

JAK PŘEDPOVĚDĚT, ŽE PACIENT ODPOVÍ NA LÉČBU ANTIDEPRESIVY?

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha

Klinika psychiatrie a lékařské psychologie, 3. lékařská fakulta UK, Praha

Center for Excellence for Research & Treatment Bipolar Disorder, Department of Psychiatry, University of North Carolina at Chapel Hill, NC, USA

Medicína založená na důkazech potvrdila, že antidepresiva jsou účinná v léčbě deprese, ale dodnes není zřejmé, jaké antidepresivum bude nejlepší pro kterého pacienta. Výsledky EEG studií ukazují, že po jednom týdnu léčby antidepresivem můžeme správně předpovědět, že 8 z 10 pacientů nedosáhne odpovědi na léčbu, pokud bude ve stejné léčbě antidepresivem pokračováno dalších 3–7 týdnů. EEG může pomoci ve volbě správného antidepresiva obdobně jako mikrobiologické vyšetření pomáhá zvolit správné antibiotikum.

Klíčová slova: antidepresiva, predikce, elektroencefalografie, depresivní porucha.

HOW TO PREDICT THE RESPONSE TO ANTIDEPRESSANTS?

Evidence based medicine confirmed that antidepressants are effective in the treatment of depression, but until today it is not clear what antidepressant would be best for which patient. Results from EEG studies indicate that after one week of antidepressant treatment we can correctly predict 8 out of 10 patients will not respond to treatment with a given antidepressant if we continue with it further 3–7 weeks. EEG could help to choose right antidepressant in similar way as cultivation helps to choose right antibiotic.

Key words: antidepressants, prediction, electroencephalography, depressive disorder.

Psychiat. pro Praxi, 2007; 8(6): 247–249

Úvod

Depresivní porucha patří mezi relativně dobře léčitelné duševní poruchy. Nejednou si však leckterý psychiatr zasteskne, že nemůže použít léčebné prognózy obdobně jako jeho kolegové ze somatických oborů, kteří pacientovi sdělí např.: „tato zlomenina se hojí v průměru 3–4 týdny a za 6 týdnů již budete moci končetinu zatěžovat“ nebo „ve výtěru jsme vykuřovali *Streptococcus pyogenes*, který je citlivý na penicilin. Za 7–10 dní bude vše v pořádku.“ Místo toho psychiatr řekne zvědavým příbuzným pravděpodobně toto: „Antidepresiva vám pomohou, ne však hned. Efekt se obvykle projeví za 4–6 týdnů.“ A co když nepomohou? Nebojte se, v tom případě nasadíme jiné antidepresivum. Klíčovou otázkou je však jaké antidepresivum?

Obecné poznatky

– bazální prediktory

Při adekvátní léčbě prvním antidepresivem je cca 50% pravděpodobnost na snížení příznaků o 50 a více procent (odpověď na léčbu) a cca 37% pravděpodobnost, že deprese zcela ustoupí (pacient bude v remisi). Pokud nebude první antidepresivum účinné, druhá léčba povede k odpovědi na léčbu s cca 31% pravděpodobností a s 29% pravděpodobností remise (20). A tak bychom mohli pokračovat dále (tabulka 1). Tolik tedy obecná předpověď. Máme však před sebou konkrétního pacienta a zajímalo by nás, zda lze pro něj vybrat antidepresivum s vyšší jistotou účinku.

Nejčastěji lze najít v literatuře porovnávání efektu tricyklických antidepresiv (TCA) vs inhibitorů

zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), SSRI vs SNRI (inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu), rozdílu účinnosti výše uvedených lékových skupin mezi pohlavími, různými podtypy deprese (melancholické, atypické atd.). Výsledky mnohých studií jsou kontroverzní, neboť se ukazuje, že dichotomické dělení je pravděpodobně velmi zjednodušující (11). Mimo pohlaví hraje svoji roli také věk, vliv hormonů a genetická výbava. Skutečnost je dále komplikována tím, že depresivní porucha je syndrom, obdobně jako např. iktus či parkinsonský syndrom. Dle stávajících diagnostických kritérií reprezentuje depresivní porucha něco přes 200 možných stavů (11).

U dětí a adolescentů jsou účinnější serotoninová antidepresiva, protože monoaminergní systém dozrává později. Také u žen se zachovalou menstruací může být efektivnější ovlivnění depresivní symptomatiky pomocí SSRI (sertralínu) než TCA (imipraminu) (13).

Po menopauze již nebyl zjištěn rozdíl mezi léčbou sertralínem či imipraminem (13). Ženy v menopauze reagují na SSRI hůře než před menopauzou (17). Nedávná studie ukazuje, že polymorfismus pro transportér noradrenalinu může rozhodovat o tom, zda je u seniorských depresivních pacientů úspěšnější v léčbě imipramin než SSRI (8). Mnohé studie zjistily vyšší efekt SNRI než SSRI (14). V individuální klinické praxi nebude tento rozdíl na první pohled zřejmý. Z výsledků poslední metaanalýzy se ukazuje, že je nutné léčit 24 pacientů (NNT – number need to treat) pomocí SNRI, aby se objevil efekt jedné odpovědi navíc ve srovnání s SSRI (14). Výhoda SNRI

se může projevit na velkém vzorku populace nebo pokud budou k dispozici testy, které ukáží, u kterých pacientů je použití léku ovlivňující noradrenalinový systém výhodnější. Některé studie naznačovaly, že u mužů jsou SSRI méně účinné než u žen. Ve studii STAR*D dosáhlo remise po léčbě citalopramem významně více žen než mužů (NNT = 11) při hodnocení dle objektivních posuzovacích škál. Při hodnocení pacienty samotnými nebyl rozdíl významný (20). Metaanalýza porovnávající rozdílný účinek TCA mezi pohlavími nenašla rozdílný efekt (22).

Další faktory, které mohou hrát roli v léčbě deprese a předpovědi úspěšnosti, jsou sociodemografické faktory (např. rodinný stav, vzdělání), charakteristiky depresivní poruchy (např. intenzita, délka trvání), podtyp deprese či přítomnost komorbidit. Trivedi (21) tyto faktory, které jsou známy před léčbou, nazývá bazálními prediktory a konstatuje, že jsou zřídka použitelné v klinické praxi pro jejich mírou až malou velikost účinku (effect size).

Mezi bazální prediktory řadí Trivedi (21) také biologické prediktory. Studie ukazují na možnost predikce antidepresivní léčby pomocí neuroendokrinních prediktorů (dexamethazonový supresní test, hladiny hormonů hypothalamu a štítné žlázy), metabolitů katecholaminů (např. hladina 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycolu v moči), metabolitů serotoninu (např. 5-hydroxy-indol octové kyseliny) v mozkomíšním moku, hladiny serotoninu na destičkách, vazby imipraminu na destičky (6, 16). Tyto studie jsou však většinou omezeny na jednotlivé léky, různé podtypy deprese a zatím žádný z těchto testů nepotvrdil svoji užitečnost v klinické praxi (5).

Tabulka 1. Obecná předpověď odpovědi na léčbu antidepresivem (upraveno dle 20)

pořadí léčby	počet pacientů	dosažení remise (QIDS-SR-16 ≥ 5) akutní léčbou	prům. doba k dosažení remise (týdny)	dosažení odpovědi ($\geq 50\%$ QIDS-SR-16)	intolerance	frekvence relapsů za 1 rok (relapsy z remise / bez remise)	měsíce do relapsu u relapsujících
1. úroveň	3671	36,8%	6,3	48,6%	16,3%	40,1% (34/59)	4,1
2. úroveň	1439	30,6%	5,4	28,5%	19,5%	55,3% (47/68)	3,9
3. úroveň	390	13,7%	5,6	16,8%	25,6%	64,6% (43/76)	3,1
4. úroveň	123	13,0%	7,4	16,3%	34,1%	71,1% (50/83)	3,3

Vysvětlivky: Léčby v jednotlivých úrovních byly následující: 1. úroveň – citalopram, 2. úroveň – monoterapie (venlafaxin ER, sertralin, bupropion SR) nebo augmentace citalopramu bupropionem SR či buspironem nebo behaviorální terapie, 3. úroveň – monoterapie mirtazapinem či nortriptylinem nebo augmentace předešlé léčby lithiem či hormony štítné žlázy, 4. kombinace mirtazapinu s venlafaxinem ER či monoterapie tranlycyprominem. QIDS – SR16 – (16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology) – 16položková subjektivní škála pro hodnocení deprese.

Velká očekávání od uplatnění farmakogenetiky v léčbě afektivních poruch se zatím nenaplnila (7). Nadějně výsledky o možnosti predikce pomocí polymorfismu genů pro serotoninový transportér či enzym tryptofan hydroxylázu nebyly replikovány (15).

Od obecných poznatků k individuálnímu pacientovi

Klinické studie ukazují, že četná antidepresiva jsou významně účinnější než placebo. Tyto studie jsou však prováděny na velkém souboru pacientů a reprezentují výsledky skupinové analýzy. Tak například v jedné studii odpovědělo na léčbu escitalopramem 50 % pacientů (4). Odpověděl tedy každý druhý. Takový výsledek však neřekne, zda pacient X či pacient Y odpoví na léčbu. Ve skutečnosti nemusí odpovědět žádný z nich a odpoví až pacienti Z a Ž. V klinické praxi se rozhodujeme mezi více alternativami. Například léčíme pacienta, který neodpověděl na léčbu citalopramem, a rozhodujeme se, zda podat sertralin, venlafaxin nebo bupropion. Ze studie STAR*D (20) víme, že pravděpodobnost zlepšení o 50 a více procent byla rovnocenná u všech 3 intervencí s úspěšností kolem 25 %. Odpoví tedy zhruba každý 4. pacient. Náš pacient může odpovědět na první lék, který podáme, ale nemusí odpovědět na žádný z nich. Pravděpodobnost, že neodpoví na druhou léčbu, je 3x vyšší (75 %) než pravděpodobnost, že na léčbu odpoví. S použitím fenomenologického popisu či demografických charakteristik nejsme schopni říci, který z pacientů odpoví na jakou léčbu. V současné době máme k dispozici doporučení pro léčbu deprese založené na nejnovějších studiích (3, 18), ale v klinické praxi stále pokračujeme metodou kvalifikovaných pokusů a omylů. Zvolíme a zahájíme léčbu a čekáme na změnu psychického stavu.

V průběhu již zahájené léčby můžeme využít tzv. postupných (processual) prediktorů (21). Výzkumné studie, které používají v průběhu léčby hodnotící škály, potvrzují staré klinické pravidlo: „Pokud není vidět změna stavu za 3–4 týdny, změň antidepresivum“. Není tím myšleno, že by se za 4 týdny mělo dosáhnout remise, ale klinicky detekovatelného zlepšení stavu. Změna stavu dosažená ve 3.–4. týd-

nu v porovnání s počátkem léčby predikovala výsledný stav v 8. a 12. týdnu léčby ve dvou studiích (21). Také nedávná metaanalýza ukazuje, že k největším změnám dochází na začátku léčby (18).

Před léčbou nejsme schopni přesné predikce léčby u individuálního pacienta, ale v průběhu léčby se pravděpodobnost klinické předpovědi zlepšuje. Čtyřtýdenní čekání na změnu stavu při jedné antidepresivní léčbě je nepříjemné jak pro pacienty, tak pro lékaře. Lze predikci zpřesnit, aniž bychom čekali 4 týdny? Výsledky studií s použitím kvantitativní elektroencefalografie (QEEG) ukazují, že ano. Dosud byly publikovány 3 studie, které potvrzují možnost použití frontální QEEG kordance v pásmu theta k časné predikci odpovědi na antidepresivum (1). QEEG patří mezi funkční zobrazovací metody obdobně jako pozitronová emisní tomografie (PET), jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) či funkční magnetická rezonance (fMRI). Ve srovnání s nimi se však jedná o nejvíce dostupnou a nejméně nákladnou vyšetřovací metodu. K provedení je nezbytný EEG přístroj a algoritmus výpočtu poskytovaný zdarma k výzkumným účelům na adrese kalifornské laboratoře (<http://www.cordance.com>), kde byla celá metoda objevena a je zkoumána. Podrobné informace o této metodě byly publikovány také u nás (2). Dosud není jednoznačně prokázáno, jaké děje odráží změna frontální kordance v pásmu theta. Předpokládáme, že by se mohlo jednat o snížení aktivity především v předním cingulu (Brodmanova area – BA 25), kde byly obdobné změny v závislosti na léčebné odpovědi detekovány pomocí PET či fMRI (2).

Souhrn dosud publikovaných studií o EEG kordanci ukazuje, že toto vyšetření dosahuje senzitivitu 0,79, specifitu 0,77, pozitivní prediktivní hodnotu 0,73 a negativní prediktivní hodnotu 0,82 (9). Pro klinickou praxi to znamená, že po jednom týdnu léčby antidepresivem lze správně u 8 z 10 pacientů určit, že neodpoví na léčbu antidepresivem, a naopak u 7 z 10, že na léčbu odpoví, pokud bude pokračováno ve stejné léčbě další 3–7 týdnů. Tento postup lze částečně přirovnat k mikrobiologickému vyšetření, kdy kultivujeme bakteriální flóru od pacienta a zjišťujeme, na které antibiotikum je bakteriální

flóra rezistentní a na které ne. V našem případě však provádíme klinický test in vivo, ne in vitro. Zatím neumíme vybrat ze všech antidepresiv to nejúčinnější, ale po jednom týdnu léčby se můžeme přesněji vyjádřit, zda pokračovat v léčbě s podávaným antidepresivem. Výsledky našeho výzkumného týmu ukazují, že lze metodu QEEG kordance aplikovat i u pacientů s rezistentní depresivní poruchou (2) a u prvních pacientů jsme si ověřili i sekvenované použití (10).

Myšlenka využití EEG k určení predikce odpovědi na léčbu antidepresivou není nic nového. V Čechách byla např. publikována práce na toto téma již před více jak 20 lety (12). Dosud publikované práce však byly omezeny často jen na jeden preparát či rozdílnou metodiku a nedostaly se z různých důvodů do klinické praxe. To, zda se predikce antidepresivní odpovědi dle QEEG kordance stane součástí běžného psychiatrického léčebného postupu, závisí na dalších výsledcích výzkumu. Je nezbytné např. zodpovědět, jaký je praktický a ekonomický přínos metody, zda je metoda stejně efektivní při komorbiditě depresivní poruchy s jinými psychiatrickými poruchami či současným užíváním jiných psychofarmak a nakonec také záleží na zájmu lékařů a pacientů. Metoda jistě zvýhodňuje pracoviště s dostupností EEG vyšetření a zaškoleným týmem. Nejinak tomu bylo při zavádění mikrobiologických vyšetření, které si také praktičtí lékaři nechávají provádět ve specializovaných laboratořích.

Přes veškerý pokrok a nadějně výsledky výzkumu nejsme schopni v běžné klinické praxi říci tvář v tvář individuálnímu pacientovi, zda odpoví na léčbu antidepresivem s větší přesností než při předpovědi, zda padne panna nebo orel při hodu mince. Co nám tedy zbývá? Ozbavit se trpělivostí a čekat s pacientem na léčebnou odpověď nebo se zapojit do výzkumu a podílet se aktivně na zkvalitnění léčby depresivní poruchy.

Poznámky

Senzitivita – udává, jak je dobrý test na zachycení lidí, kteří odpoví na léčbu.

Specifita – udává, jak je dobrý test na zachycení lidí, kteří neodpoví na léčbu.

Pozitivní prediktivní hodnota – ukazuje, jaká je pravděpodobnost, že pacient odpoví na léčbu, pokud je výsledek testu pozitivní.

Negativní prediktivní hodnota – ukazuje, jaká je pravděpodobnost, že pacient neodpoví na léčbu, pokud vyjde negativní výsledek.

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.

Center for Excellence for Research & Treatment
Bipolar Disorder
Department of Psychiatry, University of North Carolina at Chapel Hill
Campus Box 7160 Chapel Hill, NC, USA, 27599-7160
e-mail: kopecek@pcp.f3.cuni.cz

Literatura

1. Bares M, Brunovsky M, Kopecek M, Stopkova P, Novak T, Kozeny J, Hoschl C. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: A pilot study. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 319–325.
2. Bareš M, Brunovský M, Kopeček M, Stopková P, Novák T, Kožený J, Čermák J, Šoš P, Höschl C. EEG v predikci odpovědi na antidepresiva u pacientů s depresivní poruchou: Přehled a rozšířená pilotní data. *Psychiatrie* 2006; 10: 205–210.
3. Bareš M, Praško J. Depresivní porucha. In: *Postupy v léčbě psychických poruch*, edited by Seifertová D, Praško J and Höschl C. Praha: Academia medica Pragensis, 2004.
4. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 331–336.
5. Češková E. Volba antidepresiva. *Remedia* 2002; 13: 426–436.
6. Dodd S, Berk M. Predictors of antidepressant response: a selective review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2004; 8: 91–100.
7. Hosák L. Klinický přínos farmakogenetiky v psychiatrii. *Psychiat. pro Praxi* 2006; 7(4): 168–170.
8. Kim H, Lim SW, Kim S, Kim JW, Chang YH, Carroll BJ, and Kim DK. Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression. *JAMA* 2006; 296: 1609–1618.
9. Kopeček M, Bareš M, Brunovský M, Novák T, Stopková P, Kožený J. EEG kordance jako prediktor antidepresivní odpovědi – souhrn 3 studií. *Psychiatrie* 2006; 10: 61–62.
10. Kopeček M, Bareš M, Brunovský M, Stopková P. EEG kordance jako prediktor antidepresivní odpovědi. *Psychiatrie* 2007; 11: 78–81.
11. Kopeček M, Bareš M, Horáček J. Jedna nebo více velkých depresivních poruch? Individualizovaná PET analýza u pacientů s depresivní poruchou. *Psychiatrie* 2007; 11(Suppl 3): 71–78.
12. Mišurec J, Náhunek K, Švestka J, Češková E. EEG changes after single dose maprotiline and their correlation with the therapeutic effect. *Activ. Nerv. Suppl.* 1982; 24: 288–290.
13. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, Gelenberg AJ, Davis SM, Harrison WM, Keller MB. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1445–1452.
14. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Craig Nelson J, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry*, 2007. e-pub.
15. Perlis RH. Pharmacogenetic studies of antidepressant response: how far from the clinic? *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30: 125–138.
16. Perlis RH, Iosifescu DV, Renshaw PF. Biological predictors of treatment response in affective illness. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26: 323–344, vii.
17. Pinto-Meza A, Usall J, Serrano-Blanco A, Suarez D, Haro JM. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *J Affect Disord* 2006; 93: 53–60.
18. Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 148–158.
19. Raboch J, Anders M, Kryl M. Depresivní poruchy u dospělých. In: *Doporučené postupy psychiatrické péče II.*, edited by Raboch J, Anders M, Praško J and Hellerová P. Praha: Infopharm, 2006, p. 204.
20. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–1917.
21. Trivedi MH, Kurian BT, Grannemann BD. Clinical predictors in major depressive disorder. *Primary Psychiatry* 2007; 14: 47–53.
22. Wohlfarth T, Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, Fouwels A, van den Brink W. Response to tricyclic antidepressants: independent of gender? *Am J Psychiatry* 2004; 161: 370–372.