

## Komentář ke studii

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR.

### **Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis.**

Lancet. 2018 Apr 7; 391(10128): 1357–1366.

V literatuře se v poslední době diskutuje o účinnosti antidepresiv jako lékové skupiny a také o rozdílech v účinnosti a snášenlivosti mezi jednotlivými léky. Cenná data nám v tomto kontextu přináší práce Ciprianiho a spoluautorů publikovaná v roce 2018 ve významném časopise Lancet. Jedná se o systematický přehled a sítovou metaanalýzu. Přidanou hodnotou je, že rozšiřuje a aktualizuje předchozí studii zahrnující pouze přímá srovnání menšího počtu 12 antidepresiv. Nová metaanalýza zahrnuje studie u depresivní poruchy s 21 různými antidepresivy srovnávaných s placebem nebo přímo mezi sebou (head-to-head) včetně nejnovějších, jako jsou agomelatin nebo vortioxetin. Analyzována byla data z 522 studií s celkovým počtem 116 477 pacientů. Aktivní léčbu dostávalo 75 % a placebo 25 % pacientů. Primárními výslednými ukazateli byly účinnost (četnost odpovědí na léčbu, tzn. dosažení minimálně 50% redukce skóru ve škále hodnotící depresi), a tolerabilita (přerušení léčby ze všech příčin).

Všechna antidepresiva byla účinnější než placebo. Dále se ukázalo, že mezi jednotlivými antidepresivy jsou rozdíly v účinnosti a snášenlivosti. Rozdíly byly celkově menší ve studiích kontrolovaných placebem než při porovnání antidepresiv head-to-head. Dokonce při hodnocení téhož antidepresiva byla odpověď na léčbu menší a pravděpodobnost ukončení léčby vyšší ve studiích s placebem než při přímém porovnávání antidepresiv mezi sebou. Příčinou

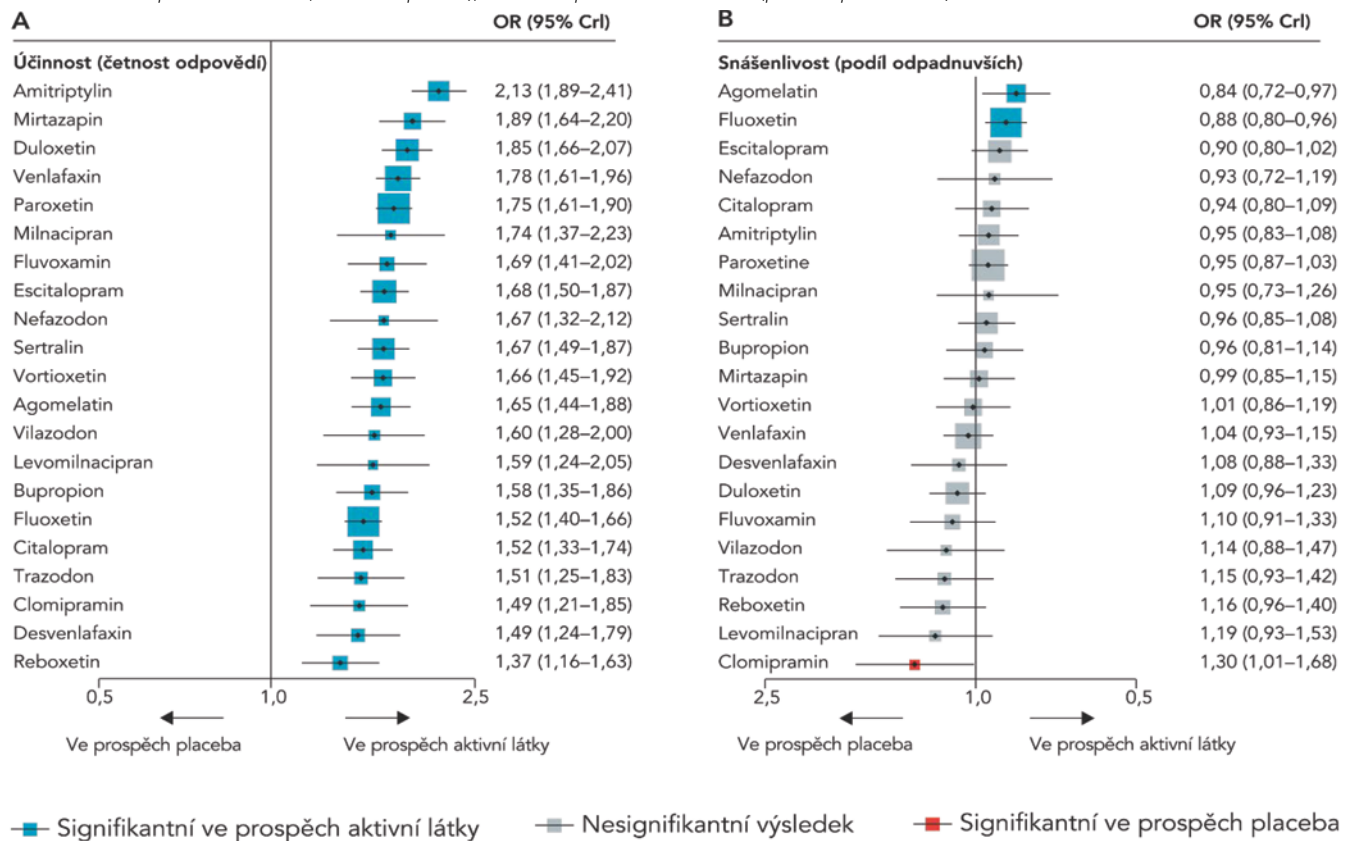
může být vyšší odpověď na placebo způsobená více faktory, např. randomizačním poměrem, očekáváním pacientů, že dostanou aktivní látku, frekvencí návštěv nebo prostředím, kde je studie prováděna. Účinnost placeba se zvyšuje i prostým průběhem depresivní epizody, která má tendenci v průběhu času spontánně odeznívat i bez léčby. Ukázalo se také, že v menších a starších studiích byly více účinné aktivní látky ve srovnání s placebem (platí hlavně pro amitriptylin, bupropion, fluoxetin a reboxetin). Tendence k lepší účinnosti byla také u léků nově uvedených na trh použitých ve studii jako experimentální postup ve srovnání s léky déle používanými. Heterogenitu a inkonzistenci studií zařazených do metaanalýzy nejvíce vysvětlovalo použití placeba, jak ukázaly podskupinové metaregresní analýzy. Po vyloučení placebem kontrolovaných studií došlo k 24% snížení rozptylu heterogenity pro odpověď na léčbu a 45% snížení rozptylu pro nedokončení léčby.

Při hodnocení všech studií měla některá antidepresiva, např. agomelatin, escitalopram, mirtazapin, paroxetin a sertralin, relativně vyšší odpověď na léčbu a nižší četnost ukončení léčby než ostatní. Opačně na tom byly fluvoxamin, reboxetin a trazodon. Ponděkud překvapivá byla nízká účinnost klomipraminu nebo citalopramu, antidepresiv považovaných za účinné léky provéřené dlouhodobou praxí. V parametru přerušení léčby byly lepší než placebo agomelatin

a fluoxetin, naopak klomipramin byl horší než placebo (viz Obr. 1 A a B).

Vyšší jistotu získaných důkazů, relevance a robustnosti výsledků s větší diverzifikací v cílových parametrech autoři získali oddělenou syntézou studií přímého porovnání antidepresiv (head-to-head). Cílem bylo zhodnotit rozdíly mezi léky. Posouzeno bylo 194 studií zahrnující 34 196 pacientů). Agomelatin, amitriptylin, escitalopram, mirtazapin, paroxetin, venlafaxin a vortioxetin byly účinnější než jiná antidepresiva (OR mezi 1,19 a 1,96). Nejméně účinné byly fluoxetin, fluvoxamin, reboxetin a trazodon (OR mezi 0,51 a 0,84). Z hlediska ukončení léčby byly nejlepší agomelatin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, sertralin a vortioxetin (OR mezi 0,43 a 0,77), naopak amitriptylin, klomipramin, duloxetin, fluvoxamin, reboxetin, trazodon a venlafaxin byly spojeny s nejvyšší četností vysazení (OR mezi 1,30 a 2,32). Pouhým průnikem antidepresiv vyskytujících se ve skupinách nejlepších a nejhorších látek z primárních ukazatelů zjistíme, že léčba agomelatinem, escitalopramem a vortioxetinem je spojena s nejvyšší pravděpodobností účinnosti a perzistencí na léčbě, na rozdíl od fluvoxaminu, reboxetinu a trazodonu. Jedná se samozřejmě o velké zjednodušení výsledků této sofistikované analýzy. V kontextu těchto výsledků stojí za zmínku dříve provedená metaanalýza (2), kde byly neúčinnějšími a nejlépe snášenými antidepresivy agomelatin, escitalopram a mirtazapin.

Obr. 1. A – Forest plot – účinnost (četnost odpovědí), B – Forest plot – snášenlivost (podíl odpadnuvších)



V případě agomelatinu tedy máme k dispozici opakované důkazy o jeho výborné účinnosti a snášenlivosti. Vzhledem ke stále nízké úspěšnosti léčby deprese a rezervách ve snášenlivosti dostupných antidepresiv bychom v klinické praxi neměli otálet s jeho nasazením již v 2. kroku, při nedostatečném efektu nebo špatné snášenlivosti antidepresiv SSRI/SNRI. Cenná data bližší reálné praxi nám přinesla již dříve publikovaná studie VIVALDI (3, 4). Počty odpovědí na léčbu i dosažení remise při léčbě agomelatinem byly pozoruhodné (65,8 % a 54,8 % v celém souboru). Ve skupině nemocných léčených agomelatinem jako prvním antidepresivem, po 12 týdnech 76,7 % pacientů odpovědělo na léčbu a 66,5 % jich dosáhlo remise. Pro srovnání ve známé studii STAR\*D při léčbě citalopramem v průměrné dávce téměř 42 mg p. d. bylo pouze 47 % respondérů a 28 % dosáhlo remise (5). Vysoký byl

také počet časných respondérů (kolem poloviny nemocných ve všech skupinách) v prvních dvou týdnech léčby. Toto časné zlepšení deprese je prediktorem výsledku léčby po třech měsících (6), což se také v této studii potvrdilo. V některých studiích bylo zaznamenáno rychlé zlepšení symptomů deprese již po prvním týdnu léčby (7). Při pohledu na tyto výsledky můžeme litovat, že agomelatin je v České republice antidepresivem až druhé volby a nemůžeme jej dle preskripčních omezení podat dosud neléčeným pacientům s první epizodou deprese.

V případě Ciprianiho metaanalýzy je třeba vzít v úvahu, že se jedná o výsledky krátkodobých studií. Některé nežádoucí účinky se projevují až při dlouhodobém užívání léku. Hodnoceny byly průměrné léčebné účinky bez možnosti posouzení vlivu věku, pohla-

ví, závažnosti a délky trvání onemocnění. Pacienti v randomizovaných kontrolovaných studiích jsou vysoce selektovaní, většinou bez komorbidit, zařazení nebyli nemocní s psychotickou depresí nebo rezistentní na léčbu. Tento fakt do jisté míry omezuje generalizaci výsledků na různé typy pacientů a depresí, které běžně léčíme v klinické praxi. Přes některé limitace jsou výsledky uvedené metaanalýzy nejjobsáhlejším zdrojem důkazů o působení antidepresiv v akutní fázi depresivní poruchy. Tyto poznatky můžeme využít při volbě léčby deprese u našich pacientů. Nadále však musíme postupovat individuálně, s posouzením závažnosti a typu onemocnění, předchozí odpovědi na léčbu, přítomných komorbidit, rizika výskytu nežádoucích účinků a současně podávané medikace.

## LITERATURA

- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391(10128): 1357–1366.
- Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, Mok YM, Lim BP, Gwee KP. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs* 2015; 29: 695–712.

- Lau G; VIVALDI Study Group. The antidepressant agomelatin in daily practice: results of the non-interventional study VIVALDI. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 284–291.
- Lau G, Huttner NA & VIVALDI study group: Subgroup analysis of the non-interventional study VIVALDI: agomelatin in treatment-naïve patients, in combination therapy and after treatment switch. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014; 18: 86–96.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M; STAR\*D Study Team. Evaluation of outcomes with

- citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 28–40.
- Kim JM, Kim SY, Stewart R, Yoo JA, Bae KY, Jung SW, Lee MS, Yim HW, Jun TY. Improvement within 2 weeks and later treatment outcomes in patients with depressive disorders: the CRESCEND study. *J Affect Disord*. 2011; 129: 183–190.
- Gargoloff PD, Corral R, Herbst L, Marquez M, Martinotti G, Gargoloff PR. Effectiveness of agomelatin on anhedonia in depressed patients: an outpatient, open-label, real-world study. *Hum Psychopharmacol* 2016; 31: 412–418.