

BÖLCSŐTŐL A KOPORSÓIG? ELVÁRÁSOK AZ ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOKKAL SZEMBEN

FRECSKA EDE

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet

Érkezett: 2005. 03. 10.

Elfogadva: 2005. 03. 20.

ÖSSZEFOGLALÁS

A klinikai gyakorlat igényei magasak az atípusos, másodgenerációs antipszichotikumokkal (MGA) szemben, ugyanakkor az ellenőrző vizsgálatok csak lassú ütemben, kis lépésekben haladva igazolják a klinikai sejtéseket, elvárásokat. A szakma szűkében van kellő számú és meggyőző erejű kontrollált vizsgálatnak. A klinikai pszichofarmakológia jelenleg a hézagpótló metaanalízisek korát éli. Közülük az egyik legismertebb és legalaposabban kidolgozott igazolja néhány MGA-nak a tradicionális szerekekkel szembeni előnyét az antipszichotikus hatás vonatkozásában (Davis és mtsai. 2003). A megkülönböztetett csoporton belül klozapin és amisulpirid jár élen a vizsgált effektus nagyságában. Jelen cikk elemzi az említett tanulmányt, kitér metodikai előnyeire és korlátaira, majd gyakorlati trendeket és elméleti megfontolásokat figyelembe véve predikcióba bocsátkozik arra vonatkozóan, hogy a *post marketing* fázis dózismódosító hatása mennyiben értékeli át következtetéseiket.

KULCSSZAVAK: amisulpirid, antipszichotikumok, dopamin D2 receptorok, haloperidol, klozapin, kontrollált klinikai vizsgálatok, szkizofrénia

FROM CRADLE TO GRAVE? EXPECTATIONS FROM ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

Clinical expectations are high toward atypical, second generation antipsychotics (SGAs). Controlled clinical trials supporting the superiority of SGAs over traditional agents are scarce. Meta-analysis of existing data may come for the rescue but that kind of method has its limitations. One of the most meticulous approaches (Davis et al. 2003) reached the conclusion that some, but not all, SGAs are more efficacious than traditional ones. Within the group of distinguished drugs, clozapine and amisulpride have the highest efficacy. Present paper critically overviews the study of the Davis group. Based on *in vivo* D2 receptor binding data of the new SGAs and the usual post marketing changes of clinical dosing, it is expected that some of the currently and most recently marketed SGAs may show similar superiority.

KEYWORDS: amisulpride, antipsychotic drugs, clozapine, controlled clinical trials, dopamine D2 receptors, haloperidol, schizophrenia

BEVEZETÉS

A kilencvenes évek látványos változást hoztak a szkizofrénia kezelésében. Hosszú kihagyást követően, sorra egymás után jelentek meg újabb és újabb antipszichotikumok e betegség kezelésére. A farmakoterápia több látványos és kevésbé látványos szempontból is módosult. A gyógyszer-tesztelés technikája kifinomult, a gyógyszerelés költségesebbé vált, mind a szakma, mind a betegek igénye fokozódott a mellékhatásokkal szemben (már bocsá', de korábban latba esett az, hogy mennyi a súlya egy krónikus betegnek, vagy hogy a Melleril *torsade de pointes*-t okoz-e vagy sem?), az alkalmazott dózisok csökkentek klórpromazin

vagy haloperidol ekvivalenciában számolva, és a kutatás eddig nem látott intenzitással próbálta felderíteni az egyes antipszichotikumok közötti különbségeket. Az „agy évtizedének” eredményei, a gyárak között kiéleződött kompetíció, az emelkedett költségek soha nem látott elvárásokat vontak magukkal.

TÚLZOTT IGÉNYEK?

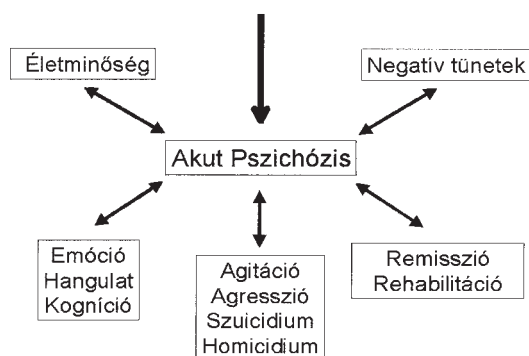
Nézzük csak, mi mindent várunk el manapság egy új atípusos, másodgenerációs antipszichotikumtól (MGA). Hát azt, hogy hasson a szkizofrénia pozitív tüneteire, úm. hallucinációk, téveszmék, dezorganizált viselkedés és gondolkodás; negatív tü-

neteire, úm. autisztikus tendenciák, szegényes kommunikáció, motiválatlanság; járulékos tünetteire úm. szorongás, agitáltság, depresszió, felhangoltság, agresszió, szuicidium, homicidium; javítsa a relapszus rátát, kogníciót, a betegek rehabilitációját és életminőségét. Mindezt persze minimális mellékhatások árán. Ráadásul nem csak szkizofréniában, hanem gyermekkori viselkedésszerű rendellenességekben, bipoláris zavarban, pszichotikus depresszióban, bordeline személyiségben, anorexiában, bulimiában, mentális retardációban, delíriumban, demenciában. Hasson, alkosson, gyarapítson nemtől és kortól függetlenül a bölcsőtől a koporsóig. Nem sok ez egy kicsit? A fogat mintha megszaladt volna. Honnan ez a nagy elvárás egy szerrel szemben?

JOGOS KÉTELYEK?

A betegség oldaláról tekintve ez az igényesség teljesen érthető és elfogadható. A probléma ott van, hogy ezt a magas mércét sem a szkizofréniá pathomechanizmusáról való tudásunk, sem a gyógyszeresztelés, bevezetés jelenlegi technikája nem támogatja. Kétségtelenül, van összefüggés az akut pszichotikus és egyéb járulékos tünetek között (1. ábra), ám a kettős nyilak logikai összefüggést és nem időbeli reverzibilitást reprezentálnak.

1. ábra
Az antipszichotikus kezelés paradoxonja



Arra számítani, hogy egy MGA javítani fogja a kogníciót, motivációt, szociabilitást, annyira megalapozott, mint az inzulintól elvárni, hogy javítsa egy cukorbeteg már kialakult diabetikus nephropathiáját. Talán elérhető ez a jövőben egy x-generációs antipszichotikummal, ám ma még nem tartunk ott. A szkizofréniá kezelésében alkalmazott gyógyszerek tesztelésének *sine qua non*-ja mindmáig az antipszichotikus hatás. Pont. Akkor miért várjuk el azt, hogy egy a II-es fázisból a III-as fázisba lépő szer "agyfényesítő" legyen? Persze, kü-

lönöző elméleti és gyakorlati megfontolások alapján erre lehet számítani, és szerencsésebb befutók kifutás után, *post marketing* vizsgálatokkal annak bizonyulhatnak.

INGATAG ALAPOK?

Egy gyógyszer bevezetésének útja többlépcsős, tekervényes, gyakran rejtett buktatókkal tele, mert egy módszer sem tökéletes. A klinikai pszichofarmakológia hajnalán klinikai megfigyeléssel, esetleírással indult egy szer karrierje, ám megbízhatóság tekintetében ez a megközelítés áll a rangsor alján. Hitelességben nem sokkal következnek ezután a placebo mellőző nyílt vizsgálatok. Az elfogadás végeredményben többközpontú, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatok (RPCT) eredményeitől függ és két szer közötti különbséget az ún. fej-fej melletti vizsgálatok vagy meta-analízisek dönthetik el. Az utóbbi kettő sem mentes hibáktól, sőt validitás szempontjából a RPCT alá sorolandók. Miért? A megválaszoláshoz lépünk vissza egyet, és nézzünk utána miért van szükség RPCT-ra egy gyógyszer forgalmazásához, miért kell a vizsgálatban résztvevő betegeket placebo hatásnak kitenni, ahelyett hogy egy standard, hagyományos szert választanánk referenciának.

Egy gyógyszer vizsgálat – mondjuk III-as fázisú – is teszt. Egy teszt lehet álopozítív vagy álnegatív. Ha egy RPCT hamis azonosságot mutat a két szer között, azaz a vizsgált anyag nem tűnik különbözni a placebónál – bár az – nem lesz belőle gyógyszer: a kifejlesztő cég a vesztes. Ha egy referens használatán alapuló vizsgálat hamis azonosságot mutat a két szer között, azaz a vizsgált anyag a komparátorral azonos hatásúnak tűnik, akkor piacra kerül és marad addig, amíg a klinikai tapasztalat *post-marketing* analízisek útján cáfol: így több száz beteg lesz a vesztes. Talán ebben a megvilágításban már kevésbé tűnik etikátlannak a placebo alkalmazása gyógyszeresztelésben. Hamis azonosság esélye a placebo hatás mértékének függvénye, amire pszichiátriai kórképekben, különösen depresszióban igencsak lehet számítani, míg a téves különbségre kevésbé. Két valóban hatásos szer fej-fej melletti vizsgálatában az esetleges limitált hatáskülönbséget (amely általában kisebb mint placebohoz viszonyítva) kiegyensúlyozatlan csoportkülönbségek, a „zajok” elfedhetik. Az is számít, és az eredményeket módosíthatja, bármelyik irányban elhúzhatja, hogy a referencia szert milyen dózisban adagolják. A statisztikai erő növelését esetszám emeléssel lehet elérni, ami kis hatáskülönbség esetén jelentős mértékű lehet. Eb-

ben segíthetnek a meta-analízisek. A meta-analízis előnye, hogy sok rendelkezésre álló vizsgálat adatait tudja kombinálni a statisztikai erő növelésének érdekében. Hátránya, hogy csak a rendelkezésre álló vizsgálatok adatait tudja kombinálni (tálán meglepődik a Nyájás Olvasó, de léteznek elszüllyesztett adatok, és ez az ún. „fiók hatás” szelekciós hibát okozhat), a kombinálás kritériumai nem mellőzhetnek némi önkényességet (pl. a sok vizsgálat különböző típusú referenseit és dózisait hogyan ömlesztik egybe) így az ebből adódó hibahatások összegződhetnek. Egy meta-analízis könnyen ki lehet téve egy-két komponens vizsgálat negatív hatásainak (*hijacking*). Mindezek észben tartása segíthet a következő szakaszban bemutatásra kerülő szakmai bizonytalanságok megértésében.

VONAKODÓ IRÁNYELVEK?

A legalapvetőbb és legkényesebb feladat egy adott beteg terápiás tervének kidolgozásában az, hogy melyik antipszichotikumot válasszuk számára. Nem is olyan rég a vizsgálatok még azt sugalmazták a klinikusoknak, hogy „Nincs meggyőző bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az atípusos antipszichotikumok effektívebbek, vagy jobban tolerálhatóak lennének a konvencionális szerekénél” (Geddes és mtsai. 2000). Mindez elhangzott és irányelvekbe került majd tíz évvel az első MGA bevezetése után! Sokunk klinikai intuíciója nem vágott egybe ezzel a verdikttel, de a XXI. század elején intuíciónak nincs helye a terápiás irányelvek kidolgozásában. Sejtettük – és jöttek hamarosan a kontrollált bizonyítékok (Citrome és Volavka 2004; Mortimer 2004), hogy a MGA-ok felülmúlják a konvencionális, elsőgenerációs antipszichotikumokat (EGA), de eleinte ezt inkább a mellékhatások vonatkozásában igazolták. Ez sem volt mellékes az elfogadtatásukért, támogatásukért folytatott lobbizásban, hiszen a jó gyógyszer-tolerancia nagyban segíti a terápiahűséget, amely a relapszus ellen hat és hosszútávon költségcsökkentő tényező (Mauskopf és mtsai. 2002; Csernansky 2003). Betegnek és orvosnak elég az érvelés első része, de a *managementre* az utolsó pont jobban hat. Majd Davis és mtsai (2003) meta-analízisük alapján megtették a következő lépést az irányelvek differenciáltabbá tételéhez: “Néhány MGA hatékonyabb az EGA-oknál, tehát a MGA-ok nem alkotnak homogén csoportot.”

ATÍPUSOSABBAK AZ ATÍPUSOSAK KÖZÖTT?

Davis munkacsoportja áttekintette az antipszichotikumok klinikai vizsgálatának 50 éves (1953 és 2002 közötti) irodalmát. Átfésültek publikált cikkeket, irodalmi hivatkozásokat, kongresszusi posztereket, a *Food and Drug Administration* adatbázisát, sőt publikálatlan adatokat is előhívtak. Végül meta-analízisük olyan randomizált, kontrollált, fej-fej melletti vizsgálatokat foglalt magában amelyek közül 124 MGA-ot EGA-mal hasonlított össze, és 18-ban a MGA-ok voltak egymással összehasonlítva. A rendelkezésükre bocsátott adatokból két független vizsgálójuk extrahálta a vizsgált csoportok elemszámát, átlagát és szórását (SD), ami az effektus kiszámításához nélkülözhetetlen:

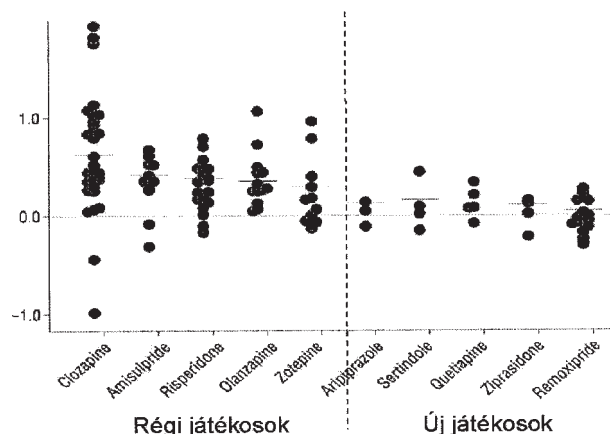
$$\text{effektus} = \frac{\text{MGA okozta javulás} - \text{EGA okozta javulás}}{\text{összesített SD}}$$

Gondosan felépített meta-analízisükben arra is ügyeltek, hogy függetlenítsék eredményeiket a komparátor EGA-ok dózisától. Eredményül azt kapták, hogy négy antipszichotikum, a klozapin, amiszulpirid, risperdal és olanzapin hatásosabbnak bizonyul a többinél – közülük a klozapin kiemelkedően effektív, ezt követi az amiszulpirid. A fennmaradó hat MGA hatása ekvivalensnek tűnt a komparátor EGA-éval (2. ábra), bár a szerzők nem zárták ki későbbi vizsgálatok módosító hatását pozitív irányban. Konklúziójuk lényege, hogy a MGA-ok nem alkotnak homogén csoportot, nem egyenrangúak. Vajon, ez lenne a végső szó a polémiában?

A PRAXIS SÚLYA

A 2. ábrát a szerző osztotta ketté „Régi játékosokra” és „Új játékosokra” annak alapján, hogy az egyes MGA-ok mióta vannak klinikai gyakorlat-

2. ábra. Az MGA-ok effektusának meta-analízise



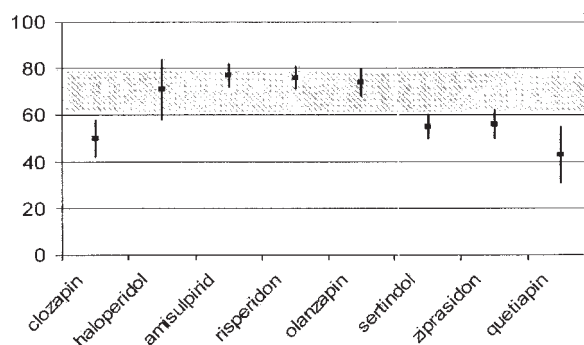
ban. Ez nem mindig áll párhuzamban a kifejlesztett molekula korával. Jól látható, hogy Davis-ék meta-analíziséhez is kevesebb vizsgálat állt rendelkezésre az újak esetében. Egy gyógyszer érvényesülése a klinikai gyakorlatban dől el. A forgalmaztatáshoz nélkülözhetetlen RPCT-ok feladata a praxis modellálása, annak szolgálata. Illetve lenne, ha marketing szempontok többé-kevésbé nem befolyásolnák ezt. Ugyanis manapság érvényben van, hogy amikor „új játékosok” lépnek a pályára a marketing fő célkitűzése az, hogy biztonságosabbak legyenek a komparátor EGA-okhoz és rivális MGA-okhoz képest. A nagyobb hatékonyság, mint cél elérése bizonytalan kimenetelű. Ezek a megfontolások nagyban kihatnak arra, hogy a II-es és III-as fázisú vizsgálatok milyen dózist javallatot céloznak be. Kiemelendő tény, hogy a legtöbb „régijátékos” esetében volt dóziszváltozás a piacra bocsátás után. A legelső, a risperidon, helyzetében csak az EGA-ok voltak a riválisok, így a forgalmazó „fölé lőtt”: a 6-16 mg javasolt dózis lecsökkent 2-6 mg-ra. A későbbi jövevény olanzapinnál már alá céloztak, és a 10-15 mg javasolt dózist a gyakorlat megnövelte 15-20+ mg-ra. A quetiapin (nem igazán új játékos, de a rendelkezésre álló kontrollált adatok alapján olyan mint egy kezdő) vonatkozásában a 300 mg-os kezdeti dózist 700+ mg-ra kellett módosítani, ami még nem tükröződött a Davis csoport meta-analízise által felhasznált vizsgálatokban. Az új jövevények klinikailag hatásos adagjainak finomítására még nem volt idő, a klinikai gyakorlat csak most hangolja be a II-es III-as fázisban vizsgált dózisaikat, és az elmondottak alapján dózisznövelés valószínűsíthető a közeljövőben.

TÖBB GÁZT?

Az, hogy az új pályások esetében lehet még szó dózisuik emeléséről, jól tükröződik az *in vivo* PET vizsgálatokban (3. ábra; Xiberas és mtsai 2001-es, valamint Seeman és mtsai 2002-es munkája alapján).

Figyeljük meg, hogy a kiforrottabb MGA-ok esetében a striatális D_2 receptor blokádban abba a biztonsági sávba esik (a klozapin mint sokszor, most is kivétel), amit az EGA-ok klinikailag hatásos dózisaiban vizsgálatokban térképeztek fel. Arról van szó, hogy minimálisan 60%-os striatális D_2 receptorblokádban szükséges az antipszichotikus hatáshoz. A 80% feletti antagonizmus már extrapyramidális mellékhatásokhoz vezethet (Grunder és mtsai. 2003). A sertindol, ziprasidon, quetiapin (és

3. ábra
In vivo striatális D_2 recepto blokádban az antipszichotikumok klinikailag hatásos dózisaiban



klozapin) klinikai dózisaik nem érik el azt a 60%-os D_2 blokádot, ami a striatumban szükséges a klinikai hatáshoz (4. ábra). Az aripiprazolnak, mint parciális D_2 agonistának a funkcionális blokádban nem vizsgálható közvetlen agyképezéssel. Bár az aripiprazol tényleges D_2 receptorkötése elérheti a 95%-ot (Grunder és mtsai 2003), az effektív D_2 blokádban valószínűleg messze alatta van ennek az értéknek. Akkor miért nem hatástalanok ezek a szerek, éppúgy mint az EGA-ok a 60%-os küszöb alatt? Magyarázatul szolgálhat erre egy mechanizmus, amely közös a jelenleg forgalmazott MGA-ok vonatkozásában. Nevezetesen, feltételezhető egy kiegészítő antipszichotikus effektus a kérgi dopaminra kifejtett hatásból származóan (5. ábra).

4. ábra
Antipszichotikus hatás a striatumban

- Striatális D_2 receptorblokádban > 60% az EGA-k klinikailag hatásos dózisaiban.
- Striatális D_2 receptorblokádban > 40% a MGA-k klinikailag hatásos dózisaiban
- Ezt a < 20% hiányt valamilyen más mechanizmusnak kell pótolnia.
- A kiegészítés jöhet a kérgi dopaminra gyakorolt hatásból.

KÖVETKEZTETÉSEK

Összegzésül elmondható, hogy a Davis csoport gondosan kivitelezett meta-analízise érvényes hatásbeli különbségeket mutat a MGA-ok jelenleg elfogadott klinikai dózisaiban. Azonban maguk a fenti szerzők sem zárták ki annak lehetőségét, hogy a jövőben a többi MGA is csatlakozhat az „élenjárókhöz”. Jelen szerző feltételezése szerint a felzárkózás nem mehet végbe a klinikailag alkal-

5. ábra
Antipszichotikus hatás a cortexből

- A cortikális dopamin aktivitás negatív visszacsatolása a mesolimbikus dopamin pályára.
- A kérgi dopamin augmentálása pótolhatja a hiányzó 20%-ot a striatális D₂ blokádban.
- Ez többféle receptorhatással érhető el:
 - 5-HT_{2A} antagonizmus (risperidon, olanzapin)
 - 5-HT_{2C} antagonizmus (ziprasidon)
 - 5-HT_{1A} agonizmus (ziprasidon, aripiprazol)
 - D₃ receptor blokád (amiszulpirid)
 - összetett (klozapin)

mazott dózisok növelése nélkül. Ha az „új játékosok” is bekerülnek a 60-80%-os D₂ blokádtartományába, akkor a maximális striatális hatásmechanizmus és a kérgi dopamin effektus összegződése révén ezek is túlszárnyalhatják hatásukban a EGA-okat. Így viszont közelebb kerülnek a 80%-os extrapiramidális mellékhatás-küszöbhez, és veszíthetnek biztonságosság terén mutatkozó előnyükből. Értelemszerűen, költségük is emelkedni fog. Az aripiprazol esetében kérdéses, hogy parciális agonista hatása mennyire teszi lehetővé a dózisemelésből származó további hatásnövekedés kicsikarását.

A MGA-okkal szembeni fokozott elvárásainkat és az antipszichotikumok differenciálódásának sajátos trendjét tárgyalta cikkünk. Bemutattuk, hogy az irányelvek és kontrollált vizsgálatok milyen messziről indultak el elvárásaink igazolása felé. Hosszú utat jártak be a teljes ekvivalencia feltételezésétől („minden egyenlő mindennel”), a mellékhatások szempontjából való különbségtelen keresztül addig a felismerésig, hogy főhatás szempontjából is vannak „egyenlőbbek az egyenlők” között. Végezetül megállapítottuk – teoretikus alapon ugyan, hogy a klinikai gyakorlat *post-marketing* dózismódosító hatása révén megvalósulhat a jelenlegi MGA-ok „demokratizálódása” osztálykülönbségeik megtartása mellett.

Levelezési cím:

Dr. Frecska Ede

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet,

Budapest

1025, Budapest, Napvirág u. 19.

Telefon: 06-30-402-6-402

Email: efrecska@opni.hu

IRODALOM

- Citrome L, Volavka J, 2004. The promise of atypical antipsychotics: fewer side effects mean enhanced compliance and improved functioning. *Postgrad Med* 116:49-51, 55-9, 63.
- Csernansky JG, 2003. Treatment of schizophrenia: preventing the progression of disease. *Psychiatr Clin North Am* 26:367-79.
- Davis JM, Chen N, Glick ID, 2003. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 60:553-64.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P, 2000. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 321:1371-6.
- Grunder G, Carlsson A, Wong DF, 2003. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. *Arch Gen Psychiatry* 60:974-7.
- Mauskopf J, Muroff M, Gibson PJ, Grainger DL, 2002. Estimating the costs and benefits of new drug therapies: atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 28:619-35.
- Mortimer AM, 2004. How do we choose between atypical antipsychotics? The advantages of amisulpride. *Int J Neuropsychopharmacol* 7 Suppl 1:S21-5.
- Seeman P, 2002. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 47:27-38.
- Xiberas X, Martinot JL, Mallet L, Artiges E, Loc HC, Maziere B, Paillere-Martinot ML, 2001. Extrastriatal and striatal D(2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 179:503-8.