

Folyóiratreferátumok

Magasabb halálozási kockázat a benzodiazepinterápia megszakítása után
Higher Risk for Death After Benzodiazepine Discontinuation; Nadine Eckert; Medscape; February 13, 2024

A benzodiazepinekről (BZD) ismert, hogy gyorsan függőséget okoznak, és számos mellékhatással járnak, ezért hosszútávú használatuk a legtöbb esetben nem javasolt. Ha mégis hosszútávon kerül sor felírásukra, célszerű előre tervezni a terápia leállításával. A BZD terápia megszakítása azonban váratlan következményekkel járhat. Egy regisztervizsgálat a hosszútávú benzodiazepinkezelés leállítását követő 12 hónapban megnövekedett halálozási kockázatot írt le, habár nem tértek ki rá, hogy van-e ok-okozati összefüggés a két jelenség között, vagy csak időbeli egybeesésről van szó.

A tanulmány eredményeiből semmi esetre sem lehet azt a következtetést levonni, hogy helyénvaló a hosszútávú benzodiazepinterápia folytatása, annak ellenére sem, hogy kis hangsúlyt fordítottak a hosszútávú terápia kockázatainak ismertetésére. A gyorsan kialakuló tolerancia és a kapcsolódó függőség mellett a benzodiazepinek különféle fizikai, pszichológiai és kognitív mellékhatások kockázatát hordozzák magukban. Gyakori a szedáció, a nappali álmosság, a figyelem és a reakcióidő csökkenése, az izomgyengeség, a letargia, az ataxia, a zavartság, a depresszió és a szédülés, ezzel együtt az elesés kockázata is jelentősen megnő. Az Alzheimer-kór kialakulásával való összefüggést is gyakran tárgyalják. Tehát csak olyan egyedi esetekben indokolt a hosszútávú használat, amikor más gyógyszeres stratégiák nem jönnek szóba, ellenkező esetben a benzodiazepineket néhány hét után abba kell hagyni.

Az FDA és német szakmai szövetségek szigorúan kiállnak amellett, hogy ne alkalmazzák a benzodiazepineket állandó gyógyszerként. Németországban éppen ezért nagymértékben korlátozták az egészségbiztosítási alapok terhére történő felírás lehetőségét, ilyen módon receptet csak rövidtávú terápia esetén lehetséges felírni. Ennek következtében az országban rendkívül magasak a magánreceptre felírt benzodiazepinek.

Becslések szerint Németországban 1,2-1,5 millió ember él benzodiazepinfüggőséggel. Körülbelül feleannyi BZD függő van, akiknél a túlságosan hosszú

tartó orvosi felírás váltotta ki a függőséget, mint ahány alkoholbeteg. Ez lényeges probléma, amely kevésbé van tárgyalva már csak amiatt is, mert az ittassággal ellentétben a tartósan benzodiazepint szedő betegek kezelés közben kívülről nem mutatnak látványos eltérést.

A fent említett kutatásban azonban nem tértek ki arra, hogy a vizsgált személyek milyen körülmények között hagyták abba a gyógyszeres kezelést. A benzodiazepin típusú nyugtatókat lassan kell csökkenteni, hogy ne okozzanak súlyos elvonási tüneteket, melyek tudatvarhoz és delíriumhoz vezetnek. A hosszútávú, még alacsony dózisú benzodiazepinterápia hirtelen abbahagyása is egészségügyi kockázatot jelent, ami érthető módon összefüggésbe hozható a megnövekedett halálozással, és egyben orvosi hiba is.

A kutatócsoport arról számolt be, hogy a terápiát abbahagyó személyek halálozási kockázata a következő évben 1,6-szor magasabb volt azokhoz képest, akik folytatták a terápiát. Az, hogy a betegeket egyidejűleg kezelték-e opioidokkal – ami ebben a populációban nagyobb valószínűséggel fordul elő –, nem játszott szerepet. A kockázat abszolút növekedése 2,1% volt opioidhasználat nélkül, és 2,4% egyidejű opioidhasználat mellett. Hasonló kockázatnövekedést mutattak ki más végpontok esetében is, mint például a nem végzetes túlادagolás, öngyilkossági kísérlet vagy önsértés, öngyilkossági gondolatok, és sürgősségi osztályon történő kezelések.

Tekintettel arra, hogy a benzodiazepinek felírása a túlادagolás és a halálozás fokozott kockázatával jár, a kutatók azt feltételezték, hogy a nyugtatók abbahagyása a kockázat csökkenését vonja maga után, ez azonban nem igazolódott be. A tanulmány inkább azt sugallja, hogy a hosszútávon szedett benzodiazepin megszakítása előre nem látható kockázatokkal jár, ezért gondosan mérlegelni kell a felfüggesztés lehetséges kockázatait a kezelés folytatásával szemben.

Ha a gyógyszer eliminációja a szervezetből nem elég lassú, megvonási tünetek jelentkezhetnek, vagy a betegek a benzodiazepin abbahagyása után más nyugtató anyagokhoz, például kannabiszhoz vagy alkoholhoz folyamodnak. Ezért ezeknek a betegeknél szakképzett detoxifikáló és rehabilitációs terápiára van szükségük megfelelő intézményben. Ennek a szakasznak kellően hosszú ideig kell tartania, mert minél régebb óta tart a kezelés és magasabb a dózis, annál hosszabb és problémásabb az elvonási folyamat.

POLYÁK ELIZA

Clozapin és COVID-19: prevalencia, egészségügyi összefüggések, hematológiai markerek és a betegek szempontjai

Clozapine Therapy and COVID-19: A Systematic Review of the Prevalence Rates, Health Outcomes, Hematological Markers, and Patient Perspectives; Grace Giles, Sunny Varghese, Gordon Shymko, Thinh Nguyen, Flavie Waters; Schizophrenia Bulletin (2023) vol. 49 no. 1 pp. 53–67

Minden harmadik szkizofréniával élő betegnél alakul ki terápiarezisztencia, ami azt jelenti, hogy kezelésükkor legalább két antipszichotikum bizonyul hatástalannak. Ilyen esetben a clozapin lehet a választandó hatóanyag, melynek ismert mellékhatásai közé tartozik a fertőzésekre, pneumóniára való fokozott hajlam. Emiatt jogosan merül fel a kérdés, vajon a clozapint szedők nagyobb valószínűséggel kapnak-e COVID-19 fertőzést, illetve fertőzés esetén rosszabb-e az egészségügyi komplikációk kimenetele.

Egyes feltételezések szerint a clozapin immun-suppresszív hatása révén egyrészt alááshatja az immunrendszer védelmét a fertőzésekkel szemben, másrészt a COVID-19 súlyosbíthatja a clozapin okozta hematológiai és más mellékhatásokat a clozapin hatékony metabolizmusának csökkentése által. Az adaptív immunrendszer szerepe nemcsak a vírus elleni védelem szempontjából lényeges, hanem a beteg számára is fontos a gyulladás visszaszorítása az egészséges válasz fenntartása érdekében. Az egyik fő hipotézis szerint a clozapin terápiás dózisban az adaptív immunválaszt zavarja meg azzal, hogy elnyomja a fehérvérsejteket, a gyulladásos citokinek, különösen az IL-6 szintjét növeli, másodlagos antitesthiányt és a B-sejtszám csökkenését okozza. A másik gond a clozapin toxicitásával függ össze, ugyanis bizonyított, hogy a COVID-19 által okozott akut gyulladás meggátolja a CYP1A2 enzimek működését, ami a clozapin és az aktív metabolit norclozapin plazmaszintjének növekedéséhez vezet. Ezen kívül a clozapin gyakori mellékhatásai közé tartozik a nyálfolyás és a szedáció, amik az aspirációs tüdőgyulladás veszélyeit fokozzák.

Körülbelül minden hatodik fertőzött szenved a COVID-19 súlyos formájától, ennek kockázati tényezői közé tartozik az elhízás, idős kor, dohányzás, anyagcserezavarok, krónikus légúti betegségek, melyek mind gyakrabban fordulnak elő mentális betegek körében is. Tanulmányok kimutatták, hogy a súlyos mentális betegségben szenvedők különösen érzékenyek a COVID-19 fertőzésre. A megbetegedésekben szerepet játszik a potenciálisan fertőző kórházi szol-

gáltatásoknak való nagyobb kitettség és a korlátozó intézkedések betartásának nehézsége.

Az alábbiakban összefoglaljuk egy 18 publikációt összevető metaanalízis eredményeit, mely publikációk közül öt a COVID-19 vírussal való megfertőződés kockázatát, négy a fertőzés komplikációit, hat a fertőzéshez kapcsolódó hematológiai változásokat vizsgálta clozapinterápiában részesülők körében, két tanulmány az oltási válaszokról számol be, további kettő pedig a clozapint szedők szempontjait veszi alapul.

Az ötből két vizsgálat állapított meg magasabb megfertőződési kockázatot a clozapinnal összefüggésben, ez a két vizsgálat a másik háromhoz képest viszonylag nagyobb esetszámmal dolgozott ($n_1 = 6309$; $n_2 = 101032$ vs. $n_3 = 504$; $n_4 = 1958$; $n_5 = 242$). Az első esetben a pozitívnak tesztelt clozapinhasználók kockázati aránya 1,76 volt más antipszichotikumokhoz képest, a második vizsgálat ugyanerre a kérdésre vonatkozóan 1,7-os esélyhányadost állapított meg. Ezzel ellentétes eredményt hozott a harmadik tanulmány, amiben COVID-19 fertőzött szkizofrén betegek gyógyszeres anamnézisének tekintették át, és azt találták, hogy a clozapint kapó betegek kisebb eséllyel fertőződtek meg, igaz, Bonferroni-korrektció után nem volt szignifikáns eltérés a két csoport között. Ezek a vizsgálatok a már fertőzött betegek vizsgálata miatt magukban hordozzák a szelekciós torzítás lehetőségét. Ezt ki-küszöbölve a következő vizsgálat COVID-19 fertőzésre rutinszerűen tesztelt szkizofrén betegek csoportját vette alapul, a következtetés pedig az volt, hogy a clozapin szignifikánsan csökkenti a fertőzés esélyét, de más antipszichotikumokhoz képest a különbség már nem szignifikáns, illetve demográfiai és egészségügyi kockázatokhoz való igazítás után a clozapin hatása is elvesztette szignifikanciáját. Az ötödik tanulmány regressziós elemzésekkel kimutatta, hogy a clozapin védő hatást fejthet ki a COVID-19 ellen, és 60%-kal alacsonyabb a fertőzés kockázata.

Egyik vizsgálat sem támasztotta alá, hogy a clozapinterápia más antipszichotikumokhoz képest súlyosbítaná a COVID-19 fertőzés szövődményeit olyan mutatók tekintetében, mint kórházi kezelés, intenzív osztályos ellátás, vagy halálozás. Az egyik kutatás szerint a clozapin csökkentette a halálozási esélyeket, bár az egészségügyi és demográfiai korrekciók után a szignifikanciát nem sikerült megtartani.

A hematológiai hatásokat vizsgáló tanulmányok is egybehangzó eredményekről számoltak be. Öt vizsgálat kontrollcsoport bevonása nélkül clozapint szedő betegek hematológiai markereit tanulmányozta COVID-19 fertőzés előtt illetve után, és minden eset-

ben a fertőzés akut szakaszában a neutrofil sejtszám szignifikáns vagy nem szignifikáns, azonban mindenképp átmeneti csökkenését írták le. Egy tanulmány esetében történt más antipszichotikumot szedő csoporttal való összehasonlítás, itt jelentős csökkenést találtak a fehérvérsejt, neutrofil granulocita, és limfocita sejtszámban a fertőzés időszakában, de ezek nem különböztek clozapin és más gyógyszercsoportok szedésekor. Két hét elteltével az értékek normalizálódtak a limfocitaszám kivételével, ami valamennyivel a kiindulási érték alatt maradt. Három betegnél alakult ki neutropénia, közülük ketten kaptak clozapint, mindkettőjük esetében a gyógyszer feltitrálásánál is előfordult ez a mellékhatás, a gyógyszer abbahagyása után pedig megszűnt. Az eredmények tehát azt sugallják, hogy nincs a COVID-19 fertőzött clozapint szedőkre jellemző hematológiai profil, ami a gyógyszer és az immunválasz közötti kölcsönhatásra utalna, a kezdeti neutrofilejtszám-csökkenés pedig inkább a fertőzés velejárója, mintsem a terápiáé.

A vakcinálás és a clozapin kapcsolatáról kevés adat áll rendelkezésre. 127 clozapinnal kezelt betegnél két adag mRNS Pfizer/BioNTech vakcina beadását követően sem az első, sem a második vakcinálás hatására nem számoltak be jelentős károsodásról vagy a hematológiai paraméterek változásáról. A másik tanulmányban négy különböző vakcinát vizsgáltak, ott az első vakcina beadása után a neutrofilek száma nem csökkent szignifikánsan, azonban a második vakcina hatására a neutrofilek és a fehérvérsejtek száma kismértékben és átmenetileg csökkent, valamint a clozapin szérumszintje 100 µg/l-nél nagyobb mértékben emelkedett, bár ezek a hatások klinikailag nem voltak jelentősek. Enyhe granulocitopénia az első (3%) és a második (5%) vakcina után is előfordult.

Egy írországi klinikán 117 clozapint szedő szkizofrén beteg szorongását, hangulatát, társas és munkavég-

zési funkcióit, és életminőségét mérték szorongáskálák, félig strukturált interjúk, és szabad szöveges válaszok segítségével, amiből a járvány, a kormány általi intézkedések, a korlátozások, és az oltás negatív pszichológiai és társas-szociális hatásaira terveztek következtetni. Habár kiindulási mérés nem volt, a keresztmetszeti adatok a szorongás, a depresszió, és a funkciókárosodás alacsony szintjét mutatták, és a betegek a szöveges válaszokban is nagyrészt semlegesen reagáltak a pandémiára. 20-23% szenvedett negatív pszichológiai vagy társas-szociális hatást az elszigetelés miatt. Négy beteg esetében a szorongás hátterében a média által közvetített hírek voltak azonosíthatók. Tizenkét hónappal később ugyanezen a betegcsoporton megismételték a méréseket, és a szorongás kismértékű, de szignifikáns növekedését találták. Minden résztvevő viszonylag stabil mentális állapotot mutatott, mindössze három esetben volt szükség a clozapin dózisának emelésére, és senki nem igényelt kórházi kezelést. A szöveges válaszok alapján a betegek nagyobb hányada támogatja a védőoltást és a kötelező korlátozásokat. A résztvevők 85,4%-a teljesen be volt oltva mindkét vizsgálat befejezésekor.

Ennek az áttekintésnek a fő korlátai a rendelkezésre álló tanulmányok kis száma, a más antipszichotikumokkal való összehasonlítások hiánya, valamint az arra vonatkozó adatok hiánya, hogy a betegség kimenetele a clozapinterápia következménye-e. Mindenesetre annak tükrében, hogy nagy számban ismeretek COVID-19 fertőzésen átesett és/vagy oltott betegek, ennek ellenére a káros hatásokról kevés jelentés érkezett, az eddigi eredmények óvatosságra adnak okot, ami alapján a COVID-19 pozitív betegeknek lehetőség szerint ajánlott a clozapinterápia folytatása.

POLYÁK ELIZA