

21 antidepresszívum relatív hatásossága és tolerálhatósága felnőtt major depressziós betegek akut kezelésében

Bánki M. Csaba prof. dr.

A mai világ globális betegségterheinek 22,8%-át a mentális zavarok okozzák. A listát közülük is a major depresszió vezeti, amelynek gyakorisága – a teljes populáció növekedésével és öregedésével párhuzamosan – 1990 óta folyamatosan növekszik és jelenleg világszerte közel 350 millió embert érint. A depresszió gazdasági terhei csak az USA-ban évi 210 milliárd USD körül járnak, ennek mintegy 45%-át a kezelések költsége, 50%-át az elvesztett munkaképesség, közel 5%-át pedig az öngyilkosságok okozta veszteség teszi ki.

A major depresszió kezelésében meghatározó szerep jut a különféle, a világon csaknem mindenütt hozzáférhető antidepresszívumoknak. Ezek rövidtávú hatásossága és tolerálhatósága azonban sok vita tárgya, terápiás nyereségüknek megvannak a jól ismert korlátai, hosszú távú előnyeiket és kockázataikat viszont a kelténél ritkábban vizsgálták. Az innovációt, új hatóanyagok fejlesztését – többek között – az nehezíti, hogy az antidepresszív hatás tényleges mechanizmusának részletei körül még sok a megválaszolatlan kérdés. **A gyakorlatban dolgozó klinikusoknak ezért a meglévő szerek széles választékából kell a betegek számára legmegfelelőbbet kiválasztani, ehhez pedig erős és megbízható evidenciákra van szükségük. A kontrollált klinikai vizsgálatok hálózati metaelemzése a forrásadatok összegzésével és a különböző szerek páronkénti összehasonlító vizsgálatainak egységes összképbe rendezésével alkalmas eszköz valamennyi szóbanforgó hatóanyag egymáshoz viszonyított tulajdonságainak rangsorolására. A tanulmány szerzői pontosan ezt a célt tűzték maguk elé: a lehető legszélesebb körű adatgyűjtés alapján áttekinteni, majd objektív statisztikai modellezéssel összehasonlítani a felnőttkorú major depressziós betegek akut kezelésében ma alkalmazott antidepresszív szerek választékát.**

A metaelemzés módszerei

Első lépésben a témához kapcsolódó kereszavak különböző kombinációival átfogó



keresést végeztek a legnagyobb adatbázisokban (Cochrane, PSYCHINDEX, CINAHL, Embase, LILACS, AMED, MedLine stb.) azok indulásától 2016 januárjáig. Összegyűjtötték mindazokat a kettős vak, kontrollált klinikai vizsgálatokat (RCT), amelyekben standard kritériumokkal diagnosztizált, 18 évesnél idősebb major depressziós betegek antidepresszív monoterápiáját hasonlították össze placeboval, vagy egy másik antidepresszívummal. A következő lépésben beszerezték az újabb antidepresszívumok törzskönyvezése során európai, USA, vagy japán gyógyszerhatóságokhoz benyújtott valamennyi vizsgálat teljes anyagát, hozzáteve a WHO listáján „alapvető gyógyszer”-ként szereplő két triciklusos szer, és két részben eltérő hatásmechanizmusú régebbi szer összes dokumentációját. Kizárták a „kvázi-random”, a befejezetlen, a terápiás dózistarományon kívüli adaggal folytatott, illetve a legalább 20%-ban speciális (bipoláris, pszichotikus, terápiaerezisztens, más alapbetegséggel társult stb.) depresszióban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokat.

A harmadik lépésben átnézték az online klinikai vizsgálati regisztereket, a gyártók, a forgalmazók és a gyógyszerhatóságok honlapjait további folyamatban lévő, illetve nem publikált vizsgálatokat keresve. Ezen is túlmenő forrásadatokért, illetve a publikációkból hiányzó (vagy ott csak részben közölt) adatok kiegészítéséért – valamint addig nem publikált esetleges prevagy posztmarketing vizsgálatokért – köz-

vetlenül is megkeresték a gyártókat, a forgalmazókat, a közlemények szerzőit, sok esetben az érintett szakfolyóiratokat is.

Minden forrást (és minden más információt) hat szerzőpáros valamelyike választott, értékelt és egymástól függetlenül minősített. Az adatgyűjtés teljes folyamatát a szerzői kollektíva két évvel korábban külön közleményben előre publikálta.

Az elsődleges metaelemzés a hatásosságot a jó terápiás válasz (standard skálán $\geq 50\%$ javulás) arányával, a tolerálhatóságot a bármely okból bekövetkezett kiesési aránnyal mérte. Másodlagos hatásmérő változónak tekintették a záró skálapontszámok átlagát, valamint a remisszió, illetve a mellékhatások miatti kiesések arányát (előbbit, ha a publikációban nem szerepelt, az irodalomból ismert standard módszerrel becsülték). Mivel az akut kezelés a legtöbb vizsgálatban 8 hétig tartott, ezért annak eredményességét a metaanalízis során mindig a 8 hetes – vagy ha az nem volt elérhető, akkor 4–12 hét között a 8. héthez legközelebb eső – adatokból számították.

Gyakorisági adatok hatásnagyságát az esélyhányadossal (OR=odds ratio), mért adatokét a standard átlagos különbséggel (SMD) becsülték; ezek adták a csoportszintű „random-effects” hálózati metaanalízis alapadatait. A vizsgálatok heterogenitását a többváltozós eloszlások összehasonlításával, a hálózaton belüli „tranzitivitást” és a „konzisztenciát” (a direkt és az indirekt becslések egyezését) ezek standard eljárásaival ellenőrizték. A kialakított statisztikai modellt az OpenBUGS eljárással il-

lesztették az adatokra – ennek számítástechnikai és egyéb részleteit a közleményhez csatlakozó 290 oldalas függelékben publikálták. Az elemzés további részeiben a STATA 14.2, illetve az R programcsomag megfelelő komponenseit használták.

Minden egyes forrásvizsgálat potenciális torzításait a Cochran-kritériumok, a belőlük származó evidencia erősségét pedig a GRADE-skála szerint minősítették és a függelékben ezeket tételesen közölték. Az eredmények stabilitásának („robustságának”) vizsgálatára a teljes elemzést megismételték különböző (pl. csak placebokontrollos, csak publikált adatokat tartalmazó, csak multicentrikus stb.) alcsoportokban, illetve számos külső változó (a vizsgálat éve, a depresszió induló súlyossága, a gyógyszer adagja, szponzorálás stb.) hatásának hálózati metaregressziós eljárással történt kiszűrése után.

A szerzők nem csupán a közleményt és annak összes szupplementumát, hanem az elemzés teljes eredeti adatbázisát is online szabadon hozzáférhetővé tették. A vizsgálatot egy brit és egy japán nemzeti tudományos intézet szponzorálta, a szerzők közülük való függetlenségüket is deklarálták.

Eredmények

Az elsődleges keresés összesen 28 552 találatából 640 közlemény tartalmazott eredeti adatokat. Közülük választották ki a kritériumoknak megfelelő 522 (421 publi-

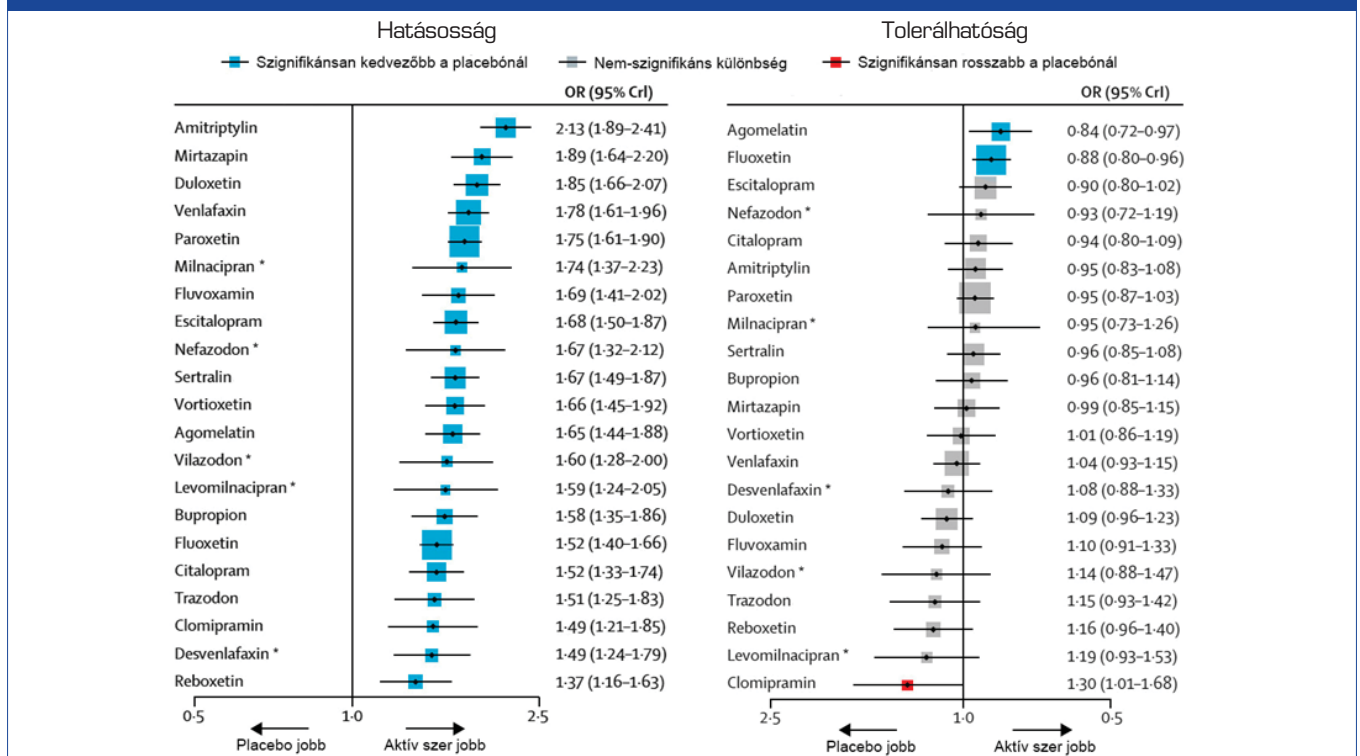
kált és 101 nem publikált) vizsgálatot, amelyek 1978-tól 2016-ig együttvéve 116 477 beteg adatait tartalmazták. A teljes adatbázis 83%-a multicentrikus, 58%-a placeboval kontrollált, 77%-ban kizárólag járóbetegek részvételével folytatott vizsgálatból állt, többségüket Észak-Amerikában (48%) vagy Európában (27%) végezték. A résztvevő betegek 75%-át kezelték az egyes vizsgálatokban szereplő 21 aktív antidepresszívum valamelyikével (csakis monoterápiában), 25%-uk (n=29 425) kapott placebót. A betegek induló depressziója közepes-súlyos volt (átlagos kezdő HAMD: 26±4), a kezelések pedig általában 8 hétig tartottak. Az átlagosan 44±9 éves összpopuláció 62,3%-a volt nő. A vizsgálatok 78%-át gyógyszercégek szponzorálták, 52%-uk adatait kellett (és sikerült) közvetlen megkeresések útján kiegészíteni. Döntő többségük (91%) kizárólag előírt terápiás dózisokat alkalmazott, és 36%-uk engedte meg szükség esetén kiegészítő benzodiazepinek adását. Egyetlen kivétellel valamennyi antidepresszívum szerepelt legalább egy placebokontrollos, és ugyanígy legalább egy közvetlen összehasonlító vizsgálatban is.

A hálózati metaanalízis egyértelműen igazolta, hogy mind a 21 antidepresszívum szignifikánsan hatásosabb a placebónál (1. ábra): az egyes szerek kontrollált vizsgálati alapján a hatáshányados (OR= esélyhányados) 1,37–2,13 között mozgott. A viz-

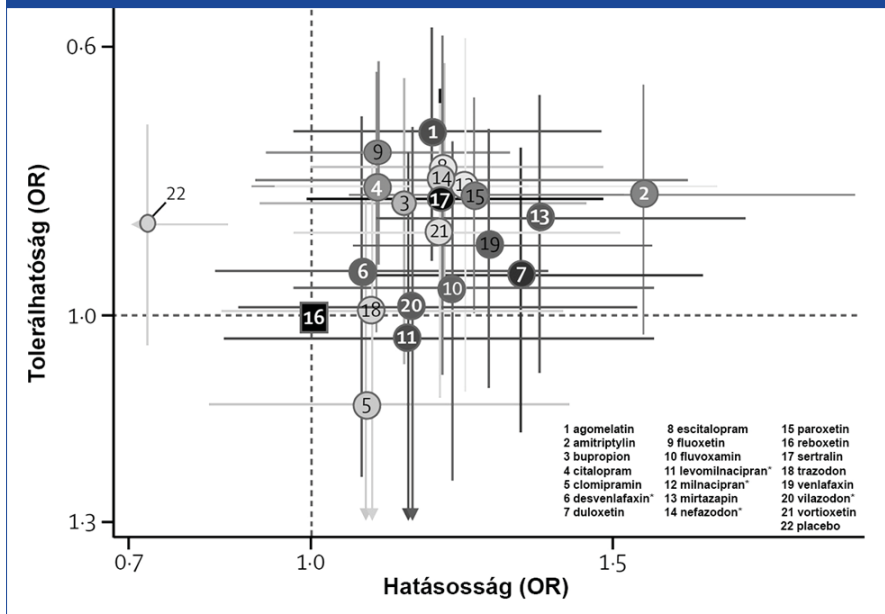
gált szerek többségének kiesési aránnyal mért tolerálhatósága ugyanakkor nem mutatott szignifikáns különbségeket a placebo csoportokkal szemben; csak az agomelatin és a fluoxetin bizonyult ezen a téren szignifikánsan kedvezőbbnek, és csak a clomipramin okozott szignifikánsan több kiesést (1. ábra). A szupplementumban publikált kiegészítő elemzések (záró skálapontszámok, remissziós arányok stb.) többsége is ehhez hasonló eredményeket adott. Mellékhatások miatt például, ahogy ez várható volt, csaknem minden aktív szerrel kezelt csoportból több beteg esett ki, mint a placebo csoportokból – kivéve az agomelatin, ahol ez a különbség nem volt szignifikáns. A hálózaton belüli inkonzisztencia sem a hatásosság, sem a tolerálhatóság elemzésekor nem haladta meg a 8%-ot, a heterogenitás pedig a 0,04–0,01 értéket (egyik sem minősül jelentősnek). Metaregressziós elemzéssel mindkettőt elsősorban a placebokontrollos vizsgálatok jellemzői, valamint néhány régebbi, kisebb esetszámú vizsgálat eseténként eltérő hatáshányadosai magyarázták. Módszertani torzítások a forrásvizsgálatok 9%-ában játszhattak lényeges, 73%-ban mérsekelt, és 18%-ban elenyésző szerepet.

A 21 szer hatásosságának és tolerálhatóságának rangsorolását a teljes adatbázisban – a reboxetinre (mint az összehasonlításokban leggyengébben szereplő közös referenciaszerre) vonatkoztatva – a

1. ábra: 21 antidepresszívum terápiás válaszaránnyal (≥50% skálapontszám-csökkenéssel) mért hatásossága és teljes kiesési aránnyal mért tolerálhatósága placeboval szemben. OR=esélyhányados (odds ratio); CrI=a konfidencia-intervallum Bayes-megfelelője („credibility interval”); * = a szer Magyarországon nincs forgalomban



2. ábra: Antidepresszívumok relatív hatásossága és tolerálhatósága reboxetinnel (16) szemben: a teljes adatbázis elemzése (placebo-kontrollált és közvetlen összehasonlító vizsgálatok együtt). OR=esélyhányados (odds ratio); * = a szer Magyarországon nincs forgalomban



2. ábra foglalja össze: a jobb felső negyedbe eső szerek mindkét szempontból előnyösebbnek, a bal alsó negyedbe esők kedvezőtlenebbnek mutatkoznak a csoport átlagánál. A különbségek azonban viszonylag csekélyek (OR=1,15–1,55), konfidenciahatárai pedig – amint az ábrán jól látható – meglehetősen szélesek.

Ugyanezt a rangsort a 197 direkt, „szem-től-szembe” összehasonlító vizsgálat 34 196 betegének adataiból külön is kiszámították. A különbségek úgy valamivel kifejezettebbek voltak, ott öt szer (agomelatin, bupropion, escitalopram, mirtazapin, vortioxetin) bizonyult mindkét szempontból a többinél sikeresebbnek (OR=1,2–2,0), miközben négy másik (fluoxamin, reboxetin, trazodon, clomipramin) azoknál hátrányosabbnak. Az eredményeket egyetlen külső tényező befolyásolta: a szerek „újdonsága”, azaz legelső vizsgálataikban erőteljesebbnek tűnő hatásossága és/vagy jobb tolerálhatósága, ami később csökkenni látszott. Ezt az „újdonságthatást” (OR=1,18) statisztikailag korrigálva a sorrend nem változott, de az egyes szerek közötti különbségek általában csökkentek.

Diszkusszió és következtetések

522 kontrollált klinikai vizsgálat 116 477 betegének adatai hálózati metaelemzéssel – a korábbi (2009-es) összefoglaló eredményeit jelentősen kiterjesztve – a következőket igazolták: (1) mind a 21 vizsgált antidepresszívum szignifikánsan hatásosabb a placebo-nál, (2) néhány szer a többinél hatásosabb és jobban tolerálható,

míg mások mindkét szempontból előnyösebbek, (3) az egyes szerek közti különbségek közvetlen összehasonlító vizsgálatokban markánsabbak, mint a placebo-kontroll vizsgálatokat is tartalmazó teljes adatbázisban.

Ez utóbbi több okból eredhet. A placebo-kontroll vizsgálatok eredményeit mindig befolyásolja a randomizáció aránya (illetve az ezen alapuló várakozás), a terápiás helyzet, az alapek gyakorisága, sőt a centrumok száma is. A depresszió spontán javulásra hajlamos, ami a placeboválasz arányát növeli; ugyanakkor a placebo-kontroll vizsgálatok nem javuló betegek között gyakoribb a korai kiesés, mert ők úgy vélhetik, hogy placebót kapnak. Mivel az antidepresszívumok hatására várni kell(ene), a korán kieső betegek utolsó skálaértékeinek szokásos előrevitele (LOCF) lefelé torzítja az aktív szer és a placebo különbségét. Ezért látszik a legtöbb antidepresszívum hatásosabbnak a közvetlen összehasonlító, mint a placebo-kontroll vizsgálatokban, és ugyanez magyarázza a terápiás válaszarány és a kiesési arány között észlelt fordított arányosságot is.

Mások a közvetlen összehasonlító vizsgálatok jobb eredményeit külső befolyásoknak, marketingcélú torzításoknak tulajdonítják. A metaelemzésben azonban a szponzorálás hatása nem bizonyult jelentősnek (bár az érdekeltség nem volt mindig teljeskörűen ellenőrizhető). Az adatbázist jelentős részét (csaknem 20%-át) nem publikált vizsgálatok alkották, és ezekben az aktív szerek placeboval szembeni hatásnagysága következetesen szerényebb-

nek mutatkozott. A publikációs torzítás esélyét a szokásos kürtődiagramok (funnel plots) úgyszintén csekélynek mutatták.

Mint minden hasonló metaelemzésnek, ennek is vannak korlátai és maradtak megválaszolatlan kérdései. Egyes – főleg régebbi – vizsgálatok bizonyítékai a GRADE besorolás szerint gyengébb minőségűek, míg másoké (pl. az agomelattinnal, escitalopprammal, mirtazapinnal stb. végzettké) közepesnek mondhatók. Sok beszámoló csak részben tartalmazta a torzítás pontos megítéléséhez szükséges összes részletet. Az adatbázis az evidenciák szigorúsága érdekében kizárólag kettős vak vizsgálatokat tartalmazott, ami az eredmények általánosíthatóságát korlátozza. Minden elemzés az egyes vizsgálatok összegzett eredményeire, nem pedig a betegek egyéni terápiás válaszaira épült, ezért sok klinikai kérdés (pl. a mellékhatásokról, más gyógyszerek együttadásáról, a funkcionális javulásról stb) megválaszolatlan maradt. Nem vizsgálták az egyes szerek költséghatékonyságát sem, mivel szabadalmi védelmük többnyire lejárt, vagyis a legtöbb országban ma már generikus formában (is) kaphatók.

A szerzők mindent elkövettek a forrásadatok teljessége érdekében, ezért különös gonddal kutatták fel a nem publikált vizsgálatokat – de nyilvánvaló, hogy (főleg a régebbi szerek esetében) így sem sikerült minden információt elérniük. Az online regisztrációs listák is lehetnek hiányosak, máskor pontatlanok; a szerzők ezért tették az interneten szabadon elérhetővé az elemzés teljes adatbázisát, így remélve további kiegészítéseket vagy korrekciókat.

Összegezve: ez a jelenleg legfrissebb és legátfogóbb adatbázisra épült metaelemzés – a módszer korlátainak és a terápiás gyakorlat komplexitásának keretei között – meggyőző bizonyítékokkal szolgálhat felnőtt major depressziós betegek akut kezelésében az első antidepresszívum cél-szerű megválasztásához, illetve ennek során a beteg, a gondviselő, és a kezelőorvos közös döntéseinek optimalizálásához.

Az összefoglaló az alábbi közlemény alapján készült: Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018 Feb 20. doi: 10.1016/S0140-6736 (17) 32802-7.

A cikk megjelenését a Servier Hungária Kft. támogatta. A cikkben szereplő tartalom a szerző véleményét tükrözi.