

Folyóirat-referátumok

Antidepresszívumok használata és az öngyilkosság, valamint az öngyilkossági kísérlet illetve önsértés kockázata 20 és 64 év közöttiek esetében – alapellátási adatbázist alkalmazó kohorsz vizsgálat

Antidepressant Use and Risk of Suicide and Attempted Suicide or Self Harm in People Aged 20 to 64 – Cohort study Using a Primary Care Database; Coupland, C.; Hill, T.; Morriss, R.; Arthur, A.; Moore, M. and Hippisley-Cox, J.: BMJ 2015; 350:h517

Az öngyilkosság és az önsértés gyakorisága nagymértékben emelkedett a depressziós emberek körében, és ezeknek a kockázatoknak a csökkentése a legfőbb szempont ezen betegek kezelése során. Paradox módon, bár az antidepresszívumok hatékonynak mutatkoznak a depresszió tüneteinek enyhítésében, nyugtalanító, hogy az öngyilkosság és önsértés gyakorisága valójában növekedhet is a kezelés során, különösen a fiatalabbak esetében, melyet több vizsgálat is alátámaszt. Bár megelőzően több tanulmány is jelezte a különböző antidepresszívumok használatának az öngyilkos magatartás kockázatára gyakorolt eltérő hatásait, azonban bizonytalan, hogy vajon a gyakorisága változik-e a dózistól és a használat időtartamától függően. Különösen fontos megjegyezni, hogy az öngyilkosság gyakorisága az Egyesült Királyságban és számos más országban emelkedő tendenciát mutat a megelőzően tapasztalt csökkenéshez képest.

Ez a kohorsz vizsgálat 20 és 64 év közötti, depresszióval kezelt embereket gyűjtött össze, hogy megvizsgálja az egyes antidepresszívumok és a különböző kedvezőtlen kimenetelek, így az öngyilkosság, valamint az öngyilkossági kísérlet és önsértés kockázata közötti összefüggést. A vizsgálati kohorsz a QResearch alapellátási adatbázisból lett kiválasztva, ami az Egyesült Királyságon belül több mint 600 háziorvosi praxis több mint 12 millió betegének anonim egészségügyi dokumentációját tartalmazza; a betegek azonosítására a diagnosztikus Read kódokat alkalmazták. Feljegyezték a vizsgálatba való bevonás dátumát (index dátum), a követés pedig a legkorábbi halál időpontjáig, a praxis elhagyásának időpontjáig, valamint a követési idő végéig (2012. augusztus 1-ig) tartott. BNO- vagy Read-kódok alapján meghatározták az egyes kimeneteli kategóriákba való besorolás kritériumait is. Az antidepresszívumokat érintő minden egyes recept részleteit kivonták a követés alatt, beleértve a lejárat dátumot, az antidepresszívum

típusát és dózísát, dozírozási utasításokat és a felírt tabletták mennyiségét, és kiszámolták minden receptre vonatkozóan a napi dózist. A végső analízishez az antidepresszívumokat a British National Formulary alapján csoportosították – TCA, SSRI, MAO-gátló és egyéb antidepresszívumok. Ha a betegek több, azonos vagy eltérő csoportból származó antidepresszívumról szóló receptet kaptak ugyanazon időszakban, kombinált terápiaként kezelték. A 11 leggyakrabban felírt antidepresszívumot vizsgálták, definiált napi dózisban kifejezve adagjukat, amelyeket dóziskategóriákba soroltak. Cox proporcionális hazard modelljét használva kiszámolták a hazard arányokat, tekintetbe véve a potenciális zavaró tényezőket (életkor, nem, etnikum, depresszió súlyossága, diagnózis éve, dohányzás, alkoholfogyasztás, komorbiditás, egyéb gyógyszerek). Az „antidepresszívum-expozíciót” a vizsgálat időbeli változóként kezelte, így megkülönböztetett „terápiamentes” kategóriát is.

2000. január 1-jétől 2011. július 31-ig 327 235, 20 és 64 év közötti pácienszt diagnosztizáltak első ízben depresszióval, így ők képezték az elsődleges vizsgálati mintát. A kizárási kritériumok miatt a 687 praxisból 238 963 (73,0%) páciens maradt a vizsgálati kohorszban, ahol is az átlagéletkor 39,5 (SD 11,1) volt. A követés összesen 1,307,326 személyévet számlált, 5,2 éves mediánnal (interkvartilis terjedelem 2,5-8,2). A megfigyelés során a betegek 87,7%-ának írtak fel egy vagy több antidepresszívumot, 14,2%-nak csak egyszer állítottak ki receptet ez idő alatt. Az antidepresszívum-kezelés időtartamának mediánja 221 nap volt (interkvartilis terjedelem 79-590), 36,6%-át a pácienseknek 1 vagy több évig kezelték, 5,5%-át 5 vagy több évig, így az elemzés legnagyobb része az első öt éves periódusra korlátozódik.

Az SSRI volt a leggyakrabban felírt gyógyszer-csoport (71,3%), ezek közül is a citalopramot és a fluoxetint alkalmazták a legtöbb esetben, előbbi alkotta a referenciacsoportot. A receptek 16,0%-án TCA vagy rokon antidepresszívumok szerepeltek az amitriptylin és a dosulepin dominanciájával. 12,7%-on az egyéb kategóriába soroltak közül majdnem kizárólag (90,7%) a venlafaxin és a mirtazapin volt. A MAO-gátlókat írták fel legkevesebbszer (0,05%), ezért ezeket kizárták a vizsgálatból, így 238 807 beteg maradt a kohorszban. A követés első 5 éve alatt 198 esetben történt öngyilkosság, 5243 esetben öngyilkossági kísérlet vagy önsértés. A kezelés időtartama alatt az öngyilkossági kockázatokat

illetően nem volt szignifikáns különbség a TCA- és rokon antidepresszívumokat az SSRI-okkal összehasonlítva (korrigált kockázati arány 0.84, 95%-os konfidencia-intervallum 0.47-1.5), azonban az egyéb csoportú antidepresszívumok esetében szignifikáns növekedés volt megfigyelhető (2,64; 1,74-3,99). Az öngyilkosságra vonatkozó korrigált hazard arány szignifikáns növekedést mutatott mirtazapin esetében citaloprammal összehasonlítva (3,7; 2,00-6,84), azonban nem volt olyan jelentős venlafaxinnal (2,23; 1,14-4,39) összevetve. A korrigált hazard arány az SSRI dózisének vonatkozásában növekvő tendenciát mutatott ($P=0.02$), de a TCA-ra ($P=0.6$), valamint az egyéb antidepresszívumokra ($P=0.9$) ez nem volt igaz. Az öngyilkosság egy éven túl bekövetkező abszolút kockázata 0,02%-tól (amitriptylin) 0,19%-ig (mirtazapin) terjedt. Mivel a kohorsz 4,3%-ának a baseline-t megelőzően már volt öngyilkossági kísérlete vagy önsértése, ezért őket is kizárták a vizsgálatból. A megmaradt esetekben nem mutatkozott szignifikáns különbség az öngyilkossági kísérletet és az önsértés kockázatát illetően a TCA-kat (0,96; 0,87-1,08) összehasonlítva az SSRI-okkal, de szignifikánsan magasabb volt a ráta az egyéb antidepresszívumok esetében (1,80; 1,61-2,00), illetve a kombinált kezelés tekintetében (2,00; 1,54-2,59). A hazard arányokat tekintve hasonló eredmények születtek, mint az öngyilkosság esetében, vagyis míg a TCA-k nem mutattak szignifikáns különbséget az SSRI-okkal való összehasonlításban (0,96; 0,87-1,08), addig az egyéb csoportú antidepresszívumok (1,80; 1,61-2,00), valamint a kombinált kezelések (2,00; 1,54-2,59) magasabb rátát produkáltak. Dózisok tekintetében a korrigált hazard arány szignifikáns emelkedést mutatott SSRI-oknál és az egyéb csoportú antidepresszívumoknál (mindkettőnél $p<0,001$), míg mindez kevésbé volt igaz a TCA-kra ($p=0,013$). A hazard arányok szignifikáns emelkedése különösen jellemző volt a citaloprammal összevetve, a leggyakrabban felírt gyógyszerek közül háromra, ezek a venlafaxin (korrigált hazard arány 1,85; 95%-os konfidencia intervallum 1,61-2,13), a trazodon (1,73; 1,26-2,37) és a mirtazapin (1,70; 1,44-2,02) voltak. Meg kell jegyezni azonban, hogy az öngyilkos események száma kevés volt, mely pontatlan

becsléseket eredményezett. Az amitriptylinre vonatkozó hazard arányt összehasonlítva a citalopraméval szignifikáns csökkenést tapasztaltak (0,71; 0,59-0,85). Az öngyilkossági kísérlet vagy önsértés egy éven túli bekövetkezének abszolút kockázata 1,02%-tól (amitriptylin) 2,96%-ig (venlafaxin) terjedt. A kedvezőtlen kimenetelek gyakorisága azokban az időszakokban mutatkozott a legalacsonyabbnak, amikor a betegek nem részesültek antidepresszív terápiaiban, azonban ez valószínűleg inkább a remisszióban lévő állapotnak volt betudható, mint magának a terápiának. A gyakoriságok a kezelés megkezdését, valamint befejeztét követő első 28 napban voltak a legmagasabbak. Miután életkor alapján alcsoportokra bontották a mintát, a 20 és 29 év közöttiek esetében az öngyilkosság gyakorisága alacsonyabb volt a TCA-t ill. egyéb csoportba tartozó szereket, mint az SSRI-okat szedő emberek esetében, a 40-49 és 50-64 korcsoportokban a korrigált hazard arány jelentős emelkedést mutatott az egyéb csoportú szerek esetében az SSRI-okhoz képest.

Ezen vizsgálat a különböző antidepresszívum-csoportok és -típusok, valamint az öngyilkos magatartás gyakorisága között jelentős összefüggést talált. A jelenlegi, depresszió kezelésére vonatkozó NICE guideline az SSRI-okat tekinti az elsőként választandó szereknek. Terápiás válasz hiányában, véleményük szerint, ugyancsak ebből a csoportból javasolt válogatni, és utána, szükség szerint, áttérni az egyéb csoportba tartozó szerekre, úgymint venlafaxin vagy TCA. A Brit Pszichofarmakológiai Társaság ajánlása szerint súlyos depresszióban a venlafaxint, escitalopramot és régebbi TCA-kat tanácsos alkalmazni nagyobb dózisban. Megfigyeléses vizsgálatról lévén szó, az eredmények inkább összefüggések, mint ok-okozati kapcsolatok, hiszen nem szabad figyelmen kívül hagyni a depresszió súlyosságát és az esetleges zavaró tényezőket sem; így további vizsgálatok szükségesek még ezen a téren. Ugyancsak óvatosan kell eljárni a gyógyszerek felírásánál az egyes szerek előnyeinek és hátrányainak túltekintve, hiszen a hatások különbözőek lehetnek az egyes emberek esetében is. A jelen tanulmány azonban hangsúlyozza, hogy a betegek szoros követése javasolt kezelésük teljes időtartama alatt, de különösen annak kezdetén és végén.

FARKAS ZSUZSANNA

Napi egyszeri adagolású nyújtott hatású quetiapin hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata más antipszichotikumokról átállított kínai szkizofrén betegek körében

The Efficacy and Safety of Once-daily Quetiapine Extended Release in Patients With Schizophrenia Switched From Other Antipsychotics; An Open-label Study in Chinese Population; Pei-Yin Pan; Meei-Shyuan Lee; Chin-Bin Yeh; BMC Psychiatry. 2015;15(1)

A non-adherencia nagyon gyakori az antipszichotikumkezelés során, mely gyakori relapszust és rosszabb hosszútávú kimenetelt okoz. Az akut szkizofrén epizód kezelése során a lassú dózistitrálás attenuált hatást eredményez. Ebben a vizsgálatban a nyújtott hatású quetiapin gyors bevezetését követően az adherencia és a hatékonyság javulását feltételezték.

A vizsgálat 12 hétig tartott, Tajvanon élő kínai szkizofrének kerültek bevonásra. Olyan betegeket választottak, akik pontszáma 4 vagy több volt a PANSS pozitív

tünetek alskáláján, és ebből kifolyólag gyógyszerelésre kényszerültek. Az első nap 300 mg, a 2. nap 600 mg quetiapin XR-t adtak, majd a 8. naptól kezdve, figyelembe véve a betegek toleranciáját és a reszponder választ, a dózist 400-800 mg közé állították be.

A 12. hét végén a PANSS skála összpontszámát, illetve a különböző alskálák pontszámait valamint a CGI skála értékeit elemezték. 61 beteg került bevonásra, akik 55.7%-a fejezte be a vizsgálatot. A PANSS összpontszám, valamint a CGI értékek szignifikáns javulást mutattak. Csak 4 beteg (6.7%) panaszkodott mellékhatásokról, ezek leggyakrabban fejfájás, dizúria, illetve a pszichózis exacerbációja voltak. Az antikolinerg szerek együttdadása jelentősen csökkent 15%-ról 8.3%-ra.

A vizsgálat konklúziója, hogy a nyújtott hatású quetiapin jól tolerálható és hatékony olyan kínai szkizofrének körében, akik megelőzően szuboptimális antipszichotikumkezelésben részesültek. További, nagyobb esetszámú vizsgálatok szükségesek ezen összefüggés pontosabb validálására.

PÉTER LÁSZLÓ