

Az antidepresszívumok hatásának kezdete, időbeli lefolyása, és a javulás dinamikája

Az antidepresszív farmakoterápia minden ismert terápiás irányelv szerint a depresszió kezelésének alappillére; a közelmúltban felvetett kérdőjelek kapcsán újraértékelt bizonyítékok minden kétséget eloszlatnak az antidepresszívumok terápiás hasznossága felől. Sokáig tartotta viszont magát a régi hiedelem, hogy a gyógyszerek hatására akár 6–8 hétig is várni kell. Ezt különböző, plauzibilisnek látszó biológiai magyarázatokkal indokolták: a receptorok érzékenységének lassú változásával, a posztzinaptikus jeltovábbítás adaptációjához, illetve később a neuroplaszticitás reaktiválásához szükséges idővel, vagy az emocionális torzításra gyakorolt hatás késlekedésével.

A valóság ellenőrzött megfigyelése azonban következetesen cáfolja a késleltetett hatás hipotézisét. 47 randomizált klinikai vizsgálat áttekintése egyértelműen azt mutatta, hogy a legnagyobb mértékű javulás – akár aktív szerek, akár placebo mellett – az első 2 hétben mutatkozik, késleltetett hatásnak pedig semmi jele. Egy másik metaelemzés, SSRI szerekkel végzett, 28 kontrollált klinikai vizsgálat összesen 5872 betegében azt találta, hogy az aktív szer hatása már az első héten megjelenik, és már ekkor felülmúlja a placebocsoportok javulását. Egy harmadik hasonló analízis (n=7121) világossá tette, hogy a különböző antidepresszívumokkal kezelt betegeknek már 2 heti kezelés után is kétszer nagyobb az esélye tartós javulásra, mint a placebót szedőknek. A korai javulás a későbbi remisszió egyik megbízható prognosztikai jele, és jobb pszichoszociális restitúciót is ígér.

A metaanalízisek gyenge pontja mindig a módszertan. A kontrollált klinikai vizsgálatok többségét a kezelési időszak végéig elért hatásosság értékelésére tervezik, nem pedig a korai javulás célzott detektálására. Utóbbihoz a szokásos ritka (hetenkénti) hatásértékelés nem elég érzékeny; további nehézséget jelent a javulás vizsgálatonként változó definíciója, az eltérő statisztikai módszertan és az alkalmazott gyógyszerek változó adagolása. Az egyetlen időponthoz kötött javulási kritérium (gyakran a HAMD vagy a MADRS $\geq 20\%$ -os csökkenése) nem alkalmas a javulás tartósságának megítélésére, pusztán az összpontszámok alapján pedig észrevétlen maradhat az egyes tünetekben mutatkozó, esetenként klinikailag szignifikáns korai javulás, amit ráadásul a gyógyszerek kezdeti mellékhatásai

is elfedhetnek. Ezért látszott indokoltnak az újabb, 2007 januárja és 2012 márciusa között publikált idevágó adatok áttekintése további szempontok és korszerű statisztikai módszerek – mint az egyedi hatásgörbék, egyedi javulási dinamikák elemzése – segítségével.

Az antidepresszívumok korai hatásossága

Az újabb vizsgálatok továbbra is az antidepresszívumok korai hatásosságát bizonyítják. Stassen és mtsai (2007) hét különböző antidepresszívum klinikai vizsgálatának metaanalízisével (n=2848) azt találták, hogy az átlagos hatáskezdet 2 hétnél rövidebb, ezen belül a mirtazapiné gyorsabb, mint például a venlafaxiné. Egyes újabb antidepresszívumok hatáskezdeté ennél is kedvezőbb lehet. Az agomelatin hatásossága már az első kezelési hét után szignifikánsan felülmúlja a placebo mellett észlelt javulást, 2 hét után pedig nem csupán a placebónál, hanem a sertralinnál is hatásosabbnak mutatkozik. Nyílt klinikai és nagy létszámú megfigyeléses vizsgálatok egybehangzóan igazolták egyes depressziós tünetek, köztük különösen az anhedónia szignifikáns javulását az agomelattinnal végzett kezelés első két hetében.

A depresszió alaptüneteinek globális enyhülésén túl bizonyos tünetek korai javulása önmagában is klinikailag releváns. Depresszióban a szorongás és az alvászavar például külön-külön is súlyosan károsítja a pszichoszociális funkciókat, ráadásul néhány antidepresszívum mellékhatásai ezeket a kezelés korai időszakában akár még ronthatják is. Az agomelatin ezen a téren különösen kedvező tulajdonságokat mutat. Poliszomnográfiaival igazolták, hogy escitaloprammal összehasonlítva már kétheti kezelés után nagyobb mértékben csökkenti a nappali álmoságot, és előnyösebben hat több más alvási paraméterre (így az elalvási latenciára, az alvásidőre és az alváshatékonyságra). Ezzel párhuzamosan egy másik vizsgálatban az agomelatin már a kezelés első hetében is szignifikánsan kedvezőbb hatással volt az aktigráfiával regisztrált cirkadián aktivitási-pihenési ciklusra, valamint az alvás hatékonyságára, mint a sertralinnal. Mindezek az objektív mérések összhangban vannak az alvás-ébrenléti ciklus korai szubjektív javulásával, amit a betegek önértékelő skálái tükröznek az agomelatin-kezelés első heteiben.

A korai hatás a későbbi terápiás válasz előjele

Stassen és munkatársai (2007) fent idézett metaanalízisében a korán javuló betegek háromszor nagyobb valószínűséggel bizonyultak tartósan jól reagálónak (az összesített esélyhányados 8–11 között mozgott). A mirtazapinnal végzett klinikai vizsgálatok összesítésében (41 RCT, n=6562) a korai válasz ($\geq 20\%$ javulás a 2. héten) a mirtazapin, a referencia szerek, sőt a placebo esetében is nagy megbízhatósággal prognosztizálta a hat-nyolc hetes kezelés várható végeredményét: a korán javuló betegek 53%-a bizonyult tartósan jól reagálónak, ugyanakkor a kezdetben nem reagálók 90%-a(!) a kezelés végére sem mutatott javulást. A korai terápiás válasz elmaradása tehát még erősebb prognosztikai mutatónak, a várható terápiarezisztencia jelének tűnik. Hasonló eredményt adott az escitaloprammal végzett 14 klinikai vizsgálat adatainak utóelemzése: azokban annak az esélye, hogy a 2. héten egyáltalán nem reagáló betegek a 4. hétre mégis javuljanak, 20%-nál is kevesebbnek adódott. Ami igaz rövid távra, az hosszabb távon is érvényesnek tűnik: duloxetin- és escitalopram-kezelés mellett egyaránt azt találták, hogy a 2.

Sokáig tartotta magát a régi hiedelem, hogy a gyógyszerek hatására akár 6–8 hétig is várni kell. A valóság ellenőrzött megfigyelése azonban következetesen cáfolja a késleltetett hatás hipotézisét.

hétig egyáltalán nem javuló betegek terápiás kilátásai a kezelés 8. hónapjának végén is szignifikánsan rosszabbak lesznek. Ugyanezt mutatták a farmakoterápiát pszichoterápiával kombináltan alkalmazó vizsgálatok: a korai javulás azokban is megbízhatóan előrejelezte az ötödik–tizedik kezelési hét eredményeit. Eddig csupán egyetlen olyan vizsgálatot publikáltak (GENDEP), ahol ilyen összefüggés nem volt észlelhető. A klinikai vizsgálatok többsége tehát a korai terápiás válasz prognosztikai jelentőségére mutat. Ennél is fontosabb kérdés, hogy vajon megmutatkozik-e ugyanez a mindennapi terápiás gyakorlatban? Több nagy megfigyeléses vizsgálat azt jelzi, hogy a válasz igenlő. Az egyik ilyen esetben 568 depressziós járóbeteg 12 hetes kezelése során a 2. héten észlelt javulás 80–85% érzékenységgel jelezte előre a végeredményt, a korai javulás hiánya pedig 66–81% eséllyel a terápiás kudarcot. Legalább három további nyílt vizsgálat, változó kezelési időtartam és különböző antidepresszív szerek esetén is lényegében hasonló eredményeket adott. A nevezetes STAR*D vizsgálatban az indulástól a 2. hétig regisztrált tüneti válto-

zás ugyancsak jól prognosztizálta a citalopram-kezelés hatodik hetében elért javulást; az ott észlelt 80%-os „negatív predikció” (annak az esélye, hogy a 2. héten nem javult beteg a hatodik hétre sem fog javulni) elég jelentős ahhoz, hogy klinikailag is használható mutatónak tekintsük. Az egyetlen ellentmondó adat magyarázatát a hosszabb kezelési idő adhatja: 12 hét alatt nőhet annak az esélye, hogy a sokáig nem javuló betegek egy része idővel mégis reagálni fog.

A terápiás válaszok individuális dinamikája

A hatáskezdet vizsgálatában rendszerint egy küszöbértéket definiálnak a kezelés adott időpontjában (pl. 2 hét után $\geq 20\%$ javulás egy skálán), azaz kategorizálják a betegeket (javult – nem javult). Ez a további időpontokban rendelkezésre álló adatokhoz képest információvesztés, és a javulás időbeli alakulását sem veszi figyelembe. Több kutató javasolta ezért, hogy a klinikai vizsgálatok adataiból származó javulási görbék teljes időbeli lefutását elemezzék. A hagyományos statisztikai módszerek azonban ezt minden beteg esetében egységesnek tételezik fel és átlagolják; ha viszont a valóságban a javulás időbeli dinamikája betegenként eltérő, akkor az átlagolás ezeket a különbségeket eltünteti, és így pontosan az az információ vesz el, amit éppen a javulási görbék egyedisége, különbözősége hordozhat.

Egy újabb statisztikai eljárás, a „kevert növekedési modell” (*growth mixture analysis, GMM*) éppen a heterogén időbeli lefutású választípusok, az eltérő reakciómódok „szétválogatását”, és a különböző típusok felismerését célozza. A módszer – egy regresszióelemzéshez hasonló eljárásból kiindulva – az egyes betegek javulási görbéit „látens osztályokba” igyekszik sorolni, amelyek időben különböző dinamikájúak, de egyazon osztályon belül homogénnek tekinthetők. Ezzel megkülönböztethetővé válnak az egymástól eltérő egyéni reakciómódok, mint például a gyors korai javulás, a késleltetett hatáskezdet, vagy a lassú, egyenletes javulás. A GMM képes a klinikai vizsgálatok longitudinális adatsorainak betegenkénti elemzésére, nem túl érzékeny a hiányzó adatokra, és az utóbbi években egyre több területen, köztük klinikai gyógyszervizsgálatok metaanalízisére is alkalmazták.

Az egyik ilyen utóelemzés hét olyan összehasonlító vizsgálat adatait összegezte, amelyekben a duloxetint hasonlították össze különböző SSRI szerekkel és/vagy placeboval. A GMM három különböző választípust különített el, közülük kettőt az aktív szerekkel kezelt csoportokban. Az egyes gyógyszerekre adott választípusok összességében nem volt különbség: mindegyiken belül elkülö-

níthető volt egy „jól reagáló” csoport (a betegek 76%-a) a placebocsoportot szignifikánsan felülmúló javulással, és egy „rezisztens” csoport (a betegek 24%-a), akik *rosszabul* reagáltak a kezelésre, mint a placebót szedők. Ha ezt a kétféle választípust átlagolták volna, akkor a valóságos antidepresszív hatás jelentős része homályban marad. Így viszont az is kiderült, hogy a jól reagáló betegek válasza korai, gyors és tartós, szemben a placebocsoportok fokozatos és lassú javulásával. Érdeemes megjegyezni, hogy ez utóbbit régen pont fordítva gondolták...

A korábban említett GENDEP vizsgálat utóelemzése során a GMM kétféle választípust különített el: a betegek 75%-ában egy lassú, fokozatos, 25%-ukban pedig egy korai és gyors terápiás választ. Egy még újabb statisztikai módszer (*longitudinal latent class analysis*, LLCA – ez a szabálytalan lefutású időgörbék megkülönböztetésére is képes) kilenc különböző választípust tudott felismerni. Közülük négy gyors kezdeti javulást és jó terápiás végeredményt mutatott (ide tartozott a betegek 45%-a), másik négy pedig sem korai, sem késői terápiás választ nem jelzett (a betegek 37%-a). A kilencből csupán egyetlen válaszgörbe utalt késleltetett hatásra (korai hatástalanság után mégis jó terápiás eredmény, a betegek 18%-ában). Együttvéve tehát a gyors – 3 hetes – javulás a betegek 82%-ában előrejelzi a terápiás végeredményt. Hozzá kell tenni, hogy a módszer megbízhatósága még kiforratlan: az eredeti adatok csak bizonytalanul illeszkednek a számított választípusokhoz.

Következtetések

Az antidepresszívumok várható hatásosságának előrejelzése a gyakorlat számára nagyon fontos: egyfelől segítheti a terápiás együttműködést, másfelől a terápiarezisztencia

korai felismerését. A módszertani korlátokat is figyelembe véve mind a kontrollált, mind a megfigyeléses vizsgálatok döntő többsége igazolja, hogy az antidepresszívumok hatásossága már a kezelés első 2 hetében megmutatkozik, és a korai javulás prognosztizálja a jó terápiás választ, illetve a remissziót. Az is kiderült, hogy a kezdeti javulás elmaradása még megbízhatóbban, még nagyobb valószínűséggel jelzi előre a várható terápiás kudarcot. Ennek klinikai jelentősége nem hangsúlyozható eléggé: a kezelés első 2-3 hetében gyakori ellenőrzésekkel kell keresni a javulás korai jeleit, és azok teljes hiányában további várakozás helyett ajánlatosabb terápiamódosítást mérlegelni (dóziskorrek-

Mind a kontrollált, mind a megfigyeléses vizsgálatok döntő többsége igazolja, hogy az antidepresszívumok hatásossága már a kezelés első 2 hetében megmutatkozik, és a korai javulás prognosztizálja a jó terápiás választ, illetve a remissziót.

ció, gyógyszerelváltás, augmentáció – *ebben a sorrendben!*). Ugyanezért, a korai javulás megbízható megítélése érdekében javasolják sokan a tüneteskálák rutinszerű alkalmazását a gyakorlatban is. A fentiekből következik, hogy a kritikus tüneteket (mint a szorongás vagy az alvászavar) gyorsan és erőteljesen javító antidepresszívumok a beteg számára különösen előnyösek. Az egyedi terápiás választípusok elemzése pedig – a remélt új biomarkerekkel együtt – hozzájárulhat a depressziós betegek személyére szabott, individualizált farmakoterápia kidolgozásához.

Az ismertető az alábbi közlemény alapján készült:

Lam RW: Onset, time course and trajectories of improvement with antidepressants. *Eur Neuropsychopharm* 2012;22:492–498.