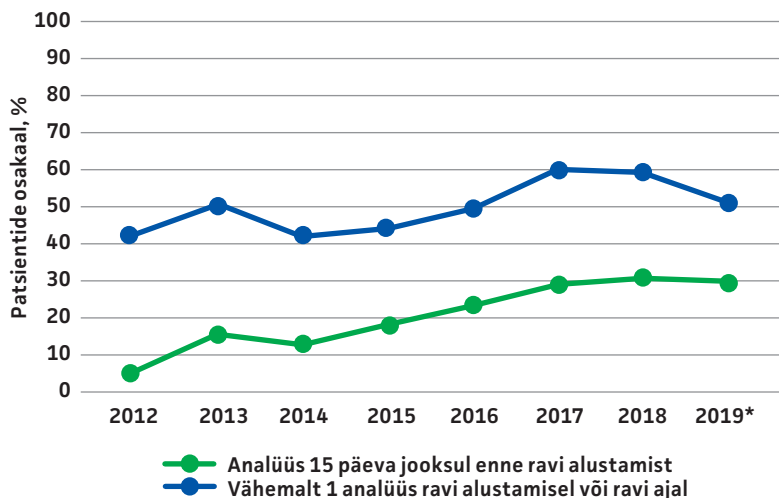
Vähemalt üks analüüs kas ravi alustamisel või kogu ravi jooksul tehti 57%-le (n = 4983) kasutajatest: alla 18aastaste rühmas 63%-le ning üle 75aastaste rühmas 45%-le. Aastate jooksul on see osakaal mõnevõrra suurenenud (vt joonis 1).

Ravi alustanud, kes said ravi agomelatiiniga vähemalt 6 kuud, oli 1962 (23%). Enamikul (84%) neist tehti vähemalt üks analüüs kas ravi eel või ravi jooksul. Maksafunktsiooni jälgimise skeemi järgiti täpselt (analüüs kokku viiel korral) 5% (n = 100) kasutajate puhul.

ARUTELU

Uuringu tulemused näitavad, et märkimisväärsed muutusi agomelatiini kasutamises ning maksafunktsiooni jälgimise praktikas võrreldes varasema perioodiga ei ole toimunud (5). Agomelatiini kasutajate arv on jätkuvalt suurenenud, mis on ravimi teistest antidepressantidest erinevat toimemehhanismi ja geneeriliste ravimite turuletulekut arvestades ootuspärane.

Kuigi maksaensüümide aktiivsust tuleb regulaarselt hinnata kõikidel agomelatiinravi saavatel patsientidel, on seda tehtud väga vähesel – võrreldes eelneva uuringuga on maksafunktsiooni jälgimise skeemi täielik järgimine suurenenud 4%-lt 5%-ni. Mõnevõrra on kasvanud analüüside tegemine ravi eel: võrreldes eelneva uuringuga on selliste kasutajate osakaal suurenenud 17%-lt 29%-ni (5). Siiski tuleb nentida, et enamikul patsientidest ei hinnata potentsiaalselt hepatotoksilise ravimi sobivust piisavalt. Sarnaseid tulemusi maksafunktsiooni jälgimises on kirjeldatud ka mõnes teises Euroopa riigis (9).



* Andmed on ajavahemiku 01.01.–31.07.20219 kohta.

Joonis 1. Agomelatiinravi alustanud patsiendid (%), kellel tehti maksaensüümide aktiivsust määrav laboriuuring (analüüsiti järgmisi ensüüme: aluseline fosfataas (ALP), aspartaadi aminotransferaas (ASAT),alaniini aminotransferaas (ALAT), laktaadi dehüdrogenaas (LDH), kreatiini kinaasi (CK), gammaglutamüüli transferaas (GGT), kreatiini kinaasi MB isoensüümi mass (CK-Mba) ja alfa-amülaas).

Hoolimata järjepidevast teavitustööst või rakendatud riskivähendamise meetmetest on kasinat maksafunktsiooni jälgimist kirjeldatud ka teiste hepatotoksiliste ravimite puhul. Näiteks leiti flupirtiini puhul, et täiendavad riskivähendamise meetmed ei täitnud oma eesmärki ning ravimist saadav kasu ei kaalunud üles võimalikke riske ja ravimi müügiluba tühistati (10).

Osalt võib vähene jälgimine olla tingitud asjaolust, et sagedast analüüside tegemist peetakse ebamugavaks ning väheefektiivseks. Kuigi ravimitest põhjustatud maksakahjustust esineb harva, on raske ennustada, kellel see võib tekkida, ning arvestades, et DILI on raske kõrvaltoime (ligikaudu 10% juhtudest vajavad maksasiirdamist või lõppevad surmaga), on oluline kasutada ennetavaid meetmeid (7). DILI tekke riskitegurid ei ole hästi teada. Mõningate ravimite puhul on DILI tekkel leitud seoseid vanuse, soo, rassi, kaasuvate haiguste ja geneetiliste teguritega (4).

Agomelatiini määramisel on soovitatud olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on transaminaaside aktiivsuse algväärtused suuremad normivahemiku üleemisest piirist või kellel on maksakahjustust soodustavaid tegureid nagu ülekaalulisus, diabeet, alkoholi liigne tarvitamine ning teiste hepatotoksiliste ravimite samaaegne

kasutamine (3). Hepatotoksilisuse farmakogeneetiliste riskitegurite kindlakstege mine võimaldaks efektiivsemalt vältida ravi alustamist DILI-st ohustatud isikutel. Kuna praeguse ni aga puudub spetsiifiline biomarker, on maksaensüümide aktiivsuse regulaarne määramine oluline meede raske maksakahjustuse tekke ärahoidmisel. Kliiniliste uuringute põhjal esineb enam maksaensüümide aktiivsuse suurenemisi 4–24 nädala jooksul (sagedamini 4.–12. nädalal) ravi alustamisest (11). Seega võib riskivähendamise meetmetes ettenähtud sagedusega analüüside tegemist pidada asjakohaseks.

Vähene maksanäitajate jälgimine vaata mata korduvatele soovitudele võib olla seotud sellega, et edastatud infomaterjalid ei pruugi vajalikul hetkel, s.t ravimi määramisel, olla käepärast. Paremaks informeerimiseks on riskivähendamise meetmete materjalid koos riskide lühikirjeldustega lisatud ravimiregistrisse. Ravimite väljakirjutamise tarkvara arendus, kus riskivähendamise meetmed oleksid tulevikus arstile meeldetuletusena ravimiretsepti kirjutades näha, võiks tõsta teadlikkust ohutusmeetmetest ja suurendada nende jälgimist.

Uurimuse oluliseks puuduseks on see, et puuduvad andmed tehtud analüüside tulemuste kohta. Need võimaldaks kirjeldada analüüside tegemisega seotud tegureid, maksaensüümide aktiivsuse suurenemise esinemist ja selle tõttu ravi lõpetamist. Lisaks ei ole maksafunktsiooni jälgimise tuvastamiseks kasutatud laboriuuring selle suhtes spetsiifiline, mistõttu on võimalik, et määrati mõnda teist ensüümi ja kirjeldatud tulemus võib tegelikult olla positiivsem.

JÄRELDUSED

Uuringu tulemused näitavad, et vaatamata ohutusinfo levitamisele ning 2016. aastal Eesti Arstis avaldatud uuringu tulemustele on maksaensüümide aktiivsuse määramine aglometiinravi eel ja käigus endiselt ebapiisav ega vasta enamasti ettekirjutatud skeemile. Agomelatiin on tänu teistsugusele kõrvaltoimete profiilile heaks alternatiiviks depressiooni esmavalikuravimitele. Samas tuleb selle kasutamisel arvestada võimaliku maksakahjustuse riskiga ning ennetuse seisukohast on maksaensüümide sisalduse regulaarne jälgimine kõigil patsientidel hädavajalik.

HAIGUSJUHU KIRJELDUS: AGOMELATIINIST PÕHJUSTATUD ÄGE MAKSAKAHJUSTUS

47aastase naispatsiendi haigusjuht – 10päevase agomelatiinravi järel kujunenud ravimitekkeline äge maksakahjustus (*drug-induced liver disease*, DILI) –, mis avaldus 6–7 nädalat pärast ravi lõpetamist, illustreerib agomelatiini hepatotoksilist toimet ja seda, kui keeruline võib olla seostada kaebusi nädalaid varem lõppenud raviga.

Patsiendi kaebusteks olid ebamäärane kõhuvalu, raskustunne paremal ülakõhus, iiveldus, isutus, ühel korral esinenud palavik kuni 39 kraadi. Patsient pöördus 4. päeval pärast kaebuste teket perearsti poole, kes tegi ultraheliuuringu kõhu ja vaagna piirkonnast. Selle kohta, kas ja millised vereanalüüsid määrati, info puudub. Uuringul ilmnis paremal emaka kõrval 6 × 6,7 cm vaba vedelikukogum. Ägeda günekoloogilise haiguse kahtluse tõttu suunas perearst patsiendi III etapi haigla erakorralise meditsiini osakonda (EMO).

EMOs võetud analüüsidest märkimisväärsed nihkeid ei tuvastatud, kuid tsütolüüsi- ega kolestaasinäitajaid ei määratud. Diagnoosi täpsustamiseks tehti kompuutertomograafiline (KT) uuring kõhust ja väikevaagnast, kus tuvastati mõõdukas koguses astsiidivedelikku ning kahtlus jäi günekoloogilise sfääri põletiku suhtes. Patsient hospitaliseeriti günekoloogia osakonda, kus 5. haiguspäeval tuvastati rutiinselt määratud analüüside põhjal äge maksapuudulikkus. Patsiendi käsitlus jätkus gastroenteroloogia osakonnas viirushepatiidi kahtluse tõttu.

Gastroenteroloogia osakonda saabudes oli patsient rahuldavas üldseisundis. Esines naha ja skleerade ikteerilisus, kõht oli kergelt esile võlvunud. Analüüsidest ilmestus tsütolüüs (ASAT 2720 U/L, ALAT 2865 U/L), kolestaas (ALP 267 U/L, GGT 144 U/L), hüperbilirubineemia (S-bilirubiin 109 µmol/L konjugeeritud bilirubiini arvelt), hüpoalbumineemia (29 g/L) ja spontaanselt kõrgenenud INR (1,49). Tsütolüüsi näitajad vähenesid järgnevatel päevadel stabiilselt ja pidevalt, samas saavutasid kolestaasi näitajad maksimaalse taseme 12. haiguspäeval (ALP 399 U/L ja GGT 343 U/L, bilirubiin 253 µmol/L).

Diagnoosi täpsustamiseks tehti täiendavalt mitmeid analüüse ja visualiseerivad uuringuid. Analüüside põhjal välistati äge

või krooniline A-, B-, C-, D- ja E-viirushepatiit. Teiste viirustekkeliste ägeda maksakahjustuse tekitajatena oli võimalik välistada ka tütomegaloviirus (CMV), Epstein-Barri viirus (EBV), herpesviirused 1 ja 2 (HSV1, HSV2), punetise-, adeno- ja parvoviirus B19 ning muudest nakkustekkelistest maksa-haigustest veel leptospiroos ja süüfilis. Febriilsete temperatuuritõusude võimaliku põhjusena välistati tuberkuloos. Analüüsid osutusid negatiivseks ka autoimmuunsete hepatiidide (I tüüpi AIH, II tüüpi AIH, primaarne biliaarne tsirroos), maksa lades-tushaiguste (Wilsoni tõbi, hemokromatoos) ja alfa-1-antitrüpsiini defitsiidi suhtes. Isheemiline maksahaigus välistati Doppleri ultraheliuuringuga maksaveenidest ja portaalsüsteemist.

Kuna korduval määramisel oli alfafetoproteiini (AFP) ja kasvajaantigeeni CA19-9 sisaldus veres suurenemistendentsiga, suunati patsient diagnostilisele astsiidivedeliku paratsenteesile, kuid atüüpilisi rakke ei leitud. Samuti ei esinenud viiteid maksa, sapiteede ega kõhunäärme primaarsele kasvajale ka KT-ega magnetresonants-kolangiopankreatograafia (MRCPG) uuringul. Maksa biopsial (8. haiguspäeval) võetud koeproovi histoloogiline leid sobis patoloogi hinnangul eelkõige toksilisele (sealhulgas ravimitekkelisele) maksakahjustusele, välistada ei saanud patoloogi hinnangul aga ka autoimmuunse geneesiga maksakahjustust. Teostatud lisavärvingutega (raud, hõbe, Kongo punane) välistati amüloidoos, Wilsoni tõbi ja hemokromatoos.

Kuna mõni kuu varem oli patsient viibinud nahahaiguste osakonnas, kus jäi kahtlus Stilli tõve suhtes, konsulteeriti ka reumatoloogiga, kes aga diagnoosi ei kinnitanud. Analüüsides esinenud immuunglobuliin M (IgM) antikehade sisalduse suurenemise põhjuse ning võimaliku diagnoosi täpsustamiseks tehti seerumi ja uriini proteinogramm-immuunfiksatsioon, mille leid oli ebaselge. Seejärel tehti luuüdi aspiratsioonibiopsia, millest Waldenströmi makroglobulineemiat, hulgemüeloomi ega muud hematoloogilist haigust diagnoosida alust ei olnud. Hospitaliseerimise jooksul tehtud uuringute, analüüside, maksa histoloogilise leiu ning anamneesi alusel diagnoositi patsiendil ravimitekkeline äge maksakahjustus ehk DILI, mille kõige tõenäolisemaks põhjuseks oli 6–7 nädalat enne maksakahjustusele viitavate kaebuste

teket 10 päeva jooksul tarvitatud agomelatiini koguannuses 250 mg.

Patsiendi üldseisund paranes sümptomaatilise raviga, tsütolüüsi ja kolestaasi näitajad normaliseerusid patsiendi koju lubamise ajaks ning astsiit taandus. Hospitaliseerimise jooksul esinenud febrilsete temperatuuritõusude ja minimaalselt suurenenud põletiknäitajate tõttu määrati patsiendile lühiajaliselt antibakteriaalne ravi tsefuroksiimi ja metronidasooliga. Ravi lõpetati, kuna patsiendi kliiniline seisund ja analüüsid püsisid muutusteta ning radioloogiline leid infektsioonile ei viidanud.

Patsient jätkas ravi spironolaktooni, furosemiidi, metoproloolsuktsinaadi ja ursodeoksükoolhappega ning ka see ravi lõpetati üsna pea.

12kuulise jälgimisperioodi käigus viibis patsient kahel korral veel statsionaarsel haiglaravil, sh reumatoloogiaosakonnas Stilli tõve kahtlusega, kuid diagnoositi allergiline dermatiit. Transaminaase, kolestaasi ja maksafunktsiooni näitajaid määrati jälgimisperioodi jooksul korduvalt ning need püsisid referentsvahemikus.

DILI KLASSIFIKATSIOON

Ravimitest põhjustatud maksakahjustusel (*drug-induced liver injury*, DILI) eristatakse kolme varianti (4, 12):

- 1) ravimi omadustest johtuv kahjustus, mis tekib ettenähtust suurema ravimiannuse kasutamisel;
- 2) idiosünkraatiline, patsiendi organismi eripärast tingitud ja potentsiaalselt raskelt kulgev kahjustus;
- 3) kaudne, ravimi bioloogilisest toimemehanismist tingitud kahjustus.

Viimased kaks alarühma esinevad küll harva, kuid nende puhul on suurem oht progresseeruda raskeks, harvem lõppstaadiumi maksapuudulikkuseks.

Gahri ja kolleegide hinnangul on agomelatiinist põhjustatud maksakahjustus oma olemuselt idiosünkraatiline (13). Haigusjuhu kirjelduses kajastatud patsiendil tekkis idiosünkraatiline DILI hepatotsellulaarse alavormi, ägeda hepatiidi fenotüübiga, R oli väärtusega 10,7 ja haiguse raskusaste „raske“, lähtudes DILI rahvusvahelise eksperttöörühma väljatöötatud kriteeriumitest. Idiosünkraatiline DILI on oma olemuselt kas hepatotsellulaarne (prevaleriva ALT kõrgenemisega), kolestaatiline (prevaleriva ALP tõusuga) või segatüüpi

maksakahjustus (12). Idiosünkraatilise DILI puhul on tegemist annusest sõltumatu maksakahjustusega, mis avaldub kliiniliselt päevi kuni kuid pärast ravimi tarvitamise lõpetamist, retsidiivide tekke tõenäosus on väike ning maksakahjustuse raskusaste ei ole ennustatav.

Kirjeldatud haigusjuht on üks näide sellest, millised tagajärjed võivad agomelatiini määramisel olla patsiendi jaoks, kui ravi alustamise eel ning selle kestel ei jälgita regulaarselt maksa kahjustust peegeldavaid analüüse (ASAT, ALAT, ALP, GGT, bilirubiin).

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et neil pole seoses artiklis kajastatud teemaga huvide konflikti.

SUMMARY

Monitoring of liver enzymes when prescribing agomelatine

Katrin Kurvits¹, Eha Sopp^{2,3}, Katrin Keerma^{4,5}, Ott Laius¹, Maia Uusküla¹, Daisy Volmer⁶

Hepatotoxicity is the major safety concern in the case of agomelatine. Therefore, liver function should be monitored prior to treatment initiation and further in the 3rd, 6th, 12th and 24th week of treatment. According to a study conducted in 2016, adherence to the liver monitoring scheme is poor. We repeated this study to evaluate to what extent the monitoring of the liver function has changed.

We retrieved agomelatine prescriptions of new users for the period of June 2016 – July 2019 and all liver function tests of these patients for the period of May 2016 – July 2019 from the databases of the Estonian Health Insurance Fund. The same criteria were used in the present study for comparison with the results of the previous study.

During the study period there were 8,679 new agomelatine users, with a mean age of 47 years (SD = 17, range 3-96). Agomelatine was mainly prescribed by psychiatrists and general practitioners, at 48% and 44%, respectively, for depressive episodes (34%), anxiety disorders (25%) and recurrent depressive disorders (14%).

In 29% of the patients the test was performed before the initiation of treatment. In the previous study the corresponding indicator was 17%. At least one test was performed before the initiation of or during the whole treatment course in 57% of patients. Compared to the previous study, this indicator had increased by 13%.

There were 1,962 patients (23%) who had received agomelatine for at least 6 months. The majority (84%) of them had passed at least one test before the initiation of or during the whole treatment course. Only for 5% of the patients were the tests performed according to the liver function scheme.

Despite the distribution of educational materials and an article published in the journal *Eesti Arst*, adherence to the liver monitoring scheme has improved scantily compared to the previous study. As drug-induced liver injury can be serious and is largely unpredictable, regular monitoring of liver function is essential for safe use of agomelatine.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Joint Formulary Committee. BNF 78: September 2019–March 2020. London: Pharmaceutical Press; 2019.
2. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: Meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ* 2014;348.
3. Ravimiregister. Valdoxan ravimi omaduste kokkuvõte. [vaadatud 13.07.2020]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information_et.pdf.
4. Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva: 2020.
5. Kurvits K, Uusküla M, Laius O. Agomelatiinraviga seotud riskivähendamise meetmed praktikas. *Eesti Arst* 2016;95:687–9.
6. Ravimiregister. Valdoxan täiendavad riskivähendamise meetmed. [vaadatud 15.07.2020]. <https://www.ravimiregister.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Ravim&vid=e524a183-4ffd-4b8f-ace6-248ca7e5cd39>.
7. Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: A systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10:517–36.
8. Sopp E. Ravimiriskide vähendamise meetmete rakendamine agomelatiini näitel. Proviisoriope uurimistöö. Taru Ülikool; 2020.
9. Jacquot E, Collin E, Ladner A, et al. Agomelatine Drug Utilisation Study in selected European countries: A multinational, observational study to assess effectiveness of risk-minimisation measures. *Pharmaceut Med* 2019;33:311–9.
10. Kurvits K, Uusküla M, Laius O, Vestman H. Flupirtiniin kasutamisele kehtestatud piirangute järgimine. *Eesti Arst* 2018;97:220–4.
11. Perlemuter G, Cacoub P, Valla D, et al. Characterisation of agomelatine-induced increase in liver enzymes: frequency and risk factors determined from a pooled analysis of 7605 treated patients. *CNS Drugs* 2016;30:877–88.
12. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry* 2015;3:4.
13. Gahr M, Freudenmann RW, Connemann BJ, Hiemke C, Schönfeldt-Lecuona C. Agomelatine and hepatotoxicity: Implications of cumulated data derived from spontaneous reports of adverse drug reactions. *Pharmacopsychiatry* 2013;46:214–20.

¹ Estonian State Agency of Medicines, Tartu, Estonia, ² student, Continuing Education Programme, University of Tartu, Estonia, ³ First Pharma, Tallinn, Estonia, ⁴ Oncology and Haematology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia, ⁵ Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Estonia, ⁶ Department of Pharmacy, University of Tartu, Estonia

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

Keywords: agomelatine, liver injury, risk minimisation measures, prescription data