

# Folyóiratreferátumok

## Szükséges-e az antidepresszívumokat elkerülni a várandósság alatt?

*Should Antidepressants be Avoided in Pregnancy?*

Frank M. C. Besag, Michael J. Vasey;

*Drug Safety (2023) 46:1–17*

Nők esetében a depresszió kockázata szülőkorban a legmagasabb, aminek a csúcsprevalenciája 25 és 34 éves kor közé esik, így ez az időszak különösen fokozott kockázati időszakot jelent akár az újonnan kialakuló depresszió, akár relapszus szempontjából. A nem vagy nem megfelelően kezelt pre- vagy posztnatális depresszió számos káros következménnyel hozható összefüggésbe, mint például az anyai öngyilkosság, szerhasználat, preeclampsia, spontán vetélés, koraszülés, az újszülött alacsony születési súlya, elégtelen érzelmi, viselkedési és kognitív fejlődése. Mindezek ellenére sokan bizonytalanok a terhesség alatti antidepresszív (AD) terápiát illetően, tartva a magzatra gyakorolt nemkívánatos hatásoktól, így a várandós nők több, mint 40%-a hagyja abba a folyamatos gyógyszeres kezelést. Ezt a döntést jelentősen befolyásolja a megelőző orvosi tanácsadás, holott sok ország nem rendelkezik klinikai gyakorlati irányelvekkel a perinatális depresszió kezelésére, ahol pedig elérhető, ott is jellemzően inkonzisztensek az ajánlások. Az antidepresszívumok átjutnak a placentán, megtalálhatók lesznek az amniotikus folyadékban és köldökzsinórvérben, a magzati szérumszint pedig az anyai expozíció 80%-a is lehet. Ugyanígy a magzati vér-agy gáton is átjutnak, ami azért vet fel kérdéseket, mert a szerotonin az agyi fejlődés kritikus időszakában idegfejlődési faktorként működik. A perinatális AD expozíció állatkísérletekben megváltozott agyi fejlődést és rendellenes viselkedést eredményezett az utódokban. Természetesen ezek a tanulmányok nem feltétlenül jelentik azt, hogy ugyanakkora lenne a kockázat humán magzat esetében is, mégis felveti annak a lehetőségét, hogy az anyaméhben ért AD expozíció hatással van az utód idegrendszeri fejlődésére. Jelenleg nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű bizonyíték jól tájékozott döntés meghozatalához, aminek oka főként a zavaró tényezők kontrollátlansága ezekben a tanulmányokban. Randomizált kontrollvizsgálatok ebben a kérdésben etikai aggályok miatt nehezen kivitelezhetők, ehelyett megfigyeléses vizsgálatokat végeztek kohorsz és eset-kontroll vizsgálatokban, melyek alacsonyabb evidencia szintet nyújtanak, és több lehetséges torzító tényezőnek vannak kitéve. Az ismert és ismeretlen zavaró tényezők kiküszöbölésé-

nek egyik legjobb (bár korántsem tökéletes) módja a „diszkordáns testvér” alapú kísérlettervezésen keresztül valósul meg, aminek a lényege, hogy azonos anya különböző terhességeiből származó gyermekeit vizsgálja, ahol az egyik terhesség esetében fennállt a vizsgálni kívánt expozíció, míg a másik terhesség során nem.

Ennek az áttekintő tanulmánynak a célja, hogy összefoglalja a perinatális antidepresszívumexpozíció káros hatásait olyan kutatások alapján, amik a torzító tényezőket a fentebb leírt diszkordáns testvér módszerrel kíséreltek meg korrigálni. A cikk szerzői tizennégy vizsgálatot azonosítottak ebből a célból, azonban ezeknek egy részét már korábban bevonták más metaanalízisekbe, melyek túlnyomó többségében nem találtak szignifikáns összefüggést a perinatális AD expozíció és a gyermeket érintő kedvezőtlen kimenetek (koraszülés, alacsony születési testtömeg, autizmus spektrum zavar (ASD), ADHD, viselkedési problémák) között. Néhány tanulmányban kimutattak összefüggést a koraszülés, alacsonyabb terhességi kor és a gyermek szorongása között, azonban ezek az összefüggések részben más tényezők vagy indikációk befolyására vezethetők vissza. Ez a metaanalízis négy újabb tanulmány eredményeit dolgozta fel részletesebben.

Az első ilyen vizsgálatban 253362 gyermek adatait elemezték a dán születési orvosi nyilvántartás alapján ADHD diagnózisok szempontjából. Az expozíciót úgy definiálták, mint legalább egy antidepresszívumreceptt kiváltását az anya részéről a fogantatás előtti 30 naptól a születés pillanatáig számítva. A kockázatelemzés „triangulációs” megközelítésen alapult, melyben az átfogó elemzés mellett egy negatív kontrollelemzést (apai AD használat), egy diszkordáns testvér elemzést és egy korábbi használatra vonatkozó elemzést hasonlított össze érzékenységi számításokkal kiegészítve. A négy különálló elemzés triangulálása az ADHD-ra vonatkozóan 1,09 (95% CI 0,99-1,20) és 1,15 (95% CI 1,02-1,29) közötti becsült IRR-t, 1/1000 személyévnél kisebb incidencia különbséget, valamint 0,9-2,2%-os kockázati különbséget eredményezett 18 éves időtartamra. A szerzők véleménye, hogy ez a minimális megnövekedett kockázat nem tekinthető klinikailag relevánsnak, illetve kialakulásában egyéb fennálló torzító tényezők szerepe sem kizárható.

A második tanulmányban 412796 anya-gyermek páros adatait vizsgálták a terhesség alatti antidepresszívumhasználat és az utódoknál előforduló görcsrohamok összefüggésében. Az expozícióra az anyai receptfelírások alapján következtettek. Négy csoportot hoztak létre: terhesség alatti expozíció,

terhesség alatt nem bekövetkező expozíció, korábbi kitétség, illetve expozíciónak soha ki nem tett anyák. A terhesség alatti használat és a többi csoport között összehasonlításképpen kockázati arányokat (HR) számoltak. Ezen túlmenően azt a kockázatot, amit maga az AD indikáció okozhat, a korábban kitétt és a soha ki nem tett anyák összehasonlításával becsülték meg. A genetikai tényezők ellenőrzésére diszkordáns testvér elemzést végeztek. A terhesség alatt kitétt és nem kitétt csoportok összehasonlításakor a kitétt csoportban 23%-kal nagyobb kockázata volt a rohamoknak az utódok esetében ( $wHR = 1,23$ , 95% CI 1,02-1,48), azonban, ha a terhesség alatt AD-t használó és a korábban AD-t használó csoportokat hasonlították össze, ez a különbség már nem volt egyértelmű ( $wHR = 1,13$ , 95% CI 0,88-1,44). Ha a vizsgálatot a soha ki nem tett csoportra korlátozták, a pszichiátriai diagnózissal rendelkező anyák csoportjában nagyobb volt a gyermeknél a roham kockázata, mint a pszichiátriai diagnózis nélküli gyermekeknél ( $wHR = 1,44$ , 95% CI 1,25-1,67). A diszkordáns testvér elemzést elvégezve nem mutatkozott különbség a terhesség alatt kitétt és nem kitétt csoport között ( $wHR = 1,16$ , 95% CI 0,75-1,77). Mindezek alapján a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy az expozíciónak kitétt csoportban a görcsroham fokozott kockázata valószínűleg az olyan torzító tényezőkkel, mint az AD felírásának az indikációja és genetikai különbségek magyarázható.

Egy harmadik tanulmány a születés előtti AD expozíció dán gyermekek nyelvi és matematikai képességére tett hatását vizsgálta. 575369 gyermek adatai álltak rendelkezésre, közülük 10198 gyermek esetében tártak fel születés előtti AD expozíciót a felírt receptek alapján. Mindkét képességet egy 100 pontos országos felmérés eredményei alapján értékelték, és azt találták, hogy míg a matematika pontszámok átlagos különbsége (MD) az expozíciónak kitétt csoportban szignifikánsan alacsonyabb lett ( $MD = -2,2$ , 95% CI (-2,7) – (-1,6)), a nyelvi pontszámokra ez nem volt igaz ( $MD = -0,1$ , 95% CI -0,6 – 0,3). Osztályonkénti bontásban a matematikai pontszámok statisztikailag szignifikánsabb különbségét találták SSRI-k, SNRI-k és „egyéb antidepresszívumok” esetében, de triciklusos antidepresszívumok esetében nem. Érzékenységi elemzések után, melyek az anyai depresszió, genetikai tényezők, gyermekpszichiátriai eltérések hatásait kontrollálták, ez az összefüggés szintén fennállt, de

gyengébben. Kivételt képezett a testvérkontroll elemzés, ami nagyobb korrigált MD-t eredményezett a kitétt és nem kitétt testvérek közt mind a nyelvi ( $MD = -0,3$ , 95% CI (-1,9) – (1,2)), mint a matematikai ( $MD = -2,8$ , 95% CI (-4,5) – (-1,2)) pontszámokban. Az azonosított potenciális zavaró tényezők szekvenciális kiigazítása azt mutatta, hogy az anyai végzettség és az anyai pszichiátriai zavar gyakorolta a legnagyobb hatást. Bár a matematikából elért alacsonyabb pontszámok a zavaró tényezők figyelembevétele után is megmaradtak, a szerzők véleménye szerint az egyén szintjén ez a különbség klinikailag nem releváns.

Végül az Egyesült Királyságban 194494 anya-gyermek páros adatait használták fel egy kohorsz és egy beágyazott testvér-kontroll elemzés elvégzéséhez, amivel a prenatális AD használat és a későbbi ASD kockázata közt kerestek összefüggést. 40387 esetet definiáltak expozíciónak, ami vagy prenatális AD használatot, vagy depressziós diagnózist, vagy mindkettőt jelentette. A születési évvel, születési sorrenddel, és az anyai életkorral korrigált testvér-kontroll elemzés alapján a terhesség alatti kezeletlen depresszió esetén 1,18 (95% CI 0,64 – 2,20), a terhesség alatt kezelt depresszió esetén pedig 1,53 (95% CI 0,89 – 2,62) volt az ASD relatív kockázatának becslése azonos nemű testvérek között a sem AD-nek, sem depresszió kitétt terhességekhez viszonyítva. Így összességében a vizsgálatot végzők arra jutottak, hogy az eredmények nem támasztják alá az AD expozíció és a megnövekedett ASD közti összefüggést, tekintettel arra, hogy depressziótól eltérő indikációra felírt AD használatkor az ASD kockázata nem nőtt. Úgy vélték, hogy a kockázatban mutatkozó különbségeket az anyai depresszió súlyossága vagy genetikai tényezők magyarázhatják.

Következtetésképpen elmondhatjuk, hogy bár az eredmények gyakran azt sugallják, hogy a terhesség alatti AD expozíció fokozott kockázatot jelent a magzat számára, a torzító tényezők kizárása után ez a hatás csökken, és elveszíti klinikai relevanciáját. Ezzel szemben a kezeletlen anyai depresszió negatív hatással van mind az anyai életminőségre, mind az utód fejlődésére, ezért a perinatális antidepresszív kezelésről minden esetben a depresszió súlyosságának és az alternatív kezelési módok figyelembevételével, a kockázat-haszon arány mérlegelése után érdemes a döntést meghozni.

POLYÁK ELIZA

**Hosszú hatású injektálható anti-pszichotikumok bipoláris zavar kezelésében: tükrökép vizsgálatokból származó evidenciák**

*Long-acting injectable antipsychotics for the treatment of bipolar disorder: evidence from mirror-image studies; Francesco Bartoli, Daniele Cavaleri, Christian Nasti, Dario Palpella, Pierluca Guzzi, Ilaria Riboldi, Cristina Crocamo, Sofia Pappa and Giuseppe Carrà; Ther Adv Psychopharmacol, 2023, Vol. 13: 1–10*

A bipoláris zavar a populáció 1-2%-át érintő krónikus klinikai állapot, melyet visszatérő hangulati instabilitás jellemez, emellett gyakran rossz életminőséggel, társuló addiktív viselkedéssel és más társbetegségekkel, korai halálozási rátával jár. A mániás és depressziós relapszusok növelik a fekvő- és járóbeteg ellátó intézmények igénybevételeinek számát, háttérükben pedig gyakran a rossz terápiás compliance áll. Klinikai tanulmányok alapján éppen ezért nyújthatnak kedvező alternatívát a szkizofrénia kezelésében már régóta használt hosszú hatású injektálható (LAI: long-acting injectable) vagy másnéven depó antipszichotikumok bipoláris zavar (BD: bipolar disorder) esetében is, különösképpen olyan pácienseknél, akiknél a mániás polaritás és pszichotikus tünetek dominálnak. Egyes becslések szerint a hospitalizációk számát alapul véve bipoláris zavarban a depó készítmények hatásosabbak orálisan szedhető változataiknál.

A depó készítmények hatásosságának megállapítására kiváltképp alkalmasak lehetnek a tükröképes elrendezésen alapuló vizsgálatok, vagyis olyan tanulmányok, ahol a kezelés előtti és utáni, azonos hosszúságú időintervallumot hasonlítják össze valamilyen objektív kimeneti változó tekintetében. Bár alacsonyabb evidenciaszinttel rendelkeznek, mint a randomizált és kontrollált vizsgálatok, több jelentős erősségük is van, különösen mentális egészségügyi kutatások szempontjából, mivel nem kell figyelembe venniük az index- és kontrollcsoportok közti esetleges különbségeket, ezen kívül általában reprezentatív mintákkal dolgoznak. A LAI készítmények bipoláris zavarban betöltött szerepét vizsgáló tükrökép-vizsgálatok azonban eddig még nem kerültek szisztematikusan értékelésre.

Ez a metaanalízis hat olyan tanulmány eredményeit vetette össze, ahol bipoláris betegek LAI kezelés előtti és utáni változóit vizsgálták tükrökép elrendezésben 2x12 hónapon keresztül. Összesítve 556 fő alkotta a teljes mintát. A publikációk Olaszországból, Törökországból és Tajvanról származtak, és nem minden esetben tettek különbséget bipoláris I. és II. zavar

között. Két tanulmányban vegyesen vizsgáltak első és második generációs készítményeket (haloperidol, zuclopenthixol, fluphenazin, risperidon, paliperidon, aripiprazol), egy tanulmányba csak második generációs (aripiprazol, paliperidon, risperidon) voltak be, a többi esetben kizárólag egy hatóanyag, egy esetben paliperidon-palmitát, két esetben risperidon került felhasználásra.

A kórházban töltött napok számáról minden bevont vizsgálat szolgáltatott információt. Hatból öt eredmény arra utalt, hogy a depó antipszichotikum kezelés szignifikánsan csökkenti a bipoláris betegek kórházban töltött napjainak számát. Egy esetben ez csak akkor volt igaz, ha a páciensek végig kitartottak a kezelés mellett. A hatodik vizsgálatban, ahol kizárólag risperidon hatóanyaggal dolgoztak, nem találtak összefüggést a kezelés és a napok száma között, azonban a másik, nagyobb esetszámú (N=77 vs. N=287), szintén a risperidon hatását vizsgáló tanulmányban a csökkenés szignifikáns volt.

Hasonlóképpen a kórházi felvételek száma is szignifikánsan csökkent a kezelés előtti időszakhoz képest mind a négy vizsgálatban, ahol erre a változóra kitértek. Továbbá úgy tűnik, hogy a hospitalizációk aránya is szignifikánsan alacsonyabb azoknak a pácienseknek a körében, akiknél LAI készítményt indítottak, azonban ez az összefüggés csak akkor látszódik megerősítettnek, ha a betegek folyamatosan kapják a terápiát.

A hangulati epizódok tekintetében a figyelembe vett bizonyítékok vegyes eredményeket mutattak. A depó kezelés valószínűleg csökkenti a relapszusok számát, bár a bevont tanulmányok egybehangzóan csak a manifórm visszaesések jelentős csökkenését becsülték. Az egyik vizsgálatban, kizárólag risperidont kapó páciensek esetében ez a javulás csak a rapid lefolyású ciklusoknál volt megfigyelhető. A depressziós relapszusokat illetően pedig ismét csak egy tanulmány mutatott ki szignifikáns javulást, érdekes módon ez a másik, szintén csak risperidon hatóanyagot bevonó vizsgálat volt.

Végül három tanulmányban a sürgősségi osztályon tett látogatások számát is alapul vették. Mindhárom esetben szignifikánsan csökkent a látogatások száma LAI kezelést követően, mely egyformán igaznak bizonyult gyors és nem gyors ciklusok tekintetében, azonban nem minden esetben volt elmondható a kezelést 12 hónapon belül abbahagyó betegeknek.

Összességében ezen metaanalízis eredményei arra engednek következtetni, hogy a LAI kezelés hatékony stratégia lehet BD-ben szenvedő betegek főbb klinikai eredményeinek javításában, különösen a mániás fázis megelőzésében. Hatékonyságában inkább a gyógy-

szerformátum és a bevitel folytonossága, mintsem valamely konkrét hatóanyag játssza a szerepet. Sajnos a BD kezelésében előnyt mutató újabb generációs szereknek, mint a quetiapinnak és a cariprazinnak egyelőre nem elérhető LAI változata. Továbbá várat magára még olyan kérdések megválaszolása, hogy miként befolyásolják a LAI kezelésre adott választ egyes tényezők, mint például komorbid betegségek, szer- és alkoholhasználat, betegségbelátás, kiegészítő

fázisprofilaktikus kezelés szimultán hatása, családi anamnézis. Ezen kívül a mentaanalízisben összegzett vizsgálatok limitációja lehet még, hogy nem kontrollálták a vizsgált változók szubjektív összetevőit, nem terjedtek ki a BD kevert fázisára, illetve nem szolgáltatottak információt a LAI-k tolerálhatóságáról és szuicid magatartásról, így ezek a tényezők további vizsgálatokat igényelnek.

POLYÁK ELIZA