

Folyóirat-referátumok

Az esketamin orrspray hatásai az olfaktorikus funkciókra és a nazális tolerálhatóságra terápia-rezisztens depressziós betegek esetében.

4 multicentrikus, placebo-kontrollált, randomizált, kettősvak, fázis III vizsgálat bemutatása.

Effect of Esketamine Nasal Spray on Olfactory Function and Nasal Tolerability in Patients with Treatment-Resistant Depression: Results from Four Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Studies;
Richard L. Doty, Vanina Popova, Crystal Wylie, Maggie Fedgchin, Ella Daly, Adam Janik, Rachel Ochs-Ross, Rosanne Lane, Pillar Lim, Kim Cooper, Rama Melkote, Carol Jamieson, Jaskaran Singh, Wayne C. Drevets;
CNS Drugs (2021) 35:781-794

A depresszió egy nagyon gyakori, visszatérő pszichiátriai betegség, mely sokszor hosszú távú terápiát igényel. Habár számos antidepresszívum áll rendelkezésre, ennek ellenére a betegek egyharmada nem reagál a gyógyszerekre, terápia-rezisztens depresszió alakul ki. Az esketamin, amely a ketamin S-enantiomerje egy NMDA receptor antagonist szer, melyet mind az FDA, mind az EMA elfogadott orrspray formájában a terápia-rezisztens depresszió kezelésére. Régóta ismert, hogy az intranazálisan alkalmazott gyógyszerek hatékonyak lehetnek számos betegség kezelésében, elég ha csak a migrén, vagy más neuropszichiátriai betegségekre gondolunk, hiszen kikerülnek a gasztrointesztinális abszorpciót, sokszor még a vér-agy gátat is. Az intranazálisan adott esketamin hasznosulása 48 %, szemben az orálisan alkalmazott 8 %-kal. A hosszabb távon alkalmazott intranazális szerek esetében azonban felmerül, hogy vajon károsítják-e a nazális mukózát, az epitéliumot, ezáltal rontják-e a szaglást, okoznak-e orrvérzést, zsiabadást. Ebben az összefoglalóban 4 fázis III vizsgálat kerül bemutatásra, melyekben intranazális esketamint alkalmaztak a terápia-rezisztens depresszió kezelésére. Mérték, hogy az orrspray befolyásolta-e érdemben a

szaglást, okozott-e orrvérzést, bármilyen formában sérült-e a nyálkahártya.

A 4 vizsgálatba összesen 1142 beteget vontak be, 21 ország, 201 centrumában végeztek méréseket. Az esketamin orrsprayt heti kétszer, vagy hetente, esetleg kéthetente alkalmazták, 28, 56 és 84 mg/alkalom formában. Az esketamin mellett a betegek orális antidepresszív terápiaiban is részesültek, mely 30 mg duloxetin, 10 mg escitalopram, 50 mg sertralin vagy 75 mg venlafaxin volt. A placebocsoport az orális antidepresszívumok mellett, intranazálisan csak vizet kapott. Az olfaktorikus funkciókat különböző erre a célra korábban kifejlesztett tesztekkel mérték (UPSIT, S&S-T). Fül-orr-gégészeti vizsgálat történt a vizsgálat kezdetekor, és minden 4. hét után, melyek során a nyálkahártyán bekövetkezett sérülés, vérzés, eritéma került detektálásra. A betegek többsége nő volt (64,3 %), és az európai régióból származott.

Összességében 855 beteg kapott intranazális esketamint és orális antidepresszívumot, míg 432 beteg intranazálisan placebo-t kapott, valamilyen orális antidepresszívum mellett. A fül-orr-gégészeti vizsgálatok során nem tapasztaltak semmilyen komolyabb eltérést. A betegek önkítöltő tesztje során sem derült fény komolyabb mellékhatásokra, leggyakrabban orrfolyásra, ízérzékelési zavarra panaszkodtak.

A vizsgálatokból az derült ki, hogy a betegek jól tolerálták az intranazálisan alkalmazott esketamint, amely nem befolyásolta a szaglást, és az orr nyálkahártyán sem okozott komolyabb károsodást. Nem tapasztaltak összefüggést az alkalmazott dózis tekintetében sem, mert a nagyobb dózisban részesülők között sem volt nagyobb eltérés a szaglás és egyéb nazális komplikációk tekintetében. Fontos megállapítás az a már korábban is ismert tény, hogy maga a depresszió is rontja a szaglást, de a kiindulási értékhez képest az alkalmazott szer nem befolyásolta érdemben a nazális funkciókat. Az életkor előrehaladtával bizonyos érzékszervi funkciók károsodhatnak (így a szaglás is), de nem tapasztaltak olyan eltéréseket ebben a korosztályban sem, amelyet egyértelműen összefüggésbe lehetett volna hozni az esketamin terápiával.

PÉTER LÁSZLÓ

Akatízia, pszichomotoros nyugtalanság és extrapiramidális tünetek előfordulása kariprazinnal kezelt bipoláris depressziós betegek körében

Cariprazine and akathisia, restlessness, and extrapyramidal symptoms inpatients with bipolar depression; Leslie Citrome, Lakshmi N. Yatham, Mehul D. Patel, Ágota Barabássy, Arlene Hankinson, Willie R. Earley; Journal of Affective Disorders 288 (2021) 191-198

Az akatízia ismeretlen patofiziológiájú neuropszichiátriai szindróma, mely gyakran jelentkezik dopamin-receptor-blokkoló szerek alkalmazásakor, de előfordul egyéb terápiák esetén is. Gyakori a szkizofrénia kezelése során, de a vizsgálatok azt mutatták, hogy a bipoláris betegek rizikója nagyobb. Az akatíziának szubjektív és objektív komponense is van, a szubjektív komponens nélküli akatíziát psuedoakatíziának is nevezik. A szubjektív komponensek közé tartozik a belső nyugtalanság, diszfória, mentális gyötrellem, stb. Az objektív jelek leginkább visszatérő, állandó mozgásokban nyilvánulnak meg, melyek döntően az alsó végtagot érintik. Az akatíziát és a pszichomotoros nyugtalanságot sokszor nehéz elkülöníteni, mert a tünetek átfedhetik egymást. A második generációs antipszichotikumok bevezetése óta az akatízia előfordulása mérséklődött, hiszen azok receptor profilja lényeges különbséget mutat az első generációs szerekekhez képest.

A kariprazin D3 dominanciájú D3/D2 parciális agonista, mely 5HT1A parciális agonista hatással is bír, a szkizofrénia, valamint a kevert, mániás, és depressziós fázisú bipoláris betegség kezelésére használják. Két aktív metabolitja van: a dezmetil-kariprazin és a didezmetil-kariprazin. A hatékonyság és a tolerálhatóság megítélésére korábban három kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat is történt bipoláris depressziós betegek bevonásával. Ezek eredményei alapján a betegek a szert alapvetően jól tolerálták, de az akatízia előfordulása magasabb volt a placebóval összehasonlítva. Egy másik vizsgálat azt igazolta, hogy az akatízia előfordulása alacsonyabb volt a bipoláris depressziósok között, szemben az akut mániában alkalmazott terápiával. Az adatok jobb megértése miatt a három randomizált, placebo-kontrollált, fixdózisú, bipoláris depressziós beteget bevonató vizsgálatot ún. post hoc analízisnek vetették alá.

A vizsgálatokba 18-65 év között férfiakat és nőket válogattak be, akik bipoláris depresszióban vagy major depresszióban szenvedtek. A 17-tételes Hamilton depressziós skálán legalább 20 pontot kellett elérniük a beválogatáshoz. Mániás állapot, bármilyen más I. tengely betegség, alkohol- és drogbetegség, öngyil-

kossági rizikó kizárási kritérium volt. Mind a három vizsgálatban 14 napos szkrining periódust követően kezdődött a kettősvak terápia, mely hat illetve nyolc hétig tartott, és a végén volt még egy egy hetes biztonsági utánkövetés is. Az analízis során vizsgálták az akatízia, nyugtalanság, extrapiramidális tünetek incidenciáját, azok súlyosságát, a tünetek megjelenését a terápia bevezetését követően, a terápia esetleges megszakítását a mellékhatások miatt. A három bipoláris depressziós vizsgálatba végül 1407 beteget válogattak be, akik közül 468-an placebót, 470-en 1,5 mg/nap kariprazint, míg 469-en 3 mg/nap kariprazint kaptak.

Az akatízia előfordulása nagyobb volt a kariprazinos csoportokban a placebóval összehasonlítva, és a magasabb dózis több mellékhatást eredményezett, mert a 3 mg/nap kariprazint kapók között nagyobb volt az incidencia. A nyugtalanság előfordulása alacsonyabb volt az akatíziánál, de a magasabb dózis itt is nagyobb előfordulást mutatott. Az akut extrapiramidális tünetek aránya alacsony volt. Az akatízia megjelenése a terápia bevezetését követően az első 3 hétben volt a leggyakoribb, a 1,5 mg/nap-os csoportban a 2. héten, míg a 3 mg/nap-os csoportban a 3. héten detektáltak kiugró számokat. Az akut extrapiramidális tünetek első megjelenése szintén hasonló volt. A kettősvak kezelés alatt propranololt használtak az akatízia mérséklésére. A placebo csoportban 3 beteg, míg az aktív szert kapók között 13 részesült a fenti terápiában. Antiparkinson szert (benztropin mezilát, biperiden, trihexifenidil, difenhidramin, lorazepam) 2 beteg kapott a placebo csoportból, viszont az aktív szert kapók között 29-nél is kellett ilyet alkalmazni. Az akatízia és a nyugtalanság az esetek nagyobbik részében oldódott a kezelés során, de átlagban így is 15-20 napig tartott. A MADRS pontszám csökkenése szignifikánsan nagyobb volt a kariprazinos csoportokban, és ezt az akatízia egyáltalán nem befolyásolta.

Összességében elmondható, hogy a bipoláris depressziós betegek körében a kariprazin-indukálta akatízia előfordulása gyakoribb volt, mint a nyugtalanság vagy az extrapiramidális tünetek incidenciája. Alacsonyabb dózisok alacsonyabb előfordulást generáltak. A mellékhatások a terápia bevezetését követő első 2-3 hétben jelentkeztek, és általában enyhék voltak. Néhány betegnél meg kellett szakítani a kezelést a tünetek súlyossága miatt. Mivel a kariprazinnak két aktív metabolitja is van, a hosszabb távú kezelés során is figyelmet kell fordítani ezen potenciális mellékhatások megjelenésére, melyek azonban a megfelelő dózis beállításával és lassú titrálási stratégiával minimalizálhatóak.

PÉTER LÁSZLÓ