

Folyóiratreferátumok

A metilfenidát, az atomoxetin, és az amfetamin súlyos mellékhatásainak összehasonlítása ADHD kezelése során: mellékhatás-elemzés a FAERS adatbázis alapján

Comparison of serious adverse effects of methylphenidate, atomoxetine and amphetamine in the treatment of ADHD: an adverse event analysis based on the FAERS database; Linman Wu, Dan Zhao, Yongqing Lan, Liuyin Jin and Lijuan Yang; BMC Pharmacology and Toxicology (2025) 26:38

A figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar (ADHD) neurodevelopmentális rendellenesség, amely tipikusan gyermekkorban kezdődik, és a tünetek gyakran felnőttkorba is áthúzódnak. Elsődleges tünetei közé tartoznak a fejlődési késések, a figyelmetlenség, a hiperaktivitás és az impulzivitás. Becsült prevalenciája 1,4% és 3,0% között van, világszerte a gyermekek és serdülők mintegy 5%-át érinti. Pontos patofiziológiája továbbra sem tisztázott, azonban gyakran társítják a neurotranszmitterek, különösen a dopamin és a noradrenalin diszregulációjához.

Az ADHD kezelése elsősorban farmakológiai. A stimulánsok, mint amfetaminsók, metilfenidát, lisdexamfetamin és metamfetamin szignifikánsan javítják a tüneteket, beleértve a hiperaktivitást és a mentális fókusz fenntartásának nehézségeit, ezért ezeket tekintjük elsőként választandó szerekeknek. A nem-stimuláns gyógyszereket (pl. atomoxetin) azoknak a betegeknek írják fel, akik nem reagálnak megfelelően a stimulánsokra, vagy nem tolerálják azokat. Egy 2018-as átfogó tanulmány szerint felnőttek körében az amfetamin, gyermekek és serdülők körében a metilfenidát volt az elsőként választott, egyben legjobban tolerálható szer ADHD-ban.

A jelenleg rendelkezésre álló vizsgálatok többsége esettanulmányokon és korlátozott mintaszámú áttekin-téseken alapul, ami megnehezíti a lehetséges mellékha-tások azonosítását. Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatalának Mellékhatás-Bejelentési Rendszere (FAERS) egy nyílt forrású adatbázis, amely a gyógyszer-mellékhatásokról és gyógyszerelési hibák-ról az FDA-hoz benyújtott jelentéseket tartalmazza. Tekintettel arra, hogy a klinikusok körében továbbra is bizonytalanság áll fenn a metilfenidát, az atomoxetin, és az amfetamin közötti választást illetően, jelen ta-nulmány e három gyógyszer biztonságossági profilját vizsgálja a FAERS adatbázis felhasználásával.

A gyógyszer-mellékhatások mélyebb megérté-se érdekében retrospektív elemzést végeztek 2004

első negyedéve és 2023 harmadik negyedéve kö-zött jelentett mellékhatásokról. Mivel a negyedéves adatösszesítésekben fennállt a torzítás lehetősége (jelentések elmaradása, hamis pozitív jelentések vagy duplikált bejegyzések), a kutatók többféle statisztikai jelzőrendszerrel (elsődlegesen ROR és PRR, megerősítő eljárásként IC és EBGM) végeztek farmakovigilancia-analízist. A vizsgált időszakban a FAERS összesen 72 298 mellékhatás-jelentést gyűjtött, amelyek közül 37 471 kapcsolódott metilfenidáthoz, 17 335 atomoxetinhoz és 17 492 amfetaminhoz. A bejelentők elsősorban a fogyasztók voltak, őket kö-vették az orvosok. A metilfenidát és az atomoxetin mellékhatás-jelentéseiben több volt a férfi, mint a nő, és a betegek életkora legtöbbször 6-12 év között volt. Ezzel szemben az amfetaminokra vonatkozó jelentésekben a nők voltak többségben és leggyak-rabban 19 év fölöttiek voltak. Utóbbinak az oka az lehet, hogy a nők gyakrabban használnak vényköte-les stimulánsokat nem orvosi célokra, és magasabb arányban és súlyosabb mértékben alakul ki náluk amfetaminfüggőség.

Az eredményeket illetően fontos megemlíteni, hogy a metilfenidát leggyakoribb mellékhatása az „alkal-mazási hely eritémája volt”, amelyet elsősorban a tab-lettát nehezen lenyelő vagy kevésbé együttműködő betegek számára kifejlesztett transzdermális tapasz okozott, aminek segédanyagai gyakran bőrirritációt okoznak.

A rendszerszintű mellékhatások tekintetében azt találták, hogy a metilfenidát, atomoxetin, és amfe-tamin fő mellékhatásai pszichiátriai zavarokkal kap-csolatosak, amelyek leggyakoribb megnyilvánulásai különböző pszichiátriai rendellenességek, beleértve az agressziót, az abnormális viselkedést és a nyugta-lanságot. Kiemelendő, hogy mindhárom gyógyszer esetében szignifikáns emelkedés volt az öngyilkos-sággal összefüggésben, holott csak az atomoxetin be-tegtájékoztatójában szerepel kiemelt, fekete keretes figyelmeztetés az öngyilkossági gondolatokra és visel-kedésre vonatkozóan. Már korábban megállapították, hogy ADHD-ban emelkedett az öngyilkosság kocká-zata még akkor is, ha a komorbid betegségeket kezelik, így különösen aggasztó, ha az ADHD gyógyszerek és az öngyilkossággal kapcsolatos események kö-zött kapcsolat állhat fenn. Korábbi tanulmányokban láthattuk már, hogy a stimulánsal kezelt ADHD-s betegek közt magasabb volt az öngyilkos viselkedés előfordulása, mint a nem kezelték körében, ahogy azt is, hogy metilfenidát mellett a kezdeti időszakban nőtt a szuicid rizikó, de ok-okozati összefüggés egyik esetben sem volt megállapítható.

A neurológiai mellékhatások közül az amfetamin mutatott szignifikáns összefüggést olyan súlyos mellékhatásokkal mint a bazális ganglion bevérvése és a koronária vagy karotis disszekció. Irodalmi adatok nem utalnak arra, hogy az amfetamin közvetlen okozná ezeket a mellékhatásokat, azonban központi idegrendszeri stimulánsként ismert, hogy vérnyomás- és pulzusemelkedést okozhat, ami a bazális ganglion vérzések egyik fő kockázati tényezője. Az arra vonatkozó bizonyíték, hogy az amfetaminok közvetlenül karotis disszekciót okoznának, nem egyértelmű. Mindezek értelmében azoknál a pácienseknél, akiknek az anamnézisében hipertónia vagy más kardiovaszkuláris betegség szerepel, az amfetaminok csak kellő elővigyázatossággal alkalmazandók.

A kardiovaszkuláris mellékhatások tekintetében az atomoxetin és a metilfenidát esetében nem volt kimutatható szignifikáns összefüggés a koronária és karotis disszekcióval. Más tanulmányok kimutatták, hogy az ADHD-gyógyszerek növelik az átlagos vérnyomást, pulzusszámot és QT-intervallumot minden korosztályban. Bár ezeket a növekedéseket kicsinek írták le, felmerül a kérdés, hogy milyen mértékben növelhetik a súlyos kardiovaszkuláris események például stroke, miokardiális infarktus, aritmiák valószínűségét, különösen meglévő alapbetegség esetén. Ezzel kapcsolatban nem egységesek az eddig eredmények.

Következőnek a kutatók a reprodukív és endokrin rendszerről jelentett nemkívánatos eseményeket vizsgálták. A reprodukív rendszerrel összefüggésben az atomoxetinnél voltak kimutathatók súlyos mellékhatások mint a here- és péniszleziók. Az amfetamin és metilfenidát esetében nem állt fenn ilyesfajta kapcsolat, releváns irodalmi adatok sem utalnak ezzel kapcsolatos kockázatra.

Az endokrin rendszerben azt találták, hogy a metilfenidát használata szorosan összefüggött a korai pubertással, vagyis a másodlagos nemi jelek megjelenésével lányok esetében 8, fiúk esetében 9 éves kor előtt, ami gyorsabb növekedéshez, szexuális éréshez és gyorsabb csontérettséghez vezethet. Az atomoxetin és amfetamin esetében a korai pubertással való szignifikáns összefüggés nem volt kimutatható. Állatkísérletek a metilfenidáttal kezelt patkányoknál a here tömegnövekedését, spermiumszám emelkedést,

más esetben magasabb LH szintet az agyalapi mirigyben és szövettanilag korai follikuláris luteinizációt igazoltak. A humán adatok ebben az összefüggésben nagyon ritkák, jellemzően esettanulmányok állnak rendelkezésre, amikben kisgyermekes esetében korai pubertásról, visszatérő erekcióról, túlzott szexuális viselkedésről számolnak be.

A korábbi vizsgálatoknak ellentmond, hogy az atomoxetin szignifikáns összefüggést mutatott a májenzim-emelkedéssel és a sárgasággal, holott állatkísérletek eddig nem mutattak ki toxicitást sem orális, sem intravénás alkalmazáskor. Ugyanakkor három jelentős májkárosodási esetről számoltak be atomoxetin alkalmazását követően, amely összhangban áll jelen vizsgálat eredményeivel, ezért atomoxetin terápia indítása után jelentkező májkárosodás esetén javasolt az atomoxetin végleges felfüggesztése, helyette amfetamin vagy metilfenidát bevezetése.

A kutatás limitációit jelentette a FAERS adatbázis már említett torzítási sajátosságain kívül, hogy retrospektív jellege miatt nem következnek belőle ok-okozati összefüggések, és az adatok nem használhatók fel a mellékhatások vagy gyógyszerelési hibák előfordulási gyakoriságának kiszámítására a monitorozott populációban. Ezen kívül kizárólag az ADHD-gyógyszerek monoterápiás alkalmazását vizsgálta, és nem vette figyelembe más gyógyszerekkel való kombinációjukat, amely hatással lehet a mellékhatások előfordulására és súlyosságára, illetve a gyógyszer dózisformája sem került elemzésre.

Összességében a FAERS-adatbázis alapján végzett farmakovigilancia-elemzés több, részben korábban nem jelzett biztonsági jelzést azonosított a metilfenidát, az atomoxetin és az amfetamin alkalmazásával kapcsolatban. A pszichiátriai tünetek mindhárom szer esetében gyakoriak voltak, míg bizonyos súlyos mellékhatások, például az amfetaminhoz társított vaszkuláris eltérések, a metilfenidáthoz kapcsolódó korai pubertás és az atomoxetinhez társuló reprodukív vagy hepatikus károsodás gyógyszer-specifikusnak bizonyultak. Ezek az eredmények alátámasztják a személyre szabott, körültekintő gyógyszerválasztás jelentőségét az ADHD kezelése során.

EGYED ELIZA

A lisdexamfetamin felhasználási trendjei: betekintés az Ausztráliában nemrég bekövetkezett gyógyszerhiányok tapasztalataiba

Utilisation Trends of Lisdexamfetamine: Insights From Recent Medicine Shortages in Australia Jack Janetzki | Lisa Kalisch | Kelly Hall | Nicole Pratt

A figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar (ADHD) egy krónikus állapot, amelyet tartós figyelmetlenség, hiperaktivitás és/vagy impulzivitás jellemez. Az ADHD az iskoláskorú gyermekek 6–10%-át érinteti, és élethosszig tartó állapot. A lisdexamfetamin első vonalbeli ADHD-kezelés azon betegek számára, akiknek a tünetei stabilizálódtak, de hosszabb hatású pszichostimulánsot szeretnének. Ausztráliában a lisdexamfetamin támogatott a Gyógyszerszállítási Rendszerben (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS), az országos gyógyszerjegyzékben. 2021. februárjáig a lisdexamfetamin csak akkor volt támogatott a PBS keretében, ha 18 év alatti gyermekeknek írták fel, azonban azóta a PBS-korlátozásokat módosították, hogy lehetővé tegyék a lisdexamfetamin támogatását 18 év feletti betegek számára is, akiknél gyermekkorban nem diagnosztizáltak ADHD-t, és nem használtak lisdexamfetamint. 2022. óta a lisdexamfetamin a leggyakrabban felírt gyógyszer az ADHD kezelésére Ausztráliában. 2023. decemberében a lisdexamfetamin gyártója értesítette az ausztrál nemzeti gyógyszerhatóságot, a Therapeutic Goods Administrationt (TGA), hogy a 30, 50 és 60 mg-os lisdexamfetamin-kiszerezések korlátozottan elérhetők gyártási problémák miatt. A gyártó a 40 mg-os kiszerezés hiányát is jelentette, amelyet e termék iránti váratlanul megnövekedett kereslet okozott. A 70 mg-os erősség kivételével a lisdexamfetamin minden kiszerezésének hiányát rögzítették a TGA Gyógyszerhiány-jelentési Adatbázisában. A tanulmány célja a lisdexamfetamin ausztráliai kiadási mintázatainak bemutatása volt a bejelentett hiányokkal összefüggésben. Az elemzés során a kutatók az Ausztrál Szolgáltatások által biztosított PBS-jelentéseket használták fel, amelyekből 2022 januárja és 2024 augusztusa között kinyerték a lisdexamfetamin- és dexamfetamin-készítményekre vonatkozó adatokat. Meghatározták a havi kiadások számát és azok havi szintű változását, valamint a trendeket Definált Napi Dózisra (DDD) vetítve, 1000 főre számolva. A lakosságszám becsléséhez az Ausztrál Statisztikai Hivatal adataira támaszkodtak.

A lisdexamfetamin-hiányok pontos időpontjait a TGA Gyógyszerhiány-jelentési Adatbázisából azonosították, míg az adatok vizualizációját Microsoft

Excel segítségével készítették el. A lisdexamfetamin havi kiadásai 2022 januárja és 2024 augusztusa között 170%-kal emelkedtek, ugyanakkor a gyógyszerhiányok jelentősen befolyásolták az egyes hatáserősségek forgalmát. A 30 és 50 mg-os készítmények hiánya drasztikus visszaesést eredményezett, miközben a betegek átmenetileg a 40 mg-os kapszulák felé fordultak, amelyek forgalma közel felével növekedett. A 60 mg-os kiszerezés rövid ideig emelkedő kiadásokat mutatott, majd gyors visszaesés következett, míg a 20 mg-os készítmény hiánya a vizsgálati időszak végén jelentkezett. A 70 mg-os kiszerezés folyamatosan elérhető maradt, és fontos szerepet játszott a hiányidőszakok áthidalásában, miközben a dexamfetamin kiadásai is tovább nőttek. A DDD-értékek elemzése szerint a 30 és 50 mg-os kapszulák felhasználása több mint felére csökkent, a 40 mg-os készítményeké pedig közel megduplázódott, míg a 20 és 70 mg-os erősségek népességszintű alkalmazása stabil maradt. Az eredmények azt mutatták, hogy a lisdexamfetamin iránti kereslet a PBS kritériumainak kiterjesztése óta folyamatosan emelkedett, és a gyógyszerhiányok ellenére sem csökkent az összesített felhasználás. Ugyanakkor a hiányhelyzetek jelentősen átrendezték az egyes kiszerezések kiadási arányait: a betegek gyakran más erősségekre váltottak, adagolásukat módosították, vagy többféle készítmény kombinálásával próbálták biztosítani a szükséges dózist. Bár a 70 mg-os kiszerezés tartósan magas igénybevételt mutatott, ami aggodalomra adhat okot, a népességi szintű adatok nem jeleztek tömeges terápiaváltást. A gyógyszerhiányok következtében ugyanakkor nőtt a betegek terhelése: a bizonytalan ellátás zavart, tüneti kontrollvesztést és akár mellékhatások megjelenését is okozhatta, emellett többletköltségekkel járt a gyakori orvosi vizitek és alternatív készítmények beszerzése miatt. Az elemzés rávilágított arra, hogy a lisdexamfetamin felhasználása a támogatási kritériumok bővítését követően jelentősen emelkedett Ausztráliában, és a gyógyszerhiányok ellenére is fennmaradt a kezelés folytonossága. Bár a betegek többsége a hiányidőszakokban más kiszerezésekre kényszerült áttérni, a terápia megszakítása ritkán fordult elő. Az eredmények hangsúlyozzák, hogy a kiadási minták, különösen a DDD-értékek valós idejű monitorozása kulcsfontosságú a gyógyszerellátás biztonságának fenntartásában. Az ilyen megfigyelés lehetővé teszi a hiánykezelési intézkedések időbeni alkalmazását, a gyógyszerekhez való méltányos hozzáférés biztosítását, valamint a betegbiztonságot veszélyeztető helyzetek – például a mellékhatások fokozott kockázata – korai azonosítását.

FAROUN MILÁN ENDRE