

Folyóiratreferátumok

A perinatális ADHD-stimuláns gyógyszerhasználat gyakoriságának trendjei és mintázatai Brit Columbiában, Kanadában

Prevalence Trends and Patterns of Perinatal ADHD Stimulant Medication Use in British Columbia, Canada; Amanda Nitschke, Ali Salmanpour, Paramdeep Kaur, Helena Abreu do Valle, Chelsea Elwood, Anne Gadermann, Martin Guhn, Catriona Hippman, Angie Ip, Jalisa L. Karim, Tim F. Oberlander, Peter M. Socha, Gillian E. Hanley; Pharmacoeconomics and Drug Safety (2025)

Az ADHD, vagyis a figyelemhiányos hiperaktivitás zavar egy neurodevelopmentális állapot, ami befolyásolja a figyelmet, impulzuskontrollt, tervezést, szervezést, érzelmi reaktivitást és hangulatot. Jellemzően gyermekkorban manifesztálódik 3-7% közti prevalenciával, és a tünetek az esetek 60-75%-ában felnőttkorban is megmaradnak. Az elmúlt évtizedben a prevalencia és az incidencia növekedést mutat, különösen felnőtt nők körében, aminek az oka feltehetően a diagnosztikai kritériumok korrekciója, ugyanis lányok esetében gyakoribb a figyelemhiányos típusú ADHD, amihez a DSM-5 diagnosztikus kritériumai jobban illeszkednek, mint a DSM-IV kritériumai.

Az ADHD kezelése viselkedésterápia és gyógyszeres terápia kombinációjából áll. Gyógyszeresen igen hatékonyak a stimulánsok, amik így elsővonalbeli terápiának tekinthetők, ezek az agyi dopamin és noradrenalin szint növelésén keresztül fejtik ki hatásukat. Az esetek kisebb részében, amikor a stimuláns szerek nem hatásosak vagy a beteg túlzott mellékhatásokat tapasztal, nem-stimuláns farmakoterápia jöhet szóba.

A peripartum időszakban a pszichostimulánsok hatásáról és biztonságosságáról kevés adat áll rendelkezésre, de az eddigi vizsgálatok összességében megnyugtató eredményeket mutatnak. Két szisztematikus áttekintés szerint bár a praeeclampsia és a koraszülés kockázata mérsékelten emelkedett, az abszolút kockázatkülönbségek kismértékűek. Rövidtávon az újszülöttkori kimenetek kedvezőek, a hosszútávú fejlődési hatásokkal kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre, de a jelenlegi bizonyítékok nem mutatnak neurodevelopmentális károsodást. Ugyanakkor ismert, hogy a monoamin rendszerek már a magzati agyfejlődésben kulcsszerepet játszanak, így a stimuláns expozíció lehetséges hosszútávú következményei további kutatást igényelnek. Fontos megjegyezni azt is, hogy a kezeletlen ADHD terhes-

ségben szintén kockázatot hordoz, rontja a pszichés állapotot, a funkcionálást, és növeli a spontán vetélés, illetve a koraszülés esélyét.

Újabb kutatások szerint Kanadában a fiatal felnőttek 5,6%-a használ stimuláns gyógyszereket, az ADHD gyógyszerek felírási prevalenciája pedig a szülőképes korú nőknél növekedett a leggyorsabban. Észak-Amerikában 6,5-14-szeres, Európában 2-106-szoros emelkedésről számoltak be a perinatális időszakban történt ADHD gyógyszerhasználatot illetően, ami eddig kevésbé vizsgált kérdéseket vet fel a magzati stimuláns-expozíció fejlődési hatásairól. Ezen trendek alapján feltételezhető, hogy a kanadai Brit Columbiában is hasonló változás ment végbe, így jelen tanulmány célja, hogy ebben a populációban egy kohorsz vizsgálat formájában felmérje a perinatális ADHD stimulánshasználat prevalenciát-rendjeit, illetve összehasonlítsa a stimuláns használó és nem használó terhesek, valamint a terhességet megelőző egy évben használó, de terhesség alatt a kezelést abbahagyó csoportok jellemzőit.

A kohorsz több, tartományszintű regiszterből (BC Perinatal Data Registry, BC PharmaNet, BC Consolidation file) nyert adatokat kapcsolt össze, ezek a terhesgondozásról, a szülés alatti, a szülés utáni ellátásról és kimenetelekről, születéskori gesztációs korról, ambulánsan kiadott receptekről, demográfiai adatokról nyújtottak információt. A vizsgálatba minden olyan terhes személy bekerült, akiknek a szülése 2000. január 1. és 2021. december 31. között történt Brit Columbiában, beleértve az otthonaszüléseket és a halvaszületéseket is. Perinatális stimuláns expozíciónak a legalább egy dextro-/amfetamin-, metilfenidát- vagy lisdexamfetamin-tartalmú recept kiváltását definiálták, ami a fogamzás időpontja és a szülés időpontja között történt. Így összesen 899 679 terhesség fordult elő 543 735 személynél, amelyek közül 1396 terhesség (0,16%) volt kitéve ADHD-stimuláns gyógyszernek. A vizsgált jellemzők a születéskori életkor, jövedelem, paritás, dohányzás, meglévő és gesztációs diabétesz, korábbi és terhesség-indukálta hipertónia, testtömegindex, egyéb pszichotrop gyógyszer használata és a szülés éve voltak. Külön csoportokat képeztek a terhesség alatt gyógyszert abbahagyókon belül az első, második és harmadik trimeszterben abbahagyók. Az eltéréseket standardizált átlagkülönbségek (standardized mean difference, SMD) számításával állapították meg, ahol szignifikáns eltérésnek a 0,1-et meghaladó SMD értéket vették.

Az egyik legfontosabb megállapítás az lett, hogy a terhesség alatti ADHD stimuláns használata 11-szeresére nőtt 2000 és 2021 között 0,4/1000 főről 4,3/1000

főre), ami összhangban van korábbi epidemiológiai vizsgálatokkal. Ebben elsősorban a dextro-/amfetaminnak volt szerepe, melyet a metilfenidát követett, majd 2015-től a lisdexamfetamin is hozzájárult. A legmagasabb növekedés a 20 év alatti várandósoknál volt megfigyelhető. Hasonlóan Norvégiához, Svédországhoz és Dániához, ebben a tanulmányban is kimutatható volt, hogy a 20 év alatti terhesek sokkal nagyobb valószínűséggel használtak ADHD gyógyszert a terhesség során, ami utalhat arra, hogy a nem tervezett terhesség és a korai gyermekvállalás aránya szignifikánsan magasabb az ADHD-s személyek körében. Ugyanakkor ez a mintázat tükrözheti azt is, hogy a fiatalabb generációk, akiknél a diagnosztikai gyakorlat változása miatt gyakoribb az ADHD diagnózis, nagyobb arányban részesülnek ADHD kezelésben.

A kohorsz megállapította azt is, hogy a többség (77%) a terhesség előtt vagy alatt abbahagyta a kezelést, és bár a gyógyszerhasználat ismét növekedni kezdett a szülést követő 12 hónapon belül, körülbelül 45%-kal alacsonyabb maradt, mint a fogantatás előtti szint. Norvégiában, Svédországban és Dániában hasonló eredményekről számoltak be.

Az eredmények alapján a prenatális ADHD gyógyszerhasználat számos terhességi komplikációval és kockázati tényezővel is összefüggött, beleértve a dohányzást, a hipertóniát és más pszichotrop gyógyszerek használatát, ami összhangban van azzal a korábbi megállapítással, hogy az ADHD gyakran társul más pszichiátriai betegségekkel. A terhesség alatt stimulánsnak kitett nők – összevetve a stimulánst korábban nem szedő nőkkel – fiatalabbak voltak, magasabb BMI-vel rendelkeztek, nagyobb valószínűséggel tartoztak alacsonyabb jövedelmi kategóriába, gyakrabban voltak nulliparák és gyakoribb volt köztük a császármetszéssel történő szülés is. A kezelést folytatókat összevetve a kezelést abbahagyókkal arra a megállapításra jutottak, hogy a folytatók nagyobb eséllyel voltak idősebbek, multiparák, gyakrabban dohányoztak, gyakrabban voltak hipertóniások, más pszichotrop szert is szedtek, és gyakrabban szültek császármetszéssel.

A vizsgálat erősségei közé tartozik, hogy nagyméretű, longitudinális, populációalapú kohorszt elemzett, ezért csökkent a szelekciós torzítás lehetősége, és részletes, validált adatokat biztosított. Ugyanakkor a szerzők több korlátra felhívják a figyelmet: mivel csak a 20. gesztációs hét után vagy legalább 500 gramm súllyal születettek kerültek be, a vetélések és az abortuszok kimaradtak. Továbbá nem állt rendelkezésre adat a vérnyomásmérések időpontjáról a kezeléshez képest,

így a hipertónia részben gyógyszerhatásból, részben a fokozott orvosi megfigyelés hatásából is fakadhatott. Emellett hiányoztak az ADHD tüneteinek súlyosságáról, dózisokról szóló adatok, a gyógyszer kiváltása pedig nem feltétlenül jelentett tényleges szedést.

Összefoglalva, jelen vizsgálatban az ADHD-stimuláns gyógyszerek használatának 11-szeres növekedését találták az elmúlt két évtizedben Brit Columbiában, amely elsősorban a dextro-/amfetaminnak volt köszönhető. Az ADHD megfelelő kezelése fontos közegészségügyi kérdés, mivel az ADHD magas arányban társul pszichiátriai és szomatikus állapotokkal, valamint fokozott kockázattal a kedvezőtlen oktatási, munkahelyi és társas kimenetek szempontjából. Tekintettel az ADHD-stimuláns gyógyszerek terhesség alatti használatának növekedésére és a terhesség alatti magas abbahagyási arányra, további kutatások szükségesek annak jobb megértésére, hogy a prenatális ADHD-stimuláns gyógyszerhasználat milyen kockázatokat és előnyöket hordoz a szülő és a gyermek egészsége szempontjából.

EGYED ELIZA

Esetbemutatás: Lisdexamfetamin – indukált téveszmés parazitózis

A Case Report: Lisdexamfetamine-Induced Delusional Parasitosis; the authors: Xialing Ann Chen, John Kesley (an Open Access Case Report)

A figyelemhiányos hiperaktivitási zavar (ADHD) az egyik leggyakoribb neuropszichiátriai rendellenesség gyermekek és serdülők körében, és általában felnőttkorban is fennmarad. A jelenlegi felnőttkori ADHD előfordulási gyakorisága 4,4%, a férfiaknál (5,4%) magasabb, mint a nőknél (3,2%). Az ADHD tünetei közé tartozik az impulzivitás, a hiperaktivitás, a figyelmetlenség, a végrehajtó funkciók károsodása és az érzelmi szabályozási zavarok, amelyek funkcionális károsodást eredményeznek. A kezelés stimuláns gyógyszerekkel, például amfetaminokkal (dextroamfetamin vagy lisdexamfetamin) vagy metilfenidáttal történik. Ezek blokkolják a dopamin-transzportert vagy a noradrenalin-transzportert, ami növeli a szabad noradrenalin és dopamin agyi szintjét, hatékonyan csökkentve az ADHD tüneteit.

A stimuláns gyógyszereket általában gondosan adagolják, és a páciensek jól tolerálják, ha az utasításoknak megfelelően szedik. Az ADHD-val kezelt felnőtteknél gyakori mellékhatások közé tartozik az álmatlanság, szájszárazság, étvágycsökkenés, ingerlékenység, fejfájás vagy diszfória. Több rövid távú, placebo-kontrollos vizsgálat összevont elem-

zése során megállapították, hogy a stimulánsokkal kezelt betegeknek 0,1% (4 beteg 3482-ből, akik több héten át szokásos adagokban metilfenidátot vagy amfetamint kaptak) arányban fordultak elő kezelés alatt kialakult pszichotikus vagy mániás tünetek, míg a placebóval kezelt betegeknek ez az arány nulla volt. Bár a pszichózis ritka mellékhatás, a stimulánsokkal végzett kezelés során deluzív parazitózis (Ekbom-szindróma) léphet fel, ami ritka állapot, és amelyet úgy definiálnak, hogy a betegnek határozott, hamis hite van azzal kapcsolatban, hogy rovarokkal, parazitákkal vagy más organizmusokkal fertőzött, és bőrtüneteket tapasztal, anélkül, hogy klinikai bizonyíték lenne a fertőzésre. A betegek annyira el vannak foglalva a fertőzés gondolatával, hogy a normális bőrjeleket, például régi hegeket vagy bőrpigmentációt bizonyítékként értelmezik. Egyesek olyan hallucinációkat tapasztalhatnak, mintha rovarok másznának vagy fúródna a bőrükbe, ami önsértéshez, szorongáshoz és bőrfertőzéshez vezethet. A betegek gyakran kerülnek a pszichiátriára, inkább sürgősségi vagy alapellátásra mennek az általuk vélt paraziták kezelése miatt.

Bár a metilfenidáttal, atomoxetinnel, vagy hosszabb hatástartamú vegyes amfetaminsókkal végzett stimuláns kezelés deluzionális parazitózist okozhat, a szakirodalomban még nem szerepel olyan eset, amely lisdexamfetamin okozta deluzív fertőzést mutatna be. A vérben a lisdexamfetamin dextroamfetaminná alakul, amely nem-katekolamin szimpatomimetikus amin, amelynek a központi idegrendszerre (CNS) stimuláló hatása van. A központi idegrendszerben az amfetaminok blokkolják a katekolaminok, a noradrenalin, és a dopamin visszavételét a preszinaptikus neuronba, ami ezeknek a monoaminoknak a neuronon kívüli térbe történő fokozott felszabadulásához vezet. A szerzők bemutatnak egy esetet, ami abban az értelemben egyedülálló, hogy a lisdexamfetamin téveszmés parazitózist okozott egy 53 éves, ADHD-ban szenvedő férfinál, aki korábban mellékhatások nélkül tolerálta a vegyes amfetaminsókat és az armodafinilt. Kórtörténetében depresszió, szorongás, inzulindependens 1-es típusú cukorbetegség, alvási apnoe és enyhe kognitív károsodás szerepelt, és aki depresszió és ADHD miatt jelentkezett a pszichiátriai ambulancián. A beteg koncentrációs nehézségeiről, az olvasott szöveg megértésének nehézségeiről és a határidők észben tartásának nehézségeiről számolt be.

Az alvási apnoéval összefüggő alacsony energiaszint kezelése céljából napi 250 mg armodafinil terápiát indítottak, amelyet a beteg jól tolerált. Korábban

ADHD indikációval napi 30 mg dextroamfetamin-amfetamin kezelésben részesült, mely mellett jelentős mellékhatás nem jelentkezett, azonban a kezdeti jelentős javulás ellenére a készítmény tartós hatékonyságának hiánya miatt a terápia megszakításra került. A páciens kérte az armodafinilről lisdexamfetaminra való áttérést a koncentráció és a figyelem fokozása céljából. Az armodafinil adagját fokozatosan csökkentették, miközben a lisdexamfetamin adagját napi 30 mg-ra emelték. A napi 30 mg lisdexamfetamin adag mellett a beteg a gondolkodás javulásáról számolt be, és tagadta a mánia, pszichotikus tünetek vagy egyéb mellékhatások előfordulását. Az adagot ezután napi 50 mg-ra emelték, amelyet a beteg jól tolerált. Az armodafinil szedését abbahagyták, míg a beteg továbbra is napi 50 mg lisdexamfetamint, 25 mg trazodont, valamint 450 mg bupropion XL-t és a 125 mg szertralint szedett. Ezek mellett egyéb szomatikus gyógyszerei is voltak: aszkorbinsav, atorvasztatin, vardenafil, diklofenak, ergokalciferol, vas-glükonát, flutikazon-propionát, lisinopril, naloxegol-oxalát, tadalafil, tapentadol, valaciclovir és tretinoin. Más gyógynövénykészítmények vagy vény nélkül kapható gyógyszerek szedéséről nem számoltak be.

Miután a lisdexamfetamin adagját napi 70 mg-ra emelték, körülbelül hat héttel később a beteg energiaszintje, memóriája, és figyelme is javult, azonban deluzív parazitózis tünetei jelentkeztek nála. A dermatológiai ambulanciára teljes testén, főként a karjain és a kezein jelentkező kiütésekkel jelentkezett, és azt állította, hogy bogarakat és petéket lát. Kézi nagyítóval mutatta és bizonyíttatta az általa látottakat. A bőrgyógyászati feljegyzés szerint a beteg elutasította a teljes test bőrvizsgálatát, csak az általa megmutatott területek kerültek kivizsgálásra. Számos eróziót észleltek a két kar felső részén és a hát felső részének oldalsó részén, sokuk vérzéses pörkkel fedve, de mindennemű befúródás nélkül. A beteg kitartóan állította, hogy megfertőződött, és ragaszkodott ahhoz, hogy látja a mikroorganizmusokat, mire a bőrgyógyász téveszmés parazitózis diagnózist állított fel.

A beteg ezután hasonló panaszokkal jelentkezett a sürgősségi ellátásban, ahol perimetrint írtak fel neki feltételezett rühre gondolva. Felkereste háziorvosát is a tenyerén lévő fekete foltok és a bőr viszketése miatt, és magával vitt egy műanyag zacskót, amelyben a patológiára küldendő bőrmintákat gyűjtötte össze. Második vélemény reményében felkeresett egy másik bőrgyógyászt is, mert úgy érezte, hogy az első bőrgyógyász nem végzett mikroszkópos vizsgálatot, és az online orvosi források áttekintése alapján a patológiai eredményt félrevezetésnek vélte.

Amikor a páciens visszatért pszichiáteréhez, a szakember felvetette annak lehetőségét, hogy a parazitózis-típusú téveszmék kialakulása összefüggésbe hozható a lisdexamfetamin mellékhatásaival, ezért ezt követően a lisdexamfetamin szedését abbahagyták. Mivel korábban elutasította a risperidont, napi 5 mg aripiprazolt írtak fel neki. A lisdexamfetamin szedésének abbahagyása után a beteg téveszmés parazitózisa megszűnt. Ekkor már nem hitte, hogy bogarak vannak rajta, úgy fogalmazott, hogy: „Nem tudom, mi volt ez az egész. A bőröm megtisztult.” Ezt követően az aripiprazol szedését is abbahagyták. A lisdexamfetamin felkerült a beteg gyógyszerallergia listájára. A téveszmés parazitózis nem tért vissza a következő havi vizitek során. Ez az eset azért különleges, mert a beteg komplikáció nélkül szedte az amfetamin/dextroamfetamint és armodafinilt, de a lisdexamfetaminra történt váltás után téveszmés parazitózis alakult ki nála. Tekintettel a tünetek megjelenése és a lisdexamfetamin felírása közötti időbeli összefüggésre, valamint a lisdexamfetamin elhagyása és az antipszichotikus gyógyszer beállítása utáni gyors és teljes tünetmentességre, a lisdexamfetamin volt a valószínűsíthető ok.

Jelenlegi ismereteink alapján a szakirodalomban nem áll rendelkezésre más esettanulmány, amely a lisdexamfetamin-kezeléssel összefüggésben kialakult téveszmés fertőzésről számolna be. Fontos, hogy azok, akik ezt a gyógyszert felírhatják, vagy ADHD-s betegeket kezelnek, tisztában legyenek ezzel a mellékhatással. A feltételezett gyógyszer elhagyása vagy adagjának módosítása javíthatja a téveszmés parazitózis kimenetelét. A téveszme kezelésére antipszichotikumokat, például risperidont, aripiprazolt kell alkalmazni.

A téveszmés parazitózissal jelentkező betegek elsődlegesen nem pszichiáterekkel találkoznak, ezért a pszichiáterek korai bevonása elősegítheti a parázis bőrelváltozásokkal az alapellátáshoz, sürgősségi ellátáshoz, vagy bőrgyógyászhoz forduló betegek számának csökkentését. Ez nemcsak mérsékli az egészségügyi rendszer terhelését, hanem lehetővé teszi a gyorsabb és adekvátabb diagnózis és kezelés biztosítását, ezáltal enyhítve a betegek tüneteit és javítva életminőségüket.

NAGY ARTÚR