

Folyóirat-referátumok

Kumulatív antidepressívum-használat és a demencia kockázatának kapcsolata egy prospektív kohort tanulmányban

Cumulative Antidepressant Use and Risk of Dementia in a Prospective Cohort Study; Laura Heath, PhD; Shelly L. Gray, PharmD, MS; Denise M. Boudreau, PhD; Ken Thummel, PhD; Karen L. Edwards, PhD; Stephanie M. Fullerton, PhD; Paul K. Crane, MD, MPH; Eric B. Larson, MD, MPH; J Am Geriatr Soc. 2018;66(10): 1948-1955.4

A vizsgálat célja a tartós antidepressívum-használat és a demencia kialakulásának kockázata közti kapcsolat vizsgálata volt, melyhez a KPWA (Kaiser Permanente Washington) nyújtott keretet. A prospektív kohort tanulmányba 3059 fő 65 éves vagy annál idősebb páciens került bevonásra, akik a vizsgálat kezdetekor nem szenvedtek demenciában, illetve akik esetében a megelőző időszakból legalább 10 éves anamnézis állt rendelkezésre az adatbázisban.

A vizsgált antidepresszív gyógyszerek hatástani szempontból három csoportba tartoztak: SSRI (szelektív szerotonin-visszavétel gátlók), TCA (triciklusos vegyületek) ill. SARI (szerotonin antagonisták és visszavételt gátlók). Minden páciens esetében meghatározták 10 éves időablakra vonatkozóan a kumulatív gyógyszerdózist. A legutolsó 1 évet nem vették számításba, hogy elkerüljék, hogy az esetlegesen már induló demencia prodromális tüneteként jelentkező depresszió gyógyszeres terápiája akadályozza a nyert adatok helyes értelmezését. Az idő előrehaladtával ezen kumulatív dózisokat minden páciens esetében vizitről vizitre aktualizálták. A kognitív funkciók két-évenként kerültek felmérésre. A vizsgálat végpontja egy-egy páciens esetében a demencia diagnózisának időpontja volt. Etiológia tekintetében külön vizsgálták az Alzheimer-típusú demenciát és az egyéb demenciákat. A vizsgálat kezdetkor egyéb egészségügyi állapotot befolyásoló tényezőket is rögzítettek, így az életkort, nemet, rasszt, képzettséget, dohányzási és testmozgási szokásokat, valamint az olyan társuló betegségekre vonatkozó anamnézist, mint a diabetes mellitus, hipertónia, cerebrovaszkuláris megbetegedések, és koronária betegségek. A pszichés rendellenességek közül a szorongás, alvászavar meglétét detektálták külön. A CESD skála alapján monitorozták a depresszió fennállását és súlyosságát induláskor, majd kétévenként. A bipoláris spektrumba tartozó betegeket kizárták a vizsgálatból.

Korábbi tanulmányok már leírták, hogy a depresszió maga is rizikótényező a demenciák kialakulása szempontjából, illetve bevezető tünet lehet Alzheimer-demenciában. A patomechanizmus ugyan nem ismert, de számtalan hipotézis született arról, hogy a depresszió miként járulhat hozzá a demenciák kialakulásához, például a gyulladási folyamatok, glükokortikoid-szintek, hippokampális atrofia, B-amyloid depozíció befolyásolásával. Kérdéses, hogy az antidepresszív gyógyszerek milyen úton hatnak a demencia kialakulására: közvetett módon a fent említett mechanizmusok befolyásolásával, vagy a gyógyszerek maguk rendelkeznek direkt, közvetlen hatással. Állatkísérletekben azt találták, hogy az antidepresszívumok több csoportja, köztük az SSRI, SARI, TCA típusú szerek is rendelkeznek neuroprotektív és neurogén hatással, azonban az antikolinerg hatással is rendelkező szerek (paroxetin, TCA) a kognitív funkciót károsító hatásuk miatt mégsem ajánlhatók idős korban. A témában eddig született eredmények ellentmondásosak.

A szerzők elsődleges feltevése az volt, hogy az antikolinerg típusú antidepresszívumok, köztük az SSRI típusú szerek közül a paroxetin, illetve a TCA-k a későbbi demencia kialakulásának esélyét növelik, míg a nonantikolinerg szerek csökkentik.

A vizsgálat során az átlagos követési idő 7,7 év volt. A páciensek 25%-ánál alakult ki demencia, melyek döntő többsége (85-90%) Alzheimer-demencia volt. Az adatok elemzésekor az SSRI csoportba tartozó paroxetin esetében emelkedett rizikót találtak minden dózistartományban a paroxetint nem szedőkhöz képest. Cerebrovaszkuláris betegség megléte vagy hiánya ezen összefüggést érdemben nem befolyásolta. Egy másik, korábbi vizsgálatban az alacsony antikolinerg hatással rendelkező citalopram 10-15 éves használatához társulóan is nagyobb demenciarizikót találtak, de jelen vizsgálatban ezen összefüggés nem volt kimutatható (esetleg a kis elemszám miatt). A SARI típusba tartozó gyógyszerekhez (döntően trazodon) alacsonyabb dózistartományok esetén csökkent demenciarizikó társult. Ennek egyik lehetséges magyarázata az, hogy a trazodon olyan speciális fehérjeszintetikus utat befolyásol, amely Alzheimer-demenciában szenvedőknél túllaktívált. Más szerzők a trazodonnak neuroprotektív hatást tulajdonítanak. Ebben a vizsgálatban a közepes vagy magas dózistartományok esetén a csökkent demencia-rizikó már nem igazolódott. A TCA csoportba tartozó gyógyszerek használata nem mutatott összefüggést a demenciák kialakulásával. Az ezzel kapcsolatos korábbi tanulmányok eredményei ellentmondásosak. Tovább árnyalja a képet, hogy

a paroxetin antikolinerg hatása kisebb, mint a vizsgálatban szereplő TCA-k (amitriptylin és doxepin) ilyen hatása, a demenciával való kapcsolatuk jelen vizsgálat során mégsem ennek megfelelően alakul. A vizsgálati eredmények hasonlóak voltak Alzheimer-demenciák és egyéb demenciák esetében, és a társuló szomatikus betegségek sem befolyásolták érdemben a kimenetelt.

Tehát a szerzők elsődleges feltevése, miszerint az antikolinerg hatású szerek növelik a demencia-rizikót, a nonantikolinerg szerek pedig csökkentik, nem igazolódott. Összességében a fentiek alapján elmondható, hogy a paroxetin alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt időskori depresszió kezelésében.

MOLNÁR MELINDA



Antipszichotikum indukálta tardív diszkinézia – Aktualitások (az epidemiológia és kezelési lehetőségek relációjában)

Antipsychotic-Induced Tardive Dyskinesia; Update on Epidemiology and Management; Christian G. Widschwendter; Alex Hofer; Curr Opin Psychiatry. 2019;32(3): 179-184.

A tardív diszkinézia előfordulási gyakoriságáról szóló epidemiológiai adatok egymástól nagymértékben eltérnek. Egy nemrég publikált metaanalízis arról számol be, hogy a legkevésbé érintett betegpopuláció (7%) az, amelyik kezelése során egyáltalán nem találkozott első generációs antipszichotikummal, míg azon páciensek körében, akik jelenleg is ennek a gyógyszercsoportnak valamely készítményét szedik 30%-os előfordulási arány feltételezhető. Ezzel szemben az aktuálisan atípusos antipszichotikummal kezelték 21%-ánál észrevételeztek TD-t. Azonban nem találtak különbséget a két generáció készítményeinek mozgásszervrendszerre vonatkozó mellékhatásprofilja között az azt markánsan befolyásoló életkor összefüggésében. Megállapították, hogy a TD megjelenésében szignifikáns földrajzi eltérés mutatkozik (Egyesült Államok > Európa > Ázsia). Egy 57 RCT-t górcső alá vevő közlemény a típusos antipszichotikumok körében 6,5%-os, míg a második generációs antipszichotikumok körében 2,6%-os éves prevalenciát állapított meg. Figyelemreméltó, hogy bár megelőzően úgy gondolták, hogy a magasabb dózisban alkalmazott típusos antipszichotikumok növelik a releváns extrapiramidális tünetek kialakulásának egyéni kockázatát, az atípusos antipszichotikumok deklarált előnye nem függött a velük szemben állított

típusos szerek alkalmazott dózisától. Az előrehaladott életkor és a női nem ezidáig számottevő rizikófaktoroknak tekintett voltát sem támasztotta alá a jelen tanulmány.

A következő rangsort állították fel, a legalacsonyabbtól a legmagasabb rizikófaktorral rendelkező atípusos antipszichotikumok tekintetében: clozapin < quetiapin < aripiprazol < olanzapin = ziprasidon < risperidon. Ezzel szemben a metaanalízis az aripiprazolnál 1,7%-os, a risperidonnál 2,4%-os, a quetiapinnál 2,5%-os, az olanzapinnál 2,9%-os, míg a ziprasidonnál 3,5%-os éves incidenciáról számol be (azonban a különböző módszertani megközelítést alkalmazó vizsgálatok nem egyértelműen összehasonlíthatóak, ezért ezek az eredmények fenntartásokkal kezelendők). A második generációs, clozapintól eltérő készítmények előnye az első generációsokkal szemben a legprominensebben az olanzapin és az aripiprazol esetében, legkevésbé a quetiapinnál mutatkozott meg. Az olanzapin éves arányszám hányadosa szignifikánsan alacsonyabb volt a risperidonhoz és a quetiapinhoz viszonyítva. Az olanzapint és clozapint találták a legalacsonyabb kockázattal bírónak a TD tekintetében. Két nagyobb volumenű kutatás, a CATIE és CUtLASS-1 egyaránt megkérdőjelezte a második generációs antipszichotikumok előnyét, azonban eredményüket számos módszertani limitáció árnyékolja be.

A kezelés első lépése felismerni és karakterizálni a TD szubjektív és objektív manifesztációinak teljes spektrumát inspekción, valamint a páciens kikérdezése által (magyarul is elérhető kérdőív: AIMS). Az APA a használt antipszichotikumtól, valamint a páciens rizikófaktoraitól függően 3-12 havonta javasolja a szűrést. Ezen túlmenően a gyógyszer által kiváltott parkinsonizmus tüneteinek kezelésére szolgáló bármely antikolinerg hatású szer felfüggesztését javasolják, mivel az súlyosbíthatja a fennálló tüneteket. Az antikolinerg szerek és a tardív diszkinézia tünettana közötti összefüggést azonban továbbra is homály fedi. Nincsenek meggyőző adataink arról, hogy a dózisredukció, vagy a gyógyszer fokozatos elhagyása javulást eredményezhet. Korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy az antipszichotikum teljes elhagyása a TD tüneteinek fokozódásához vezetett a kezelték 33-53%-ban, míg a tünettán javulni látszott az esetek 36-55%-ában. A legjobb esély a remisszióra az antipszichotikum elhagyása után a fiatalabb páciensek körében mutatkozott. Az empirikus adatok ellentmondásosak, azonban néhány nyílt jelölésű vizsgálat a TD tüneteinek szignifikáns javulását találta típusos antipszichotikumra váltást követően.

A sokáig hatékonynak gondolt, azonban rövid féléletidejű és nehezen tolerálható (VMAT-2 inhibitor) tetrabenazint ma „C” szintű evidenciaként tartják számon, azonban a kedvezőbb tolerálhatósággal és hatékonysággal bíró valbenazin és deutetrabenazin az AAN irányelvei által „A” szintű evidenciaként ajánlott. A valbenazin kedvezőbb mellékhatásprofilal bír és napi egyszeri adagolással is alkalmazható, azonban a hosszútávú kimenetelre gyakorolt hatása még vizsgálat tárgyát kell képezze. A benzodiazepinek közül a clonazepam lehetségesen mérsékeli a tardív diszkinéziát („B” szintű evidencia), azonban tolerancia alakulhat, ezért használata mindössze rövid, három hónapos időintervallumban javasolható. A hozzáadás kockázata mellett a kognitív funkciók romlását, szedációt, és az ataxia lehetséges megjelenését is figyelembe kell vennünk. Az amantadin hatásossága C-szintű evidencia, alkalmazása egy kisebb, kettős vak RCT vizsgálat során eredményezett mérsékelt javulást a diszkinézia-pontozóskálán, azonban mellékhatásként inszomniáról, kábultságról, valamint székrekedésről számoltak be. A ginkgo biloba kivonat hatékonyságát placebóval összehasonlító három, 12 hetet felölelő RCT metaanalízise jelentős jótékony hatást demonstrált, ezért alkalmazását az AAN a „B” szintű evidenciák körébe emelte. A B6 és E-vitamin a TD tünettánát ugyancsak mérsékelt, azonban a vizsgálat alacsony elemszámmal és rövid követési idővel dolgozott, továbbá az E-vitamin és a placebo között alig talált érdemi különbséget. Kisebb vizsgálatok tanulságai azonban felvetették, hogy az E-vitamin megelőzheti a TD tüneteinek további romlását. A kínai

hagyományos orvoslás által alkalmazott Yi-gan san és a Kamishoyosan alkalmazása ugyancsak a TD tüneteinek szignifikáns javulását igazolta, azonban mindezidáig nem gyűlt össze elég meggyőző bizonyíték, ami javasolhatóvá tenné használatukat. Ezen kívül kalciumcsatorna-blokkolókat, más VMAT-inhibitorokat (reserpin), valamint kolinerg és antikolinerg hatásmechanizmusú vegyületeket és a levitiracetamot is megvizsgálták, nem meggyőző eredményességgel. A botulinum toxin A orofaciális diszkinéziát mérséklő hatását illetően nem áll rendelkezésre bizonyíték, azonban terápiaerezisztens esetekben a pallidális mélyagyi stimuláció javíthatja a tüneteket („C” szintű evidencia). Annak ellenére, hogy az elmúlt években jelentős figyelmet kapott a tardív diszkinézia kutatása, jelenleg egy beavatkozás sem bizonyul egyértelműen hatékonynak az alacsony remissziós hajlammal bíró állapot kezelésére.

AAN: American Academy of Neurology
 AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale
 APA: American Psychiatric Association
 CATIE: “Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness” study
 CUtLASS-1: “Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia” study
 RCT: randomizált, kontrollált vizsgálat
 TD: tardív diszkinézia
 VMAT-inhibitor: vezikuláris monoamin transzporter - inhibitor

ALI DORINA