

A placeboválasz hatása az antidepresszívumokkal végzett klinikai vizsgálatok eredményére

POGÁNY LÁSZLÓ

Szent Rókus Kórház, Pszichiátriai Osztály, Baja

Az elmúlt néhány évben provokatív adatok jelentek meg az antidepresszívumokkal (AD) végzett vizsgálatokról: a placeboválasz folyamatos növekedése mellett az AD-ok hatékonyságát a placebóval egyenértékűnek találták az esetek több mint felében. A jelenség hátterében számos tényezőt tártak fel, az adatok szisztematikus újrafeldolgozásától kezdve a mérőeszközök, a vizsgálati elrendezés, a statisztikai módszerek felülvizsgálatáig terjedő átfogó közlemények kerültek publikálásra. A szakirodalomban számos különböző értelmezési keret, problémafelvetés és magyarázó modell található a témával kapcsolatban, melyek áttekintése értékes ismeretül szolgálhat a klinikus és a kutató számára egyaránt. Az alábbi tanulmányban azokról az adatokról, eredményekről olvasható összefoglalás, melyek árnyalják a képet az AD-ok és a placebohatás kapcsolatáról. Ugyanakkor a téma feldolgozása túlmutat a konkrét problémán, hiszen tágabb értelemben a tényeken alapuló medicina dilemmáit feszegeti. Konklúzióként elmondható, hogy a placebohatás mértéke és jelentősége folyamatos vita tárgya, azonban alkalmazása stabil részét képezi a gyógyszervizsgálatoknak, ezért az ezzel kapcsolatos ismeretek bővítése, fejlesztése mindenképpen kívánatos.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2018; 20(4): 140–147*)

Kulcsszavak: placebohatás, placeboválasz, RCT, antidepresszívum hatásvizsgálat

BEVEZETŐ

Habár a placeboválasz jelentősége a pszichiátriai gyógyszervizsgálatokban általánosságban is kiemelkedő jelentőségű (összefoglalást ld. Pogány, 2017), az antidepresszívumokkal (AD) végzett placebo-kontrollált vizsgálatokkal kapcsolatos kérdéseket a téma aktualitása, komplexitása miatt önálló közleményben is indokolt áttekinteni. Az elmúlt két évtized folyamán a placeboválasz folyamatos emelkedése volt megfigyelhető minden klinikai területen, az ezzel foglalkozó publikációk 10%-a azonban pszichiátriai vizsgálatokból, ezen belül pedig legnagyobb része AD-kal folytatott kezeléssel kapcsolatos adatokból származik (Weimer et al., 2015). A témára irányuló intenzív figyelemnek számos oka van, az egyik legfontosabb azonban az, hogy az utóbbi években a tesztelt AD-k a vizsgálatok kevesebb mint felében bizonyultak hatékonyabbnak a placebónál (Khan et al., 2002). Emellett a hatékonyság nagyságrendje is figyelemreméltó változást mutatott: míg 1982-ben a klinikai vizsgálatok során az AD-k átlagosan 6 ponttal bizonyultak hatékonyabbnak a placebónál a Hamilton

Depresszió Skálán (HDRS), ez a különbség 2008-ra átlagosan 3 pontra csökkent (Khan et al., 2010).

Ezek az eredmények számos országban jelentős társadalmi visszhangot váltottak ki, megkérdőjeleződött az AD szerek hasznossága, ami negatívan befolyásolta az elkezdett gyógyszeres terápiák számát, valamint a páciensek kezeléssel szembeni attitűdjét, motiváltságát, adherenciáját (Hegerl és Mergl, 2009).

AZ ÖSSZESÍTETT EREDMÉNYEK ÉRTELMEZÉSI LEHETŐSÉGEI

Az 1980 és 2000 között AD-okkal folytatott 6-8 hetes placebo-kontrollált vizsgálatok metaanalízisének eredménye arra utal, hogy az AD szerrel kezelt betegek 50%-nál, a placebóval kezelt betegek 30 %-nál volt szignifikáns javulás tapasztalható (Walsh et al., 2002). A metaanalízis eredményének provokatív értelmezése lehet, hogy az AD szerek hatékonysága csak csekély mértékben haladja meg a placeboét (20%). Amennyiben a hagyományos értelmezési módot követjük, abból kell kiindulnunk, hogy az AD-ra reagálók esetében is a hatás 30%-a a placebóval hozható összefüg-

gésbe (a gyógyszerhatás-placebo különbség így $50\% - 30\% = 20\%$). Rihmer és Gonda azonban egy logikai problémára hívja fel a figyelmet ezzel kapcsolatban: a fenti számítás csak abban az esetben érvényes, ha valamennyi placeboresponder egyben az AD-ra is reagált (Rihmer és Gonda, 2008). Számolni kell azonban azzal az elméleti lehetőséggel is, hogy az AD-ra és a placeboóra kapott válasz egymástól teljes mértékben független, közöttük nincs átfedés. Elvileg előfordulhat, hogy 100 bevont személy esetén valamennyi placeboóra reagáló személy (30) egyben az AD-ra is reagál (50), a placeboóra nem reagálók (70) között azonban óhatatlanul lenni kell AD-ra reagálóknak is (20 személy a 70 fős csoportból) (Rihmer és Gonda, 2008). A placebohatás jelentőségének körültekintő értékelésére hívja fel a figyelmet Rihmer és mtsai több közleményben is (Rihmer, 2007; Rihmer et al., 2012; Rihmer és Gonda, 2008; Rihmer et al., 2011). Megállapítják, hogy az AD-placebokülönbség hagyományos számításával szemben ($50\% - 30\% = 20\%$) a valós különbség nem 20% hanem 67%, hiszen az 50% 67 százalékkal több mint a 20% (Rihmer et al., 2012). Az AD-okkal folytatott klinikai vizsgálatok során olyan tényezők is befolyásolják a placeboválasz mértékét, mint a beválasztáskor fennálló állapot súlyossága (Rief et al., 2009), a vizsgált szer dozírozásának módja (Khan et al., 2003) és a vizsgálat időtartama (Rutherford et al., 2013).

Walsh és munkatársai arról számoltak be 1981 és 2000 között folytatott 75 randomizált placebo-kontrollált vizsgálat adatainak metaanalízise alapján, hogy a depresszió kezelése kapcsán vizsgált gyógyszerek esetén a placeboválasz kb. 7%-kal nőtt évtizedenként az AD típusától függetlenül (Walsh et al., 2002). Ennek hátterében több tényező feltételezhető, ezek egyike lehet, hogy az AD-mal folytatott klinikai vizsgálatok időtartama az évek során hosszabb lett (jelenleg 12 hét, a korábban gyakori 4-6 hetes időtartamhoz képest), hosszabb idő alatt több személynél következhet be tüneti javulás a spontán kórlefordulás eredményeképpen, csökkentve ezáltal a különbséget az aktív szer és placebo hatására tapasztalt változás között (Hegerl és Mergl, 2009). Ugyanakkor Furukawa és mtsai a *Lancet Psychiatry* folyóiratban közzétették meta-analízisüket, amelynek során 1975 és 2015 közötti 252 vizsgálat eredményeit elemezték és a placeboválasz növekedését cáfoló, annak stabilitását (35 és 40% között) megerősítő eredményről számoltak be (Furukawa et al., 2016). A szponzorált és az akadémiai vizsgálatok arányának változására hívja fel a figyelmet a gyermek és serdülőkorú depressziós zavarok tekintetében Walkup egy 2017-ben publi-

kált közleményében. A szerző szerint a szponzorált studyk növekvő száma tehető többek között felelőssé a placebohatás növekedéséért, mivel ezekben a vizsgálatokban aggályos a betegbeválasztás professzionalitása (Walkup, 2017).

A képet tovább árnyalja, hogy jelentős eredmények születtek az AD-ok fenntartó terápiában történő alkalmazásának vizsgálataiból. Az irodalomban elérhető legtöbb adat az akut szakaszban folytatott, néhány hetes klinikai vizsgálatból származik. Emellett azonban a depressziós epizódok relapszusának kivédésében is lényeges szerepük van az AD-oknak (Geddes et al., 2003) (Blier et al., 2007; Kornstein, 2008; Reynolds et al., 2006). A terápia felfüggesztését követően visszatérő depressziós epizód valószínűségéhez képest a tovább alkalmazott gyógyszeres terápia ennek esélyét 50-70%-kal képes csökkenteni. Placebokontrollos vizsgálat esetén a placebo csoportban a betegek 41%-nál jelentkezett ismét depressziós epizód, az aktív karon ez csak 18% volt (Geddes et al., 2003).

A HATÁSSAL KAPCSOLATOS VÁRAKOZÁS SZEREPE AZ AD VIZSGÁLATÁBAN

Sok esetben úgy tűnik, hogy a placebohatás mértékét a páciensek állapotjavulással és annak fokával kapcsolatos várakozása határozza meg. A jelenség hátterében az állhat, hogy a hatásra irányuló várakozás közvetlenül befolyásolja a depresszió hátterében álló agyi struktúrák működését, a placebo analgészia kísérletek során észleltekhöz hasonlóan (Wager et al., 2004). Emellett egy másik magyarázat az lehet, hogy a páciens várakozása indirekt módon, az aktívabb magatartás kiváltása, a javuló compliance, illetve a terápiás szövetség kialakulásának elősegítése révén vezet a depressziós tünetek intenzitásának csökkenéséhez.

Aktív komparátorral folytatott randomizált klinikai vizsgálatok esetében a vizsgált AD szerek szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyultak, mint az azonos szerrel folytatott placebo-kontrollált vizsgálatok során (a páciensek az első esetben bizonyosak lehetnek abban, hogy mindkét esetben hatékony gyógyszert kapnak, a javulással kapcsolatos várakozásuk így kifejezettebb, erőteljesebb placebohatás adódik hozzá a vizsgált szer farmakológiai hatásához) (Rutherford et al., 2009; Sneed et al., 2008). Sinyor (2010) vizsgálatában aktív komparátor alkalmazása esetén a vizsgált szer hatékonyabbnak tűnt (65,4%) mint a vizsgált szer-aktív komparátor-placebo elrendezés (57,7%), valamint a vizsgált szer-placebo elrendezésű klinikai vizsgálat esetén (51,7%) (Sinyor et al., 2010).

Egy másik tanulmány arról számol be, hogy depresszióban szenvedő betegeket egy nyílt vizsgálati karra (100% valószínűséggel kaptak citalopramot) és egy citalopram-placebo (50-50%) elrendezésű vizsgálatba randomizálták. A nyílt karon az állapotjavulás mértéke szignifikánsan jobb volt mint a placebokontrollált karon, a Hamilton Depresszió Skálán átlagosan hat ponttal alacsonyabb értéket értek el, mint a másik vizsgálati elrendezésben azok a betegek, akik bár szintén citalopramot kaptak, úgy tudták, hogy erre a placebokontroll miatt csak 50% esélyük van (Rutherford et al., 2017). A citalopramra adott terápiás válasz alacsonyabb, valamint magasabb várakozással járó helyzetekben nagyobb mértékben különbözött egymástól, mint a klinikai vizsgálatok során az aktív szer hatása a placeboétól (Rutherford et al., 2013; Walsh et al., 2002), ez pedig a várakozáson alapuló placebohatás kiemelt jelentőségére utal a depressziós tünetek befolyásolása esetén. Leuchter (2014) vizsgálatában a betegeket három csoportra randomizálták: kizárólag szupportív terápiában részesülők, szupportív terápia mellett placebót, valamint szupportív terápia mellett AD-ot kapó páciensek csoportja. Azt találták, hogy a tablettát is kapó betegek esetében a depressziós tünetek intenzitása nagyobb mértékben csökkent mint azoknak a betegeknek az esetében akiknél csupán szupportív terápiát alkalmaztak. Továbbá a vizsgált személyek hatással kapcsolatos nagyobb várakozása esetén jelentősebb volt a javulás a placebo randomizált betegeknél, amit nem észleltek az aktív szerrel kezelt betegek esetében (Leuchter et al., 2014).

Aktív komparátorral folytatott vizsgálat esetén az AD-ra reagáló betegek aránya átlagosan 60% volt, a placebokontrollált vizsgálatokban csupán 46% (Sneed et al., 2008). Az előbbi esetben a kezelt személyek biztosak lehettek abban, hogy bármelyik csoportba is kerülnek a randomizáció során, aktív hatóanyaggal fogják kezelni őket, így ebben az esetben szintén a hatással kapcsolatos várakozás magyarázhatja a reagálók magasabb arányát a placebokontrollos vizsgálatokhoz képest.

A PLACEBO KARRA KERÜLÉS ESÉLYÉNEK JELENTŐSÉGE

Egy 182 placebokontrollos vizsgálatot elemző metaanalízis eredménye arra utal, hogy a placebo kerülés esélyének növekedése csökkentette az aktív szerrel kezelt betegeknél az állapotjavulás mértékét (Papakostas és Fava, 2009). Salanti és munkatársai összesen 68305 személy részvételével folytatott 421 olyan vizsgálat eredményeit dolgozták fel metaanalízisükben,

melyekben összesen 16 AD hatásának összehasonlítása történt egy másik AD-mal, illetve placebóval (Salanti et al., 2018). A placebo kerülés esélye az egyes vizsgálatokban 20% és 50% közötti volt, ennek hatását vizsgálták a hatékonyságra, a vizsgálatból bármilyen okból való kiesésre és a mellékhatások miatti kiesés előfordulására vonatkozóan. Eredményeik szerint a gyógyszerek hatékonysága a placebo kerülés valószínűségének növekedésével csökkent (az esély 10%-kal való növekedése átlagosan 3%-kal csökkentette a hatás kialakulásának valószínűségét, a vizsgálatból bármilyen okból történő kiesés valószínűsége pedig 4%-kal nőtt). A placebo kerülés esélye és az adverz események miatti kiesés valószínűsége között nem találtak összefüggést (Salanti et al., 2018). Ugyanakkor a placebohatás mértéke eltérhet azonos vizsgálatban a placebo karra randomizált és az aktív szerrel kapó vizsgált személyek esetében, mivel a megfigyelések szerint az aktív karra kerülő személyek esetén kifejezettebb placebohatás mérhető (Schenk et al., 2014). Ennek egyik oka az lehet, hogy a mellékhatásokat tapasztalva a vizsgált személy megbizonyosodik arról, hogy aktív szerrel kap, a hatással kapcsolatos várakozása fokozódik, pozitív irányba befolyásolva az eredményt.

A vizsgált szer több dóziséval folytatott „többkaros” placebokontrollos vizsgálatok esetében a vizsgált szer hatása általában nehezebben különíthető el a placeboétól, mint az egyetlen dózissal és placebóval folytatott vizsgálatokban, ahol a bevont személyek tudják, hogy az előbbi elrendezéshez képest nagyobb (pl. 50%) eséllyel nem fognak aktív szerrel kapni. Az AD dóziséának növelését, a kezelés kiegészítését vagy más AD-ra való váltást követően a kezdetben nem reagálók legalább 50%-a reagálni fog a kezelésre, ez a változás nem képzelhető el a placebo randomizált személyek körében, így a két csoportba tartozó reagáló személyek aránya változni fog (Fava et al., 2001; Fava et al., 2003). A tesztelt AD egyidejűleg több dóziséval folytatott placebokontrollos vizsgálatok végzését az engedélyező hatóságok javasolni szokták, de a gyártókat nem kötelezik erre, így alaptalan az a feltételezés, hogy az FDA követelményei miatt kell olyan vizsgálati elrendezést használni, amely a placebohatás növekedéséhez vezet (Fava, 2015).

A DEPRESSZIÓS TÜNET MÉRŐESZKÖZÉNEK SZEREPE AZ RCT-KBEN

Az új AD-mal folytatott klinikai vizsgálatokban használható biomarkerek egyelőre nem állnak rendelkezésre, így a kettős-vak, placebokontrollált elrendezésben foly-

tatott vizsgálat során bekövetkező tünetintenzitás változás mértékét továbbra is becsülő skálák segítségével ítélik meg. Az elmúlt évtizedek során az AD szerekekkel folytatott randomizált, placebokontrollos vizsgálatok többsége esetében a Hamilton Depresszióskálát (Depression Rating Scale, HDRS) használták, gyakran az új hatóanyag bevezetése előtt, a hatékonyság bizonyítása érdekében végzett, pivotális vizsgálatok kemény végpontját is ez jelenti. Ennek előnyei is vannak: különböző hatóanyagokkal korábban végzett vizsgálatok eredményei utólag összehasonlíthatóak lesznek, metaanalízisek évtizedekkel később is készíthetnek, a vizsgálók, a szervezők és az engedélyező hatóságok számára könnyebbséget jelenthet, hogy nem kell új skálákkal megismerkedniük. Ugyanakkor az elmúlt évek során az is nyilvánvalóvá vált, hogy a HDRS segítségével nagyon nehéz placebokontrollált, randomizált klinikai vizsgálatokban a vizsgált szerek hatékonyságát kimutatni, különösen enyhe valamint közepes súlyosságú depressziós tünetek esetén. Hat randomizált, placebokontrollált, AD-mal folytatott vizsgálat adatait (N=597) újraértékelve azt tapasztalták, hogy a vizsgálat során a depressziós tünetek intenzitásának csökkenésével párhuzamosan az ennek megítéléséhez használt skála megbízhatósága is jelentősen csökkent (Isacson és Adler, 2012), a vizsgálók véleménye szerint a vizsgálatok során tapasztalt alacsony effect size a skála alacsony szenzitivitásának, pontatlanságának a következménye, a bekövetkező tünetintenzitás változás így gyakran rejtve marad.

A NICE (National Institute for Clinical Excellence) ajánlása szerint a vizsgált AD-mal és a placebóval kezelt betegek javulása között a 17 pontos HRSD skálán átlagosan legalább három pont különbségnek kell lennie ahhoz, hogy az AD hatékonysága igazolható legyen. Az ajánlást figyelembe véve az enyhe és közepesen súlyos depressziós állapot miatt kezelés alatt álló betegek esetében az AD nem bizonyul szignifikánsan hatékonyabbnak a placebónál, ez csupán súlyos depressziós tünetek esetén mutatható ki (Kirsch et al., 2008). A NICE ajánlása alapján készült metaanalízisek eredményét több kritika érte, a hatékonyság kizárólag ezen szempont alapján történő megítélését elhibáztottnak tartják (Hegerl és Mergl, 2009; Moller, 2008).

A HDRS-t a depressziós tünetek intenzitásának pontatlan meghatározása (Ruhe et al., 2005) miatt éri gyakran kritika, a skála egyes elemei esetében a vizsgálók közötti egyetértés (interrater reliability) rendszerint alacsony, más elemeket pedig újraértékeléskor gyakran eltérően ítélik meg (retest reliability alacsony), egyes tételek pedig alig járulnak hozzá

a depressziós állapot súlyosságának megítéléséhez (Bagby et al., 2004). Bagby és mtsai a skálát a problémás (a depressziós tünetek intenzitásváltozását nem követő, a placebótól való elkülönítést nem segítő, esetleg gyakrabban torzítást eredményező) elemektől „megszabadítva” egy hatékonyabb, érzékenyebb eszköz fejlesztését javasolják, a jelenleg alkalmazott skála egyértelmű elavulását hangsúlyozva (Bagby et al., 2004).

A HDRS esetében az elmúlt évek során több alszkálát is alkottak, eddig azonban ezek szélesebb körben nem terjedtek el. A 17 item-ből álló HDRS-t összehasonlították bizonyos tételekből alkotott alszkálákkal (Bech és Maier-Philipp alszkála, mindkettő 6 itemből áll) és azt találták, hogy az alszkálák eredménye jól korrelál a HDRS összpontszámmal, a két alszkála és a HDRS-17 között nem találtak érdemi különbséget az effect size tekintetében (Ruhe et al., 2005).

Provokatív eredményt közöltek Hieronymus és mtsai a különböző hatásmechanizmusú AD szerekekkel folytatott vizsgálatok adatainak újraértékelésével. A HDRS egyetlen (hangulatra vonatkozó) tételét elemezve a 32 vizsgálatból 29 esetben szignifikáns javulást találtak ellentétben az eredetileg közölt eredménnyel, amely szerint a HDRS összesített pontszáma alapján a vizsgálatok több mint felében nem volt szignifikáns javulás igazolható (Boessen et al., 2013). Ez utóbbi eredmény alapjaiban kérdőjelezi meg a témában közölt kétségekre okot adó metaanalízisek eredményeit. Ugyanakkor aggályos lehet egyetlen tételre alapozni egy gyógyszer hatékonyságának megítélését, a kérdés különböző szempontjainak megközelítését további vizsgálatokkal szükséges kiegészíteni.

NÉLKÜLÖZHETETLENEK-E A PLACEBOKONTROLLÁLT VIZSGÁLATOK?

A placebo alkalmazása a klinikai vizsgálatokban évtizedek óta elfogadottnak számít, ugyanakkor a bevezetésre váró gyógyszerjelölt molekulák hatékonyságának megítélése kapcsán szerepüket gyakran vitatják (Geddes és Cipriani, 2015). Feltehető a kérdés, hogy helyes-e egyáltalán a placebo randomizált alanyoknál tapasztalt javulás mértékéhez viszonyítani az aktív szer alkalmazása mellett bekövetkező változást és a különbség mértéke alapján dönteni a hatékonyságról, az RCT-k eredményei mennyiben járulnak hozzá a klinikai gyakorlathoz?

Az elmúlt évtizedek során jelentős mennyiségű információ halmozódott fel a placeboválasz neurobiológiai hátteréről, az érintett neuroanatómiai struk-

túrákról, neurokémiai változásokról, számos részlet azonban ezidáig rejtve maradt. Láthatjuk, hogy vannak átfedések és különbözőségek is az AD szerek és a placebo alkalmazását követően megjelenő idegrendszeri változások tekintetében. A placebokontrollált vizsgálatok során az aktív molekula farmakodinámiai hatását nem egy semleges anyaggal, „a semmivel” hasonlítjuk össze, hanem a placeboalkalmazás kontextusa következtében létrejövő, funkcionális képalakító eljárásokkal kimutatható, mérhető neurokémiai változásokkal járó összetett neurobiológiai folyamat eredményével. Számos vizsgálat eredménye bizonyítja, hogy a klinikai gyakorlatban folytatott kezelések során ezek a folyamatok nem jelennek meg, a gyógyszeres kezelés elmaradása nem jár placebohatással. Előfordulhat, hogy néhány esetben nem a vizsgált AD hatékonysága csekély, hanem a placebo alkalmazásával kapcsolatos szituáció eredményeként rövid távon tapasztalható változáshoz képest az nem tűnik szignifikánsan jobbnak. Ez összhangban állhat azzal a tapasztalattal, hogy az AD-k rendszerint hatékonyabbnak bizonyulnak a klinikai gyakorlatban, mint a placebokontrollált klinikai vizsgálatokban. Egyes szerzők felvetik a placebokontrollált vizsgálatok elvetését pivotális fázis III esetén (Geddes és Cipriani, 2015).

MEGBESZÉLÉS

A placebohatás kétségtelenül nehezíti az AD szerek hatásának reális értékelését, de a placebokontrollált vizsgálatok létjogosultsága egyelőre biztosított a gyógyszerfejlesztés területén. A témával foglalkozó szakemberek két élesen elkülönülő véleményt képviselnek, az egyik csoport a placebohatást összehasonlítható nagyságúnak értékeli az AD hatásával és számon kérő kritikát fogalmaz meg az AD hatékonyságát illetően. A másik csoport újabb és újabb analízissel próbálja bizonyítani a placebohatás jelentőségének túlbecsülését és a placebo kiiktatását követeli. Bár nehéz objektív álláspontot kialakítani, az eredmények áttekintése alapján az mindenképpen elmondható, hogy a placebohatás jelentősége az AD vizsgálatokban nem hagyható figyelmen kívül. A két szélsőséges álláspont mellett azonban felmerül a lehetősége a jelenleg alkalmazott RCT protokollok korrigálásának is. Az alkalmazott statisztikai módszerek egyes elemeinek aggályosságára hívja fel a figyelmet néhány szerző, ennek változtatása is reálisabb eredményeket tenne lehetővé. Az utolsó vizitból származó adat (last observation carried forward, LOCF) felhasználása gyakran alkalmazott eljárás

a vizsgálatból kieső betegek adatainak értékelésekor. Salanti és munkatársai metaanalízise szerint mivel több aktív szerre randomizált páciens esik ki placebo-kontroll alkalmazása esetén, mint egy másik AD-mal való összehasonlításkor, az LOCF során a kieséskor rögzített súlyosabb állapotot több alkalommal kell figyelembe venni, ezáltal a gyógyszerhatás értékelése „lefele” torzíthat (Khan et al., 2003). Emellett a LOCF miatti torzítás hatása összeadódhat a páciensek hatással kapcsolatos várakozásának következményeivel, mely szintén a placebokontroll vizsgálatban csökkenti kifejezettebben a hatás mértékét. Az AD vizsgálatokban a kieső betegek aránya (drop out rate) 30 % körüli (Hotopf et al., 1997), ha a LOCF eljárással kapott eredményeket ilyenkor összehasonlítjuk a vizsgálatot csak protokollnak megfelelően befejező személyek adataival, jelentős különbséget kapunk, a torzítás a második esetben lényegesen alacsonyabb. Optimálisabb összehasonlítást tenne lehetővé továbbá más felépítésű, más logika szerint megalkotott vizsgálati tervek kidolgozása, melyek ugyanakkor nem nehezítik meg a betegek beválasztását és a vizsgálat kivitelezhetőségét olyan mértékben, hogy ez az elemszám és a statisztikai erő releváns csökkenéséhez vezessen. Emellett hasznos lehet a hatás mérésére szolgáló eszközök körültekintő megválasztása, az évtizedek óta használt skálák hasznosságának felülvizsgálata, korszerűsítése. Megfontolandó lehet a beválasztási állapot megítélésének további objektívizálása egy erre képzett, vizsgálóhelytől független szakember/centrum bevonásával. További lehetőség az RCT-k értékelhetőségének javítása szempontjából a beválasztott betegek előzetes szűrése a placeboreszponzivitás mértékének tekintetében.

Az RCT vizsgálatok elemzése alapján a placebohatás a klinikus számára három fontos dolgot jelent: az egyik, hogy az alkalmazni kívánt AD hatékonysága erősebb lehet a klinikai vizsgálatokban mért hatáznál; a másik, hogy a klinikai gyakorlatban a klinikus mozgástere jóval tágabb a gyógyszervizsgálat kötött protokolljához képest; a harmadik pedig éppen az, hogy a placebohatás felhasználható a gyógyítás folyamán. Az RCT-k eredményeinek értékelésekor mindenképpen figyelembe kell venni, hogy egy mesterséges helyzetet jelent, amely a klinikai gyakorlattól számos ponton eltér. A rutin klinikai gyakorlatban nem kellő mértékű hatás esetén 2-4 héttel a terápia kezdetét követően általában a dózis módosítására, a terápia kiegészítésére vagy más AD szerre való váltásra kerül sor, így a kezelt személyek nagyobb százalékánál következhet be szignifikáns mértékű javulás, mint a randomizált kontrollált vizsgálatok esetében, ahol

a vizsgált szer általában 4-10 hétig alkalmazták anélkül, hogy más beavatkozásra sor kerülhetne (Hegerl és Mergl, 2009). Annak ismerete, hogy az AD-okkal folytatott klinikai vizsgálatokban a betegek hatással kapcsolatos várakozása ilyen mértékben befolyásolja a placeboválaszt, arra utal, hogy a hatással kapcsolatos bizonytalanság csökkentése hasznos lehet (a vizsgálatba bevont beteget tájékoztatják, hogy milyen valószínűséggel kaphat placebót). A klinikai gyakorlatban tehát a gyógyszeres kezelés mellett kihasználható a beteg kezelés eredményességével kapcsolatos várakozásának hatása (a gyógyszer hatékonyságára vonatkozó tájékoztatás, eddigi tapasztalatok megemlítése stb.). Ilyen módszerek alkalmazásával kimutatható volt a gyógyszer által elért tünetredukció mértékének növekedése irritábilis bélbetegségben szenvedő betegeknél (Kaptchuk et al., 2008). Mivel a gyógyszeres kezelésekhez kapcsolódó, azokkal együttjáró nem-gyógyszeres tényezők (pl. placebohatás, szupportív terápia stb.) a terápiás válaszhoz jelentős mértékben hozzájárulnak, a placebohatás fokozódásához vezető tényezők optimális kihasználása jelentősen javíthatják a kimenetelt a klinikai gyakorlatban (Rutherford et al., 2017).

KONKLÚZIÓ

A jelenleg alkalmazott vizsgálati elrendezések, statisztikai módszerek, a hatékonyság megítélésére használt eszközök, becslőskálák használata mellett a fejlesztés alatt álló AD szerek hatékonysága nehezen bizonyítható, így fejlesztésük fokozott kockázatot jelent a gyártók számára, ígéretes hatóanyagok piaci bevezetése maradhat el. Ugyanakkor a félreértések elkerülése végett le kell szögezni, hogy a már forgalomba került AD-ok hatékonysága bizonyított. A placebohatás növekedése miatt a vizsgált szer hatására és a placebo alkalmazása mellett észlelt változás közötti különbség csökkent, az engedélyező hatóságok hatékonysági kritériumai így gyakran nem teljesülnek. Biomarkerek alkalmazása a diagnózis alátámasztására, az állapot változásának követésére, a hatás le mérésére alapjaiban változtatná meg az AD-okkal végzett klinikai vizsgálatok értékelési lehetőségeit, ezek bevezetésére azonban még várni kell. Addig új vizsgálati elrendezések tervezése mellett a placebohatás háttérben levő pszichobiológiai folyamatok jobb megismerése, a placebohatás mérséklésére irányuló hatékonyabb módszerek kidolgozása, valamint a vizsgált szer és a placebo hatása közötti különbség detektálására a jelenleg használtknál alkalmasabb becslőskálák megalkotása jelenthet megoldást.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Pogány László
Szent Rókus Kórház, Pszichiátriai Osztály
6500 Baja, Rókus u.10.
E-mail: pogany.laszlo.dr@gmail.com

IRODALOM

1. Bagby, R.M., Ryder, A.G., Schuller, D.R., Marshall, M.B., 2004. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* 161, 2163-2177.
2. Blier, P., Keller, M.B., Pollack, M.H., Thase, M.E., Zajecka, J.M., Dunner, D.L., 2007. Preventing recurrent depression: long-term treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 68, e06.
3. Boessen, R., Groenwold, R.H., Knol, M.J., Grobbee, D.E., Roes, K.C., 2013. Comparing HAMD(17) and HAMD subscales on their ability to differentiate active treatment from placebo in randomized controlled trials. *J Affect Disord* 145, 363-369.
4. Fava, M., 2015. The role of regulators, investigators, and patient participants in the rise of the placebo response in major depressive disorder. *World Psychiatry* 14, 307-308.
5. Fava, M., Dunner, D.L., Greist, J.H., Preskorn, S.H., Trivedi, M.H., Zajecka, J., Cohen, M., 2001. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 62, 413-420.
6. Fava, M., McGrath, P.J., Sheu, W.P., 2003. Switching to reboxetine: an efficacy and safety study in patients with major depressive disorder unresponsive to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 23, 365-369.
7. Furukawa, T.A., Cipriani, A., Atkinson, L.Z., Leucht, S., Ogawa, Y., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Chaimani, A., Salanti, G., 2016. Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies. *Lancet Psychiatry* 3, 1059-1066.
8. Geddes, J.R., Carney, S.M., Davies, C., Furukawa, T.A., Kupfer, D.J., Frank, E., Goodwin, G.M., 2003. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 361, 653-661.
9. Geddes, J.R., Cipriani, A., 2015. Time to abandon placebo control in pivotal phase III trials? *World Psychiatry* 14, 306-307.
10. Hegerl, U., Mergl, R., 2009. The clinical significance of antidepressant treatment effects cannot be derived from placebo-verum response differences. *J Psychopharmacol* 24, 445-448.
11. Hotopf, M., Lewis, G., Normand, C., 1997. Putting trials on trial--the costs and consequences of small trials in depression: a systematic review of methodology. *J Epidemiol Community Health* 51, 354-358.
12. Isacsson, G., Adler, M., 2012. Randomized clinical trials underestimate the efficacy of antidepressants in less severe depression. *Acta Psychiatr Scand* 125, 453-459.
13. Kaptchuk, T.J., Kelley, J.M., Conboy, L.A., Davis, R.B., Kerr, C.E., Jacobson, E.E., Kirsch, I., Schyner, R.N., Nam, B.H., Nguyen, L.T., Park, M., Rivers, A.L., McManus, C., Kokkotou, E., Drossman, D.A., Goldman, P., Lembo, A.J., 2008. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *Bmj* 336, 999-1003.
14. Khan, A., Bhat, A., Kolts, R., Thase, M.E., Brown, W., 2010. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? *CNS Neurosci Ther* 16, 217-226.

15. Khan, A., Khan, S., Brown, W.A., 2002. Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics? *Int J Neuropsychopharmacol* 5, 193-197.
16. Khan, A., Khan, S.R., Walens, G., Kolts, R., Giller, E.L., 2003. Frequency of positive studies among fixed and flexible dose antidepressant clinical trials: an analysis of the food and drug administration summary basis of approval reports. *Neuropsychopharmacology* 28, 552-557.
17. Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., Scoboria, A., Moore, T.J., Johnson, B.T., 2008. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 5, e45.
18. Kornstein, S.G., 2008. Maintenance therapy to prevent recurrence of depression: summary and implications of the PREVENT study. *Expert Rev Neurother* 8, 737-742.
19. Leuchter, A.F., Hunter, A.M., Tartter, M., Cook, I.A., 2014. Role of pill-taking, expectation and therapeutic alliance in the placebo response in clinical trials for major depression. *Br J Psychiatry* 205, 443-449.
20. Moller, H.J., 2008. Isn't the efficacy of antidepressants clinically relevant? A critical comment on the results of the metaanalysis by Kirsch et al. 2008. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258, 451-455.
21. Papakostas, G.I., Fava, M., 2009. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol* 19, 34-40.
22. Pogány, L., 2017. [Psychobiological background and clinical aspects of the placebo effect in psychiatry]. *Neuropsychopharmacol Hung* 19, 197-206.
23. Reynolds, C.F., 3rd, Dew, M.A., Pollock, B.G., Mulsant, B.H., Frank, E., Miller, M.D., Houck, P.R., Mazumdar, S., Butters, M.A., Stack, J.A., Schlernitzauer, M.A., Whyte, E.M., Gildengers, A., Karp, J., Lenze, E., Szanto, K., Bensasi, S., Kupfer, D.J., 2006. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 354, 1130-1138.
24. Rief, W., Nestoriuc, Y., Weiss, S., Welzel, E., Barsky, A.J., Hofmann, S.G., 2009. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord* 118, 1-8.
25. Rihmer, Z., 2007. Drug-placebo difference: in antidepressant drug trials could be 50% greater than previously believed. *Neuropsychopharmacol Hung* 9, 35-37.
26. Rihmer, Z., Dome, P., Baldwin, D.S., Gonda, X., 2012. Psychiatry should not become hostage to placebo: an alternative interpretation of antidepressant-placebo differences in the treatment response in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 22, 782-786.
27. Rihmer, Z., Gonda, X., 2008. Is drug-placebo difference in short-term antidepressant drug trials on unipolar major depression much greater than previously believed? *J Affect Disord* 108, 195-198.
28. Rihmer, Z., Gonda, X., Dome, P., Erdos, P., Ormos, M., Pani, L., 2011. Novel approaches to drug-placebo difference calculation: evidence from short-term antidepressant drug-trials. *Hum Psychopharmacol* 26, 307-312.
29. Ruhe, H.G., Dekker, J.J., Peen, J., Holman, R., de Jonghe, F., 2005. Clinical use of the Hamilton Depression Rating Scale: is increased efficiency possible? A post hoc comparison of Hamilton Depression Rating Scale, Maier and Bech subscales, Clinical Global Impression, and Symptom Checklist-90 scores. *Compr Psychiatry* 46, 417-427.
30. Rutherford, B.R., Cooper, T.M., Persaud, A., Brown, P.J., Sneed, J.R., Roose, S.P., 2013. Less is more in antidepressant clinical trials: a meta-analysis of the effect of visit frequency on treatment response and dropout. *J Clin Psychiatry* 74, 703-715.
31. Rutherford, B.R., Sneed, J.R., Roose, S.P., 2009. Does study design influence outcome? The effects of placebo control and treatment duration in antidepressant trials. *Psychother Psychosom* 78, 172-181.
32. Rutherford, B.R., Wall, M.M., Brown, P.J., Choo, T.H., Wager, T.D., Peterson, B.S., Chung, S., Kirsch, I., Roose, S.P., 2017. Patient Expectancy as a Mediator of Placebo Effects in Antidepressant Clinical Trials. *Am J Psychiatry* 174, 135-142.
33. Salanti, G., Chaimani, A., Furukawa, T.A., Higgins, J.P.T., Oga, Y., Cipriani, A., Egger, M., 2018. Impact of placebo arms on outcomes in antidepressant trials: systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 47, 1454-1464.
34. Schenk, L.A., Sprenger, C., Geuter, S., Buchel, C., 2014. Expectation requires treatment to boost pain relief: an fMRI study. *Pain* 155, 150-157.
35. Sinyor, M., Levitt, A.J., Cheung, A.H., Schaffer, A., Kiss, A., Dowlati, Y., Lanctot, K.L., 2010. Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses. *J Clin Psychiatry* 71, 270-279.
36. Sneed, J.R., Rutherford, B.R., Rindskopf, D., Lane, D.T., Sackeim, H.A., Roose, S.P., 2008. Design makes a difference: a meta-analysis of antidepressant response rates in placebo-controlled versus comparator trials in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 16, 65-73.
37. Wager, T.D., Rilling, J.K., Smith, E.E., Sokolik, A., Casey, K.L., Davidson, R.J., Kosslyn, S.M., Rose, R.M., Cohen, J.D., 2004. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 303, 1162-1167.
38. Walkup, J.T., 2017. Antidepressant Efficacy for Depression in Children and Adolescents: Industry- and NIMH-Funded Studies. *Am J Psychiatry* 174, 430-437.
39. Walsh, B.T., Seidman, S.N., Sysko, R., Gould, M., 2002. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *Jama* 287, 1840-1847.
40. Weimer, K., Colloca, L., Enck, P., 2015. Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. *Lancet Psychiatry* 2, 246-257.

Effect of placebo response on results of antidepressant clinical trials

Provocative data have been published regarding the results of clinical trials executed in order to assess the efficacy of antidepressants (AD) during the past years. Beside the continuously increasing placebo response the efficacy of ADs could not be differentiated from the effect of placebo in more than half of the studies. Several factors have been identified in the background of this phenomenon, researchers have proposed numerous possible solutions for this issue, including systematic re-evaluation of data, reconsideration of tools used for assessment of efficacy, of study design and of statistical methods. Multiple different possible interpretations, problem definitions and explication models can be found in the literature providing an overview which can be useful for clinicians and researchers as well. The following review summarizes the data and results which help in drawing a more detailed picture about the relationship between AD and placebo effect. The way this specific problem is addressed points beyond the actual topic, as it challenges the dilemmas of evidence-based medicine. As a conclusion it can be stated that despite the fact that the degree and relevance of placebo effect is the subject of continuous debate, the use of placebo is still unavoidable in clinical trials and deepening the knowledge on this topic is required.

Keywords: placebo effect, placebo response, RCT, efficacy trial of antidepressant