

Folyóiratreferátumok

Az anorexia nervosában és alulsúlyos betegekben fennálló depresszió farmakológiai kezelésének hatékonysága: szisztematikus áttekintés

The Efficacy of Pharmacological Treatment of Depression in Anorexia Nervosa and Underweight Patients: A Systematic Review; M. J. Besjes, S. H. W. Mares, A. A. van Elburg, J. Spijker; European Eating Disorders Review (2026)

Az anorexia nervosa (AN) magas mortalitású pszichiátriai kórkép, incidenciája nyugati országokban 100 000 női lakosra vetítve 9-12 eset évente. Standardizált mortalitási rátája, vagyis a hasonló korú és nemű átlagpopulációban megfigyelt halálozáshoz képest az AN halálozási aránya hatszorosa. A komorbid zavarok igen gyakoriak, ezek kiváltó, fenntartó okai és következményei is lehetnek az AN-nak, illetve az AN mortalitását is növelik. A leggyakoribb komorbid zavar a szorongás és hangulatzavarok (az esetek kb. 40%-ban figyelhetők meg), ezt követi a szerhasználat és szomatiform zavarok. Anorexiában a major depresszió (MDD) élettartam prevalenciája 65%, és mind az AN súlyosságával, mind az életminőség csökkenésével összefüggésbe hozták.

A Minnesota éhezési kísérletre alapozva a depresszív tüneteket a malnutrició és az alacsony testtömeg következményének tartják, az ezt vizsgáló kutatások eredményeiben azonban mutatkoznak ellentmondások. Míg egyes kutatások arra utalnak, hogy az alacsony leptinszint korrelál a hangulati eltérésekkel és a testsúly helyreállítása megszünteti a depresszív tüneteket, más eredmények szerint a depresszív tünetek és a BMI nem mutatnak összefüggést. Nincs konszenzus arra vonatkozóan sem, hogy melyik kvantitatív depresszióértékelő skála a legmegfelelőbb AN-ban a depresszió, mint komorbid betegség diagnosztizálására, egyes felvetések szerint viszont a megjelenés kronológiája és a hangulatzavarok családi anamnézise segíthet a klinikusnak eldönteni, hogy a malnutrició következményével vagy komorbid depresszióval áll szemben.

Abban azonban egyetértés látszik, hogy amennyiben a depresszió kialakult, annak farmakológiai kezelése szükséges. Bár az SSRI-k és a második generációs antipszichotikumok széles körben alkalmazottak anorexia nervosában, az AN kezelésére jelenleg nincs bizonyítottan hatékony gyógyszeres terápia, így a testsúly helyreállítása továbbra is a kezelés központi eleme. Az AN-ban komorbid major depresszió farmakológiai kezelésére vonatkozó bizonyítékok kife-

jezetten szűkösek, és erre a kérdésre fókuszáló átfogó áttekintés mindeddig nem állt rendelkezésre. A megfelelő farmakoterápia kiválasztását nehezíti az is, hogy egyes felvetések szerint alulsúlyos betegeknél az SSRI-k kevésbé hatékonyak, mivel a szinaptikus résben eleve minimális a szerotonin szintje, aminek egyik oka a triptofán – a szerotonin előanyagaként szolgáló esszenciális aminosav – elégtelen bevitele. A kutatási eredmények erre vonatkozóan is ellentmondásosak: több vizsgálat is kimutatta, hogy alulsúlyos emberek és kontrollszemélyek plazma triptofán szintje nem különbözik jelentősen, illetve a triptofán pótlása nem növeli pl. a fluoxetin hatékonyságát. Más elméletek a bél mikrobiom és a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely diszregulációjának jelentőségét is felvetették az AN és MDD patofiziológiájában.

A bemutatott szisztematikus áttekintés alulsúlyos (BMI <18,5) betegek depressziójának farmakológiai kezelésére vonatkozó irodalmi adatokat dolgoz fel. Az anorexia nervosa diagnózisa nem volt feltétel, a depresszióértékelő skálák alapján pedig legalább közép súlyos depresszióknak kellett fennállnia. Felnőttkornak a 16 év feletti életkort definiálták annak érdekében, hogy idősebb serdülőkre fókuszáló vizsgálatokat is bevonhassanak figyelembe véve, hogy az AN incidenciája ebben a korcsoportban a legmagasabb. Összesen 19 vizsgálat (4 randomizált kontroll, 1 randomizált vizsgálat, 6 nyílt vizsgálat, 5 esetismertetés, 1 post hoc és 1 retrospektív kohorsz) felelt meg a beválasztási kritériumoknak, amelyek összesen 477 beteget foglaltak magukba. A kezelés időtartama 5 hét és 10 hónap között változott (a 4 hétnél rövidebb vizsgálatokat kizárták, mivel a depresszió kezelése legalább ennyi időt igényel a hatékonyság kialakulásához). A vizsgálatok minőségét háromfokozatú skálán (gyenge-közepes-jó) értékelték az NHBLI tanulmányminőség-értékelő eszközeinek kiválasztott kritériumai alapján.

A bevont négy randomizált kontrollvizsgálat közül háromnál az olanzapin, egynél a fluoxetin hatása jelent meg, viszont a vizsgálatok közül egyik sem fókuszált az AN és a major depresszió kombinációjára, a depressziós tünetbecslő skálák csupán másodlagos kimeneti tényezők voltak, a fókusz a testsúlynövekedésre és a pszichológiai funkcióképesség növelésére helyezték. Az értékelhetőségüket az is befolyásolja, hogy magas lemorzsolódási arány volt megfigyelhető és farmakoterápia mellett pszichoterápiás intervenció is történt minden esetben. Mind a négy RCT-ben a depressziós tünetek csökkenését figyelték meg mindkét csoportban, azonban a placebo és a farmakológiai beavatkozás között nem volt szignifikáns a különbség.

A randomizált vizsgálat az escitalopram és a nortriptilin hatását vizsgálta különböző testtömegű csoportokban, ahol az alulsúlyt BMI <19 értéként definiálták. Bár a depressziós tünetek javultak, az aktív kezelés és a kontrollcsoport között nem mutatkozott szignifikáns különbség, az alulsúly pedig nem volt szignifikáns prediktora a MADRS pontszám javulásának.

A hatból négy nyílt vizsgálat antipszichotikumot (olanzapin vagy quetiapin) alkalmazott, két vizsgálat végezte három antidepresszívum, a fluoxetin, a nortriptilin és az amineptin összehasonítását. Egyik vizsgálat sem alkalmazott kontrollcsoportot. Egy kivételével minden nyílt vizsgálat szignifikáns csökkenést mutatott a depresszióskálán a vizsgált populációban. Az antidepresszívumok esetében nem találtak különbséget a hatásuk között. Egyvizsgálatban nem volt kimutatható szignifikáns csökkenés a depressziós tünetekben, amelyben egy kis, 8 fős csoportot vizsgáltak, amelyből csak 5 beteg fejezte be a vizsgálatot, és quetiapint kaptak evészavar-specifikus pszichoterápiával kombinálva.

Az esetismertetésekben alacsony testsúlyú, AN-ban és komorbid depresszióban szenvedő betegek kezeléseiről számoltak be. Három esetben alkalmaztak mirtazapint, ezek közül egy esetben olanzapinnal és ambuláns pszichoterápiával (CBT és családterápia) kombinálva, mindhárom betegnél a depressziós epizód remisszióját írták le. Egy depresszióval társuló orthorexia nervosában szenvedő beteg bemutatásáról is említést tesznek, amely jól reagált mirtazapin és kététi ambuláns pszichoterápiás kezelésre. A többi esetismertetésben intravénás vagy intramuszkuláris ketamin alkalmazásáról számoltak be alulsúlyos betegeknél, ezek közül egy esetben monoterápiában alkalmazták, itt a skálák alapján a depresszió súlyosbodását mérték, habár a páciens a tüneteinek javulását élte meg. Két esetben a ketamin mellett más farmakoterápiát is alkalmaztak (lítium+aripiprazol, escitalopram), itt a kezdeti súlyos depresszió az enyhe depresszió tartományába javult. Minden esetismertetést gyenge vagy közepes minőségűnek értékelték, mivel a betegek egyéb intervencióban is részesültek, illetve a kimeneti változók nem voltak egyértelműen leírva.

A retrospektív kórlapelemzés SSRI kezelés alatt álló, AN miatt hospitalizált betegek depressziós tüneteinek javulását vizsgálta antipszichotikum (olanzapin vagy aripiprazol) kezeléssel és anélkül. Nem találtak szignifikáns különbséget a Beck Depresszióskála pontszámainak csökkenésében, bár az olanzapin hozzáadása

SSRI-hez a szignifikancia irányába mutató tendenciát mutatott az SSRI monoterápiához képest. Mivel retrospektív vizsgálatról volt szó, a tünetek súlyossága befolyásolta a kezelési döntéseket, ezért például az antipszichotikumot nem kapó csoportban szignifikánsabban alacsonyabb volt a tünetek súlyossága a kiindulási pontban.

Egy klinikai vizsgálat post hoc elemzésében azt találták, hogy paroxetin és/vagy mirtazapin terápiából a 18,5 alatti BMI-vel rendelkező betegek szignifikánsan többet profitálnak a HRSD pontszám alapján, mint a normál testsúlyú betegek. A vizsgálat két fázisból állt, a paroxetin-indítást követően a nem reagáló betegeket mirtazapin, paroxetin vagy ezek kombinációja közé randomizálták. Más intervenciókat nem alkalmaztak, ami hozzájárul a vizsgálat jó minőségéhez, és ez tűnik az egyetlen olyan vizsgálatnak, amely kifejezetten az antidepresszív kezelés kimenetelére fókuszált alulsúlyos betegeknél.

Az áttekintés célja az volt, hogy feltárja a major depresszió farmakológiai kezelésének bizonyítékait anorexia nervosában és alulsúlyos betegeknél, azonban a bevont 19 vizsgálat alapján az evidenciák korlátozottak és alacsony minőségűek. Nem találtak konzisztens bizonyítékot arra, hogy az alultápláltság csökkentené vagy éppen növelné a farmakológiai kezelés hatékonyságát.

A legtöbb kutatás nem a depresszió kezelésére, hanem a testsúlynövekedésre és az evészavar alap pszichopatológiájára fókuszált, ami az alkalmazott gyógyszerekben is tükröződik: gyakran vizsgálták a második generációs antipszichotikumokat, például az olanzapint és a quetiapint, elsősorban testsúly-növelő hatásuk miatt. Ezek a szerek azonban nem rendelkeznek indikációval major depresszióban, bár egyes metaanalízisek szerint hatékonyak lehetnek monoterápiában és augmentációként is. A kutatások hiányának oka továbbá az is, hogy a depressziókezelés és a testsúly kapcsolatát vizsgáló tanulmányok gyakran kizárják az alulsúlyos betegeket a potenciális mellékhatások pl. szívritmuszavar miatt. Az evidenciák gyengeségét a kevés randomizált vizsgálat, a kis minták, a kontrollcsoportok hiánya és a lehetséges publikációs torzítás is erősíti. További problémát jelent a depresszió mérésének heterogenitása és a diagnosztikai bizonytalanság anorexia nervosában. Összességében további, jó minőségű vizsgálatokra van szükség, beleértve farmakokinetikai kutatásokat és olyan MDD-vizsgálatokat, amelyek alulsúlyos betegeket is bevonnak.

EGYED ELIZA

A vortioxetin alkalmazása szomatikus komorbiditásokkal társuló depresszió kezelésében a rutin klinikai gyakorlatban: a RELIEVE vizsgálat alcsoport-elemzése

Vortioxetine in treatment of depression with somatic comorbidities in routine practice: sub-group analysis of the RELIEVE study David S. Baldwin, Amar Mehta, Daniel Oudin Åström, Elin H. Reines, Gregory W. Mattingly

A depresszió nemcsak a mentális állapotot befolyásolja kedvezőtlenül, hanem jelentős hatással van a fizikai egészségre is. Kutatási módszerektől függően eltérő becslések születtek ugyan, de a vizsgálatok szerint a major depresszív zavarban (MDD) szenvedő betegek mintegy egynegyedénél valamilyen szomatikus komorbiditás is jelen van. A tartós testi betegségek súlyosbíthatják a depressziós tüneteket, miközben a depresszió akadályozhatja vagy késleltetheti a fizikai állapot javulását. Ennek következtében a depresszió megfelelő felismerése és kezelése nemcsak a mentális állapot javulásához járulhat hozzá, hanem a társuló testi betegségek kimenetelét is kedvezően befolyásolhatja, ezáltal javítva az érintettek életminőségét. Korábban a vortioxetin klinikai vizsgálati adatbázisának randomizált, placebo-kontrollált adatai alapján kimutatták, hogy a major depressziós zavarban szenvedő, kardiovaszkuláris betegséggel, diabétesszel, vagy más szomatikus betegséggel is diagnosztizált pácienseknél a vortioxetin előny-kockázati profilja hasonló a teljes MDD- populációban megfigyeltékhez. Ugyanakkor ezen eredmények kizárólag kontrollált klinikai vizsgálatokba beválasztott betegeken alapulnak, így nem feltétlenül tükrözik teljes mértékben a mindennapi klinikai gyakorlat heterogén betegpopulációját. A RELIEVE 24 hetes, több országban végzett prospektív obszervációs kohorszvizsgálat volt, amelyben MDD-ben szenvedő, vortioxetinkezelést elkezdő ambuláns betegek vettek részt. A vizsgálatba ≥ 18 éves, MDD-ben szenvedő ambuláns betegeket vontak be, akik aktuálisan major depressziós epizódot (MDE) éltek át, és a helyileg engedélyezett alkalmazási előírásnak megfelelően kezdték meg a vortioxetin-kezelést alapellátásban vagy pszichiátriai szakrendelésen. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél szkizofrénia, bipoláris zavar, szerhasználati zavar, a kognitív működést jelentősen befolyásoló neurodegeneratív betegség állt fenn, illetve akiket jelentős öngyilkossági kockázatúnak ítélték. A betegek kezelése a rutinszerű klinikai gyakorlatnak megfelelően történt, etikai jóváhagyással, a Helsinki Nyilatkozat elveinek betartásával, és széles klinikai populáció bevonásá-

val valósult meg. Elsődlegesen a funkcionális állapot változását értékelték a Sheehan Disability Scale (SDS) alapján. Emellett a depresszió súlyosságát, a kognitív működést, a kognitív tüneteket, a szexuális funkciót, és az egészséggel összefüggő életminőséget vizsgálták validált mérőeszközökkel. A hatékonysági elemzéseket a teljes populációban végezték, külön vizsgálva a szomatikus komorbiditásokkal élő alcsoportokat. A változásokat ismételt mérésekre alkalmazott lineáris vegyes modellekkel becsülték, több demográfiai és klinikai tényezőre korrigálva, míg a mellékhatásokat leíró módon értékelték. A 737 depresszióban szenvedő páciens több mint felénél legalább egy szomatikus komorbid betegség vagy elhízás jelen volt. A leggyakoribb társbetegségek az alvászavarok, a kardiovaszkuláris betegségek, a krónikus fájdalom, és a diabétesz voltak, a betegek jelentős részénél több társbetegség egyidejűleg is előfordult. A vortioxetinkezelés 24 hete alatt az MDD-betegek minden alcsoportjában tartós és klinikailag jelentős javulás volt megfigyelhető a funkcionális állapotban (SDS). A depresszió súlyossága (PHQ-9, PDQ) és a kognitív funkciók, valamint kognitív tünetek (DSST, PDQ) is szignifikánsan javultak a 12. és 24. héten minden alcsoportban. A szexuális működés (ASEX) javulását a legtöbb alcsoportban szignifikánsnak találták, kivéve a krónikus fájdalommal élőket. Az egészséggel összefüggő életminőség (EQ-5D-5L) szintén jelentősen emelkedett a teljes komorbiditási alcsoportban és az egyes alcsoportokban is. A kezelés jól tolerálható volt: az összesített komorbiditási alcsoport 18,9%-ánál (81 beteg) jelentkezett legalább egy a kezelés során fellépő nem kívánatos esemény, leggyakrabban hányinger, fejfájás, hányás és viszketés formájában, míg egyéb mellékhatásokat kevesebb mint 5 beteg esetében jelentettek. A RELIEVE post hoc elemzése megerősíti, hogy a vortioxetin hatékony a szomatikus komorbiditásokkal élő MDD-betegek kezelésében. Noha a BMI ≥ 30 önmagában nem diagnózis, az elhízás jelentős komorbiditást jelentett a RELIEVE populáció negyedénél. A rendelkezésre álló bizonyítékok szerint az elhízás és az MDD között kétirányú kapcsolat áll fenn: az elhízás növelheti a depresszió kialakulásának kockázatát, míg a depresszió olyan viselkedésformákhoz vezethet (pl. helytelen táplálkozás, fizikai inaktivitás), amelyek hozzájárulnak az elhízáshoz. Korábbi SSRI-vizsgálatokban az elhízás gyakran mérsékeltebb antidepresszív választ eredményezett, különösen férfiaknál. Az egyes mérőeszközökön megfigyelt javulás mértéke az elhízással élő betegek esetében hasonló volt a teljes vizsgálati populációban korábban leírt eredményekhez (pél-

dául mindkét csoportban az SDS-pontszám 24 hét alatt 8,7 ponttal javult). Az alvászavarok, köztük az inszomnia, a második leggyakoribb komorbiditást jelentették. A bizonyítékok széles köre igazolja az MDD és az inszomnia kétirányú kapcsolatát: a betegek akár 90%-a tapasztal alvászavaros tüneteket, és az inszomnia fontos kockázati tényező az első és a visszatérő depressziós epizódok kialakulásában is. Bár egyes vizsgálatok szerint az alvászavarok nem befolyásolják az antidepresszívumok hatékonyságát, más kutatások rosszabb prognózist jeleznek a komorbid alvásproblémákkal élő betegeknél. A jelen kutatás adatai a vortioxetin következetes hatékonyságát támasztják alá az MDD és alvászavarok egyidejű előfordulása esetén. Más vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a vortioxetin csökkenti az inszomniát, és az alvásminőség javulása korrelál a depressziós tünetek javulásával, előre jelezve az antidepresszív választ. Az MDD és a kardiovaszkuláris betegségek (CVD), valamint a diabetes közötti kétirányú kapcsolat szintén jól dokumentált, és a jelen adatok megerősítik a vortioxetin hatékonyságát ezekben a populációkban. Egy olaszországi egészségügyi adatbázison alapuló vizsgálat szerint a koszorúér-betegségben szenvedő személyek jelentősen kisebb arányban tartották magukat az antidepresszív terápiához

az ezen komorbiditás nélküli páciensekhez képest. Ugyanez a vizsgálat arról számolt be, hogy amikor a gyógyszerek adagját fluoxetin-egyenértékben hasonlították össze, a vortioxetint szedő betegek nagyobb valószínűséggel tartották fenn a kezelést legalább hat hónapon keresztül, mint azok, akik SSRI-t kaptak. Végül, míg az MDD és a fájdalom kapcsolata komplex, néhány kutatás kimutatta, hogy komorbiditásuk esetén a páciensek hangulatjavítókra lassabban reagálnak és valószínűtlenebb a remisszió vagy a jelentős tünetcsökkenés esélye. Bár a krónikus fájdalom alcsoportban a válasz mértéke némileg alacsonyabb volt, a kiindulási értékhez viszonyított változások klinikailag relevánsak maradtak az összes mért kimenetelnél, az ASEX kivételével, amely a 12. héten a kiindulási szinten maradt és a 24. héten sem érte el a statisztikai szignifikanciát. A RELIEVE vizsgálat erőssége, hogy a rutin klinikai gyakorlat körülményei között zajlott, és beteg által jelentett kimeneteket alkalmazott. Korlátai közé tartozik post hoc jellege, a kontrollcsoport hiánya, a lehetséges szelekciós torzítás, valamint a komorbiditások retrospektív meghatározása és a hiányos dózisadatok. Az eredmények alapján a vortioxetin hatékony és jól tolerálható kezelési lehetőség lehet MDD-ben szenvedő, szomatikus komorbiditásokkal élő betegek esetében.

FAROUN MILÁN ENDRE