

**Irányelv antidepresszánsok klinikai vizsgálatára**  
**Borvendég János dr.**

Az alábbiakban ismertetett irányelvet az Európai Gyógyszerügynökség egyik albizottsága (Efficacy Working Party) dolgozta ki, majd az emberi alkalmazásra szánt gyógyszereket értékelő „csúcs”-bizottsága, a CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) fogadta el 2002-ben.

Az irányelv szerint egy gyógyszer csak abban az esetben tekinthető antidepresszánsnak, ha hatékonysága major depressziós epizódban bizonyított.

(Ez az irányelv csupán a major depresszió gyógykezelésére kifejlesztett szerekkel foglalkozik.)

A major depresszió gyakori betegség. Egyes felmérések szerint a felnőtt lakosság akár 15%-át is érintheti, de nőknél ez a szám elérheti a 25%-ot is. A betegség legsúlyosabb következménye az öngyilkosság. Az esetek egy részében krónikus betegségről van szó, melyben relapszus vagy a betegség kiújulása gyakran megfigyelhető.

A major depresszió kezelése vonatkozhat az akut tünetek megszüntetésére, az elért terápiás eredmény megtartására, de vizsgálatok célja lehet a relapszus vagy a rekurrencia megakadályozása, prevenciója.

**Speciális problémák az antidepresszánsok klinikai vizsgálatánál**

**Placebo alkalmazása**

Placebo alkalmazása antidepresszánsok vizsgálata során, major depresszióban etikailag nagyon is vitatható.

Az eddigi tapasztalat azonban sajnos azt mutatja, hogy nagyon nehéz egy új vizsgálati szer hatékonyságát major depresszióban referens anyag hatékonyságával összehasonlítani. Az ún. placebo hatás depresszióban igen jelentős. A statisztikailag szignifikánsnak talált különbség sok esetben klinikai jelentőséggel nem bír.

Érdekes megfigyelés szerint olyan háromkarú vizsgálatokban, ahol a vizsgálati szer hatását placebóval és referens gyógyszerrel hasonlították össze, a vizsgálatok jelentős részében az aktív kontroll gyógyszer hatása nem különbözött a placebótól. (Ez persze azt is jelezheti, hogy a vizsgálati szerv elkészítése vagy végrehajtása hibás volt.)

Nem lehet továbbá ún. „non inferiority” határértéket megállapítani.

Tudományos szempontból tehát a randomizált, kettős-vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos vizsgálat tervezése és elvégzése az ideális megoldás.

De a már említett etikai problémák miatt ún. „superiority” vizsgálat, aktív komparátorral szemben, mint alternatív megoldás az irányelv szerint elfogadható. (Ebben az esetben a vizsgálatnak azt kell bizonyítania, hogy az új termék hatásosabb, mint a referens készítmény.)

A placebóval történő összehasonlítás különben nemcsak hatásosság, hanem az esetlegesen jelentkező mellékhatások értékelését is megkönnyíti. Mindazonáltal a placebo alkalmazása major depresszióban etikai szempontból mint említettem vitatható, különösen akut, súlyos epizód esetén. A magyar jogi szabályozás ezt kifejezetten tiltja (lásd 35/2005. EüM rendelet 4. bekezdésében hivatkozott módszertani útmutató).

Az irányelv szerint, ha placebo alkalmazására mégis sor kerülne, a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, és az érintett állapotromlás esetén a vizsgálatból ki kell lépíteni és megfelelő terápiában kell részesíteni.

De az irányelv arra is figyelmeztet, hogy súlyos etikai hiba hatástalan, vagy bizonytalan hatású készítmény forgalomba hozatalát engedélyezni major depresszió kezelésére.

**Relapszus, a betegség kiújulása**

Relapszus az a folyamat, amikor a depresszió tünetei a gyógyszer elhagyása után azonnal jelentkeznek. A tünetek az index epizód részei. A betegség kiújulásáról (rekurrenciáról) viszont akkor beszélünk, amikor a depresszió tünetei olyan időszak után jelentkeznek ismét, amely alatt a beteg gyakorlatilag tünetmentes volt. Ezt úgy tekinthetjük, mint egy új epizód jelentkezését.

A depressziós betegség lefolyása nagy változatosságot mutat. Ennek megfelelően a kezelés célja is különböző lehet. Így az akut tünetek mérséklése, illetőleg megszüntetése, az ezt követő időszakban (az epizód tartama alatt) a tünetek súlyosbodásának megakadályozása, azaz az elért terápiás eredmény megtartása, majd a relapszus elkerülése.

Az akut kezelés időtartama minimum 8-12 hét, a folyamatos, illetőleg fenntartó kezelés időtartama 6 hónap legyen.

Egy antidepresszáns törzskönyvezéséhez tehát bizonyítani kell a szer akut terápiás hatását a depressziós epizódban, és hogy ezt a hatást a szer biztosítani tudja az epizód lezajlása során. A protokollnak olyan elemeket is tartalmaznia kell, amelyek a suicidum rizikóját a minimumra csökkentik.

A tünetek visszatérésének (a rekurrenciának) prevenciója, illetőleg ennek bemutatása nem kötelező része a benyújtandó klinikai dokumentációnak. Ha azonban a kérelmező ezt be akarja építeni a készítmény indikációjába, azt speciálisan tervezett és végrehajtott vizsgálat eredményeivel kell bizonyítani.

### Az eredmények extrapolálhatósága

A szorongás tüneteivel kevert depresszió esetén a vizsgálónak meg kell állapítania, hogy a szorongás a depresszió részintéte, vagy co-morbiditásként (pl. GAD) jelentkezik. Ez utóbbi eset fennállása esetén a beteget ne vonjuk be a vizsgálatba.

Psychotikus depresszió vizsgálata is más protokoll szerint történik.

A major depresszió klasszifikálható enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos depresszióra.

A vizsgálatba először a közepesen súlyos depresszióban szenvedőket vonjuk be, majd a vizsgálatok kiterjeszthetők súlyos depresszióban szenvedőkre is. (Enyhe depresszióban szenvedőknél nehéz a hatékonyság bizonyítása.)

### Terápia rezisztens beteg

A major depresszióban szenvedő betegek mintegy 30%-a a jelenleg rendelkezésre álló szerekre nem vagy csak kis mértékben reagál.

Terápiarezisztens a beteg, ha két különböző hatástani csoportba tartozó antidepresszáns megfelelő dózisban és ideig történő alkalmazása nem hozza meg a várt terápiás eredményt.

Úgynevezett terápiarezisztens betegek klinikai vizsgálatba történő bevonása esetén a komparator lehet placebo, esetleg aktív gyógyszer is, ez utóbbi esetben azonban alkalmazását indokolni kell.

Idős betegeknél különbözhet a vizsgálati szer kinetikája, de eltérő lehet a gyógyszer farmakodinámiás hatása, sőt a mellékhatások gyakorisága, súlyossága is.

Az irányelv két lehetőséget kínál annak megválaszolására, hogy vajon a szer biztonságosan alkalmazható-e idősebb betegeken. Egyrészt a teljes adatbázist át kell vizsgálni, másrészt, és ez a helyesebb megoldás, speciális vizsgálatokat kell tervezni és végezni idős major depresszióban szenvedőkön.

Dózis-hatás vizsgálat végzése különösen fontos lehet abban az esetben, ha a vizsgálati szer hatásmechanizmusa új.

Legújabb ismereteink is arra utalnak, hogy a gyermekek

és a serdülők másképpen reagálnak az antidepresszánsokra, mint a felnőttek. Másképpen jelentkezhetnek a depresszió tünetei, a betegség lefolyása, ezért szükséges lehet speciális pszichometriai tesztek összeállítása. Eltérők lehetnek a szer mellékhatásai is.

A mellékhatások szempontjából igen fontos a szer hatását vizsgálni a kognitív funkciókra, tanulásra, növekedésre, endokrin funkciókra.

### A hatásosság kritériumai, azok vizsgálata

Meg kell különböztetni a statisztikai szignifikanciát a klinikai hatás „szignifikáns” voltától. Amennyiben az eredmények statisztikailag erősen szignifikánsak, akkor alaposan meg kell azt is vizsgálnunk, hogy azok milyen klinikai hatásban tükröződnek. Minden esetben a hatás klinikai relevanciája legyen az alapja a haszon-kockázat arány megállapításának.

A magas mintaszám és a vizsgálatok ismétlése jelentősen csökkenti a vizsgálatok megbízhatatlanságát.

### Rövid időtartamú vizsgálatok

A javulást, azaz a kezelés végén mért értékeket az alapértékekhez viszonyítjuk. A tüneteket, illetve azok változását pszichometriai tesztek segítségével értékeljük, de a vizsgálati szer hatékonyságát a vizsgálati szerre reagáló betegek %-os arányával is jellemezhetjük. Mit nevezünk elfogadható reagálásnak, válasznak? Elfogadható, ha ezt a vizsgálati teszttel mért értékekben észlelt legalább 50%-os csökkenésben (javulásban) határozzuk meg.

A remissziót úgy definiálhatjuk, hogy a beteg a depressziós szindrómáját tekintve tünetmentessé vagy gyakorlatilag tünetmentessé vált.

### Hosszabb időtartamú vizsgálat

A hatékonyságot a kezelés alatt relapszusba került betegek számával jellemezhetjük, illetőleg azon idő tartamával, ami a remissziót követően a relapszusig eltelt.

A relapszust definiálni kell a vizsgálati tervben (klinikai releváns depressziós tünetek megjelenése, validált pszichometriai teszten több alkalommal meghatározva).

### A hatásosság mérésének módja

A vizsgálati szer hatékonyságát validált pszichometriai mérőskála segítségével határozzák meg és így a hatékonyság numerikusan is kifejezhető.

Leginkább a 17 tünetcsoportot tartalmazó *Hamilton* depressziós mérőskálát, valamint a *Montgomery Asberg* depressziós mérőskálát használják a depresszió súlyosságának meghatározására. Ezen túlmenően a másodlagos változók mérésére különböző, ún. globális mérőeszközöket is alkalmaznak. Minden pszichometriai mérőskála esetében a legfontosabb követelmény, hogy validált legyen és érzékeny.

### A vizsgálat tervezése

#### A bevonásra kerülő betegek

A betegeket vagy a DMS IV., vagy a BNO 10 alapján kell klasszifikálni.

További deskriptív paraméterek: a depressziós tünetek súlyossága, a depresszió időtartama, az epizódok gyakorisága, az előző kezelés eredménye, stb.

Kívánatos, hogy a bevont populáció különösen a dózishatás, valamint a „pivotal”, tehát a kérelmet elsődlegesen támogató vizsgálatokban homogén legyen.

A korai vizsgálatok történhetnek hospitalizált betegeken, a későbbiek során azonban be kell vonni ambuláns betegeket is.

Tudományos szempontból a legmegfelelőbb a randomizált, párhuzamos csoportos, kettős-vak, placebokontrollált vizsgálat.

Alternatív megoldásként a vizsgálatban aktív referens gyógyszer is alkalmazható. A referens gyógyszer választását és dózisát indokolni kell.

Előzőleg antidepresszáns szerekkel kezelt betegeknél a vizsgálati szer adása előtt kimosási (wash out) periódus beiktatása szükséges.

A vizsgálatba bevont betegek számát biostatistikai kritériumok alapján kell meghatározni. A statisztikai értékelésnél mind a kezelésbe bevont betegek (ITT = Intent to treat), mind a vizsgálatot ténylegesen befejezők (PP = Per protocol) számát, illetőleg adatait figyelembe kell venni.

A vizsgálatokat megfelelő gyakorlati oktatásban kell részéltetni. Vizsgálni kell az ismételt elvégzett psychometriai értékelés konzisztenciáját az adott egységben, továbbá az értékelés homogenitását, vagy eltérő voltát az egyes centrumok között.

Psychoterápia ugyan alkalmazható, de gondolni kell arra, hogy ez növelni fogja a placebo effektust.

#### A vizsgálat stratégiája

- Farmakodinámias vizsgálatokkal inkább csak a szernek a kognitív funkciókra, az alvás struktúrájára, a reflexidőre kifejtett hatása tanulmányozható. (Ezek inkább a szer mellékhatásaira vonatkozó megfigyelések.)
- Farmakokinetikai vizsgálatok végzése feltétlenül szükséges a megfelelő dózis, dozírozás kialakítása céljából.

- Interakciós vizsgálatot elsődlegesen más, gyakrabban alkalmazott psychotrop anyagokkal, alkohollal célszerű végezni.
- Rövid hatástartamú vizsgálatok: kontrollált, párhuzamos csoportos, fix dózisu vizsgálat, általában három dózisszinten. Kerüljön megállapításra a legalacsonyabb, de még hatásos és az optimális dózis. Ajánlatos aktív referens gyógyszert (esetleg placebót) kapó csoportot is szerepeltetni a vizsgálatban.

A vizsgálat célja mindig a „szuperioritás”, azaz a nagyobb hatás bizonyítása akár a placebóval, akár a referens gyógyszerrel szemben.

#### Tartós klinikai vizsgálat

Kettős-vak, randomizált, párhuzamos csoportos, kontrollált vizsgálat.

Célja: a termék hatékonyságának bizonyítása, a depressziós epizód teljes időtartamára vonatkozólag.

#### A gyógyszerbiztonság szempontjai

Minden észlelt mellékhatást gondosan dokumentálni kell. A kieső betegeknél, továbbá a súlyos mellékhatást elszenvedő, vagy meghalt betegeknél az adatait részletesen elemezni kell.

Külön figyelmet kell fordítani azokra a mellékhatásokra, amelyek a szer farmakológiai hatásai alapján várhatók (pl. antimuscarin, antiadrenerg, dopaminerg, antihisztamin, serotoninerger stb. hatások).

Gondolni kell a megvonásos tünetek vagy rebound phenomenon jelentkezésére, a szerhez való hozzászokás kialakulására.

Figyelni kell a szer központi idegrendszerre kifejtett hatásait (kognitív funkciók, gépkocsivezetés). Az esetleges haematológiai reakciók közül: a neutropenia, agranulocytosis, aplasticus anaemia emelhető ki.

Cardiovascularis események, hyper/hypotonia, a QT intervallum esetleges megnyúlása, továbbá az eddigi tapasztalatok alapján a szexuális funkció figyelemmel kísérése is fontos része a mellékhatás monitorozásnak.