

A lamotriginre adott klinikai válasz előrejelzése ambulánsan kezelt bipoláris betegeknél: 6 hónapos, multicentrikus, prospektív, obszervációs vizsgálat

GONDA XÉNIA¹ ÉS RIHMER ZOLTÁN¹

¹ Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

Major depressziós epizód esetén különösen fontos megállapítani, hogy bipoláris I vagy II betegség depressziós epizódjáról, vagy „valódi” unipoláris depresszióról van szó, mely az anamnézisben előforduló mániás vagy hipomániás epizódok azonosítása révén lehetséges, és melyhez a magyar változatban is validált HCL-32 kérdőív nyújt segítséget. Azon depressziók esetében, ahol az anamnézisben (hipo)mánia detektálható, minden esetben hangulatstabilizáló kezelés szükséges a depressziós tünetek dominanciája mellett is. Korábban azonban nem vizsgálták az anamnézisben szereplő hipománia és a hangulatstabilizáló lamotriginkezelés hatékonyságának összefüggését. Jelen vizsgálatunkban azt elemeztük, hogy 969 bipoláris I vagy II betegnél milyen klinikai és pszicho-szociális jellemzők voltak észlelhetők a HCL-32-vel detektált „feldobott” időszakokat illetően, illetve hogy van-e összefüggés a kiindulási HCL-32 harmadik kérdéscsoportjának összpontszáma és a hathónapos lamotriginkezelés során tapasztalt remissziós- és relapsusráták között. Eredményeink szerint a kiindulási HCL-32 harmadik kérdéscsoport összpontszám a negyedik vizitre trendszintű közepes, az ötödik vizitre pedig szignifikáns erős korrelációt mutatott a remissziós rátával, míg a relapsusráta esetében a vizsgálat során erős szignifikáns összefüggés volt megfigyelhető a kiindulási HCL-32 harmadik kérdéscsoport pontszámok esetében. Eredményeink tehát alátámasztják, hogy a lamotriginkezelés bipoláris vagy rejtett bipoláris esetben hatékony a remisszió elérésben és a relapszusok megakadályozásában.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2018; 20(2): 40–45*)

Kulcsszavak: lamotrigin, HCL-32, hipománia, remisszió, relapszus

BEVEZETÉS

Az utóbbi évtized egyre intenzívebb klinikai kutatásai alapján tudjuk, hogy az unipoláris major depresszió és a bipoláris I és II betegség depressziós epizódja a nyilvánvaló hasonlóság ellenére több lényeges szempontból is különböznek egymástól (Goodwin és Jamison, 2007). Ezek közül a legfontosabb a terápiás válasz; antidepresszív monoterápia esetén bipoláris depresszióban sokkal gyakoribb a rezisztencia vagy az állapotromlás, mint unipoláris major depresszióban, és ma már általánosan elfogadott, hogy bipoláris depresszióban a hangulatstabilizáló nélkül végzett antidepresszív monoterápia kontraindikált (Ghaemi et al, 2004; Rybakowski et al, 2010; Pachiarotti et al, 2013; Rihmer et al, 2013). Major depressziós epizód esetén tehát különösen fontos, hogy megállapítsuk:

bipoláris I vagy II betegség depressziós epizódjáról, vagy „valódi” unipoláris depresszióról van szó. Ez bipoláris I vagy II zavar esetén az anamnézisben kimutatható mániás vagy hipomániás epizódok révén viszonylag könnyű, de tudjuk azt is, hogy a hipomániát addigi életük során sohasem átélt major depressziós betegek kb. egyharmadánál a depressziós epizódon kívül vagy azon belül jelentkező, küszöb alatti hipomániás tünetek detektálhatók, amely többnyire az agitált depresszió klinikai képében jelenik meg (Akiskal et al, 2005; Rihmer et al, 2013). Ezen küszöb alatti bipoláris betegek depressziójuk során ugyanolyan rosszul reagálnak az antidepresszív monoterápiára, mint a klasszikus bipoláris I vagy II depresszióban szenvedők (Rybakowski et al, 2010; Rihmer et al, 2013), és ilyen esetekben mind a rövid, mind a hosszútávú kezelés legfőbb komponense

a hangulatstabilizáló farmakoterápia (Lam et al, 2009; Rihmer et al, 2017).

A depressziós betegeknek gyakran észlelhető rejtett bipolaritás feltárására dolgozták ki Angst és mtsai (2005) a Hypomania Checklist (HCL-32) skálát, amelynek magyar nyelvű, validált változata is rendelkezésre áll. A beteg által kitöltendő kérdőív 9 egyszerű kérdéscsoportot tartalmaz, amelyek közül a 3. kérdéscsoport a legfontosabb: itt 32, „igen” vagy „nem” válaszlehetőség van arra vonatkozólag, hogy az illetőnek volt-e valaha életében „feldobott” állapota, és ha igen, akkor miben nyilvánult ez meg. Különböző országokban végzett vizsgálatok szerint, ha a 32 kérdésből legalább 14 esetben „igen” a válasz, a depresszió bipoláris jellege bizonyítottan tekinthető; ez a pontszám 82% szenzitivitással és 73% specificitással jelzi a bipolaritást az unipoláris depresszióval szemben (Angst et al, 2005; Vieta et al, 2007; Gamma et al, 2013).

Megelőző közleményeinkben 969 bipoláris beteg bevonásával végzett, 6 hónapig tartó, multicentrikus, ambuláns vizsgálat keretén belül elemeztük a betegek lamotriginkezelés mellett bekövetkező állapotváltozását különös tekintettel a relapsusrátára, az esetleges szuicidális magatartás alakulására (Rihmer et al, 2015), az életminőségre és a munkaképességre (Gonda et al, 2016). A betegek a lamotrigint az esetek döntő többségében kiegészítő, a már fennálló antidepresszív és/vagy antipszichotikus gyógyszerelés kiegészítéseként kapták. A vizsgálat végére a betegek 38 százaléka került teljes remisszióba, és a 3. hónap után bekövetkező relapsusrátája 24 százalék volt. Megelőző irodalmi adatoknak megfelelően (Calabrese et al, 2003; Geddes et al, 2009; Lam et al, 2009) az eredmények szerint a lamotrigin nemcsak hatékony és jól tolerálható készítmény bipoláris betegek akut és hosszútávú kezelésében, hanem ezen terápia mellett szignifikánsan csökken a szuicid rizikó és lényegesen javul a munkaképesség és az életminőség is (Rihmer et al, 2015; Gonda et al, 2016). Az idézett vizsgálatunk adatbázisát áttekintve jelen vizsgálatunkban azt elemeztük, hogy a 969 bipoláris I vagy II betegnél milyen klinikai és pszicho-szociális jellemzők voltak észlelhetők a HCL-32-vel detektált „feldobott” időszakokat illetően, illetve hogy van-e összefüggés a kiindulási HCL-32 3. kérdéscsoport összpontszám és 6 hónapos lamotriginkezelés során tapasztalt remissziós- és relapsusráták között.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

6 hónapos, multicentrikus, prospektív, obszervációs elrendezésben a lamotriginkezelés mellett bekövetkező állapotváltozást vizsgáltuk ambuláns beteg-

mintában. Az egész országra kiterjedő vizsgálatban, melyet a Richter Gedeon NyRT szponzorált, összesen 226 centrumban 132 pszichiáter szakorvos vett részt. A vizsgálatot az illetékes Etikai Bizottság hagyta jóvá. A vizsgálatba összesen 1179 bipoláris zavarban szenvedő beteget vontunk be, közülük a beválasztási kritériumoknak 969 beteg felelt meg. A beválasztási kritériumok alapján a vizsgálatban olyan ambulánsan észlelt – BNO-10 alapján diagnosztizált – bipoláris (bipoláris I és II; szkizoaffektív zavar) betegek vehettek részt, akik kezelőorvosuk javaslata alapján lamotriginkezelésekben részesültek, korábban lamotrigint nem szedtek, és legalább 18 évesek voltak, megfelelő fogamzásgátló kezelésben részesültek (nők), és részletes írás- és szóbeli felvilágosítást követően írásban belegyeztek a vizsgálatba. A lamotrigin kezdő dózisa 25 mg/nap volt, a legmagasabb dózis 600 mg/nap, az átlagos dózis a vizsgálat tartama alatt napi 146,1 mg volt. A betegek állapotát a Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) illetve a Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) skálák segítségével követtük (Guy, 1976). A kórtörténetben előforduló hipomániás tüneteket a HCL-32 (Angst et al, 2005) segítségével vizsgáltuk. A vizsgált betegpopuláció és az alkalmazott módszerek részletes leírását illetően utalunk előző közleményeinkre (Rihmer et al, 2015; Gonda et al, 2016), valamint a HCL-32 eredeti leírásaira (Angst et al, 2005; Gamma et al, 2013). A statisztikai értékelés az SAS 9.3 programcsomaggal történt.

EREDMÉNYEK

HCL-32 eredmények a teljes mintában

A 969 bipoláris betegből 959 beteg (99%) töltötte ki értékelhetően a HCL-32 kérdőívet, és közülük 945 páciens (98,5%) jelezte, hogy életében már volt több-kevesebb „feldobott időszak”. Ezek szerint anyagunkban a HCL-32 szenzitivitása 98% volt. Az átlagos HCL-32 összpontszám 20,7 volt (legkevesebb 14, legtöbb 32), ami megfelel annak a ténynek, hogy mind a 959 beteg klinikailag bipoláris I vagy II betegségben szenvedett. 702 betegnél (73%) a feldobott időszak ritkán, míg 243 páciensnél (25%) gyakran fordult elő, és egy feldobott időszak hossza a betegek csak 2,4%-ában tartott egy napig, 45%-ban 2-7 napig és 45%-ban 8 napnál hosszabb ideig tartott. A betegek közül 559-en (81%) jelezték, hogy ilyen feldobott időszakuk az elmúlt év folyamán is volt legalább egyszer, és egy ilyen időszak átlagosan 38 napig tartott (legrövidebb 1, leghosszabb 250 nap). A válaszadók közel kétharmada szerint ezek a feldobott időszakok mind pozitív, mind negatív

értelemben befolyásolták családi, szociális aktivitásukat és munkateljesítményüket, és csak kevesebb mint 20 százalékuk nyilatkozott úgy, hogy az ilyen időszakok csak és egyértelműen negatív hatással voltak az említett aktivitásukra.

HCL-32 3. kérdéscsoport pontszáma és a remisszió összefüggése

A vizsgálat kezdetekor észlelt HCL-32 3. kérdéscsoportra adott összpontszám és a 4. vizitkor mért remissziós ráta (1. ábra) között erős trendszintű, közepesen erős korreláció mutatkozott (Pearson $R=0.39$, $p=0.0987$), míg az 5. viziten erős és erősen szignifikáns korreláció volt mérhető ($R=0.77$, $p=0.0001$) (2. ábra).

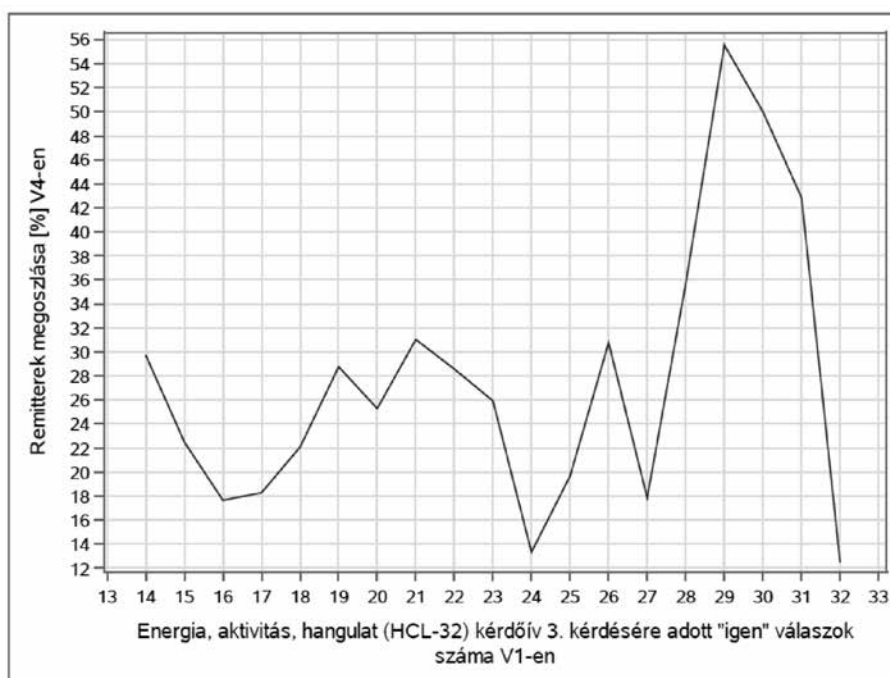
A HCL-32 3. kérdéscsoport pontszáma és a relapszus összefüggése

A vizsgálat kezdetekor észlelt HCL-32 3. kérdéscsoportra adott összpontszám és a vizsgálat során tapasztalt relapszus ráta (3. ábra) szignifikáns, erős negatív korrelációt mutatott ($R=-0.65892$, $p=0.0022$).

DISZKUZZIÓ

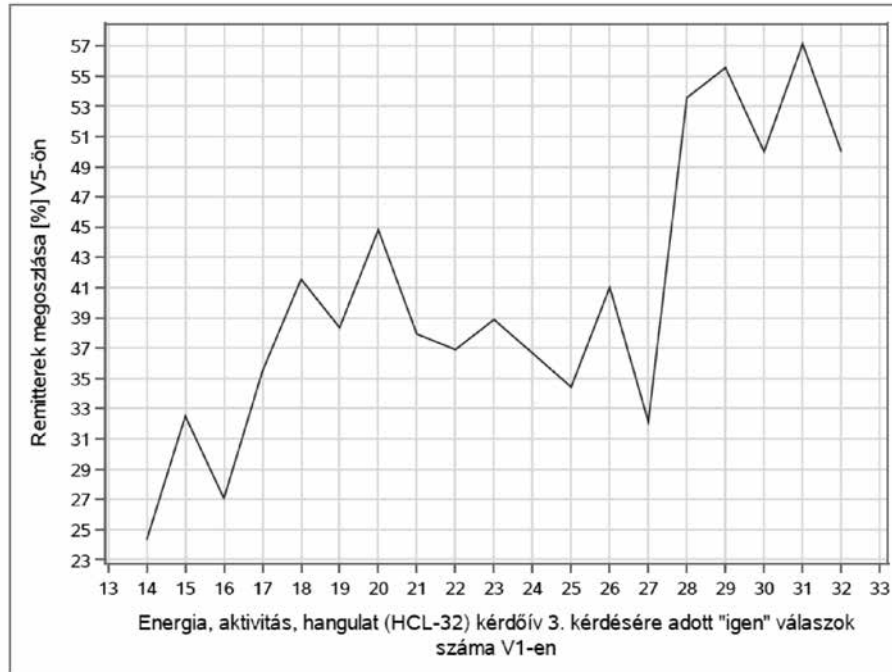
A vizsgálat során egyértelműen megmutatkozott a kórtörténetben szereplő hipománia, illetve a hathónapos obszervációs kiegészítő lamotriginkezelés során tapasztalt remissziós- és relapszusráták összefüggése. A magasabb kórtörténetbeli hipomániapontszámmal rendelkező betegek esetében a negyedik viziten a kiindulási HCL-32 3. kérdéscsoport pontszám trendszinten szignifikáns, közepesen erős összefüggést mutatott a remisszióba került betegek arányával, mely összefüggés az ötödik vizitre erősen szignifikáns és igen erős lett. Ugyanakkor a relapszusba került betegek aránya erős és szignifikáns fordított összefüggést mutatott a kiindulási HCL-32 3. kérdéscsoportra kapott pontszámmal. Ez azt jelenti, hogy minél magasabb a hipománia pontszám, annál gyakoribb a remisszió és ritkább a relapszus a hat hónapos vizsgálat végén. Vagyis eredményeink alapján a kórtörténetben szereplő hipománia szignifikáns összefüggést mutat a hosszútávú lamotriginkezelés hatékonyságával a remisszió elérése és a relapszus megakadályozása szempontjából, és alátámasztja a lamotrigin hatékonyságát bipoláris kórképekben illetve a kórtörténetben szereplő hipománia esetében.

1. ábra Az első viziten felvett HCL-32 kérdőív 3. kérdéscsoportjára adott igen válaszok száma és a 4. vizitkor mért remissziós ráta közötti összefüggés 6 hónapos, multicentrikus, prospektív, obszervációs elrendezésben a lamotriginkezelés során



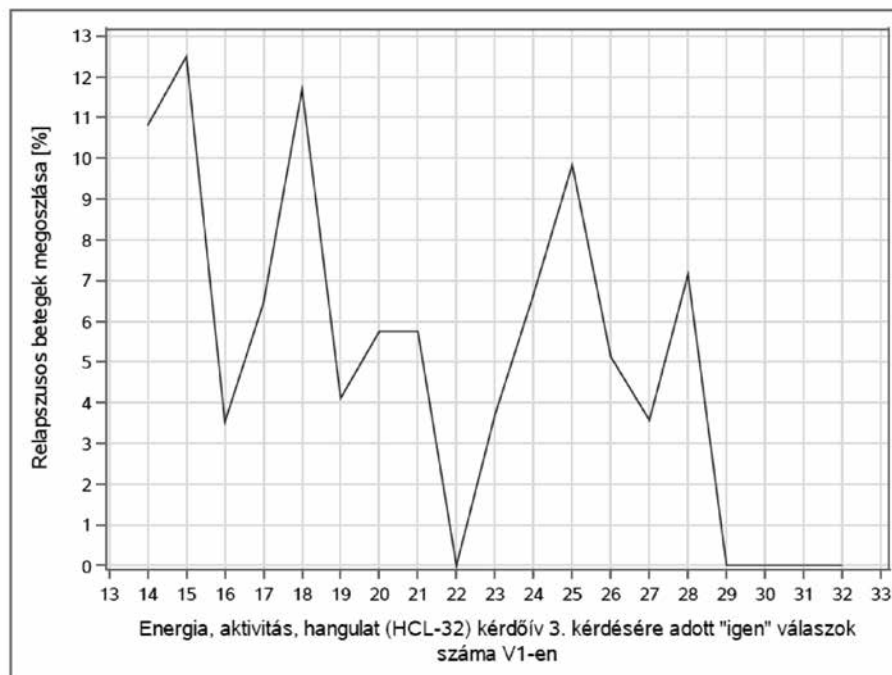
$R=0.39$, $p=0.0987$

2. ábra Az első viziten felvett HCL-32 kérdőív 3. kérdéscsoportjára adott igen válaszok száma és az 5. vizitkor mért remissziós ráta közötti összefüggés 6 hónapos, multicentrikus, prospektív, obszervációs elrendezésben a lamotriginkezelés során



$R=0.77, p=0.0001$

3. ábra Az első viziten felvett HCL-32 kérdőív 3. kérdéscsoportjára adott igen válaszok száma és a 4. vizit után észlelt relapszus ráta közötti összefüggés 6 hónapos, multicentrikus, prospektív, obszervációs elrendezésben a lamotriginkezelés során



$R=-0.65892, p=0.0022$

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS: A vizsgálat kivitelezése és a közlemény megírása a Richter Gedeon Nyrt. támogatásával készült.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Rihmer Zoltán
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
E-mail: rihmer.z@kronet.hu

IRODALOM

1. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z (2005) Agitated “unipolar” depression re-conceptualized as a bipolar mixed state. Implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord* 85: 245-258.
2. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, et al. (2005) HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord* 88: 217-233.
3. Ghaemi NS, Rosenquist KJ, Ko JY, et al. (2004) Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 161: 163-165.
4. Calabrese JR, Vieta E, Shelton MD (2003) Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 13: 57-66.
5. Gamma A, Angst J, Azorin JM, et al. (2013) Transcultural validity of the Hypomania Checklist – 32 (HCL-32) in patients with major depressive episodes. *Bipol Disord* 15: 701-712.
6. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM (2009) Lamotrigine for treatment of bipolar depression: Independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 194: 4-9.
7. Gonda X, Kálmán J, Döme P, Rihmer Z (2016) Az életminőség és a munkaképesség alakulása fázisprofilaktikus lamotriginkezelés során bipoláris betegekben: 6 hónapos, prospektív, obszervációs vizsgálat. *Neuropsychopharmacol Hung* 28: 57-67.
8. Goodwin FK, Jamison KR (2007) *Manic-Depressive Illness* (2nd edition). Oxford University Press, New York.
9. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. (2009) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*, 117 (Supplement): S26-S43.
10. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, et al. (2013) The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task-Force report on antidepressant use in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 170: 1249-1262.
11. Rihmer Z, Döme P, Gonda X (2013) Antidepressant response and subthreshold bipolarity in “unipolar” major depressive disorder – Implications for practice and research. *Int J Psychopharmacol* 33: 449-452.
12. Rihmer Z, Gonda X, Kálmán J (2015). Bipoláris betegek lamotrigin kezelése – Relapszus ráta és szuicid magatartás 6 hónapos kezelés során. *Neuropsychopharmacol Hung*, 27: 7-13.
13. Rihmer Z, Szekeres Gy, Pestaloty P, et al. (2017) A bipoláris affektív betegségek diagnosztikájáról és terápiájáról. *Psychiat Hung* 32: 178-224.
14. Rybakowski JK, Angst J, Dudek D, et al. (2010) Polish version of the Hypomania Checklist (HCL-32) scale: The results in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260: 139-44.
15. Vieta E, Sanchez-Moreno J, Bulbena A, et al. (2007) Cross-validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: The 32-item hypomania symptom checklist (HCL-32). *J Affect Disord* 101: 43-55.

Prediction of response to lamotrigine treatment in bipolar outpatients: a multicentric, 6-month, prospective, observational study

In case of a major depressive episode it is crucial to establish whether this is a depressive episode in the course of a bipolar I or bipolar II disorder or a “true” unipolar major depression which is possible through screening for lifetime manic or hypomanic episodes and can be facilitated by the use of the Hypomania Checklist (HCL-32). In cases where (hypo)mania is present in the anamnesis, mood stabilising treatment is warranted even in cases where depressive symptoms predominate the clinical course. However, the association between hypomania in the history and efficacy of mood stabilising lamotrigine treatment has not been previously investigated. In our present study we aimed to analyse clinical and psychosocial characteristics of HCL-32 identified lifetime “upbeat” periods, and to establish if there is an association between baseline-assessed HCL-32 3rd part total scores and remission and relapse rates during 6-month lamotrigine treatment. Our results indicate that baseline HCL-32 group 3rd part scores showed a trend for a moderately strong correlation with remission rates by the 4th visit, and a strong significant correlation was observable by the 5th visit. Overall relapse rate showed a significant strong correlation with baseline HCL-32 3rd part score. Therefore our results indicate that there is an association between baseline-assessed lifetime hypomania scores and higher remission and lower relapse rates during 6-month lamotrigine treatment indicating the efficacy of lamotrigine among patients with hypomania during their illness course.

Keywords: lamotrigine, HCL-32, hypomania, remission, relapse