

Folyóiratreferátumok

A GLP-1 receptor agonisták antidepresszív hatásai: Szisztematikus áttekintés és metaanalízis
The Antidepressant Effects of GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis;
Xinda Chen, Peiyi Zhao, Weihao Wang, M.D., Ph.D.,
Lixin Guo, Qi Pan

A közelmúlt kutatási eredményei azt sugallják, hogy a glükagonszerű peptid-1 receptor agonisták (GLP-1RA-k), amelyeket elsősorban a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmaznak, pozitív hatást gyakorolhatnak a depresszióban szenvedő páciensek tüneteire. A GLP-1RA-k kedvezően hatnak a gyulladásra, az inzulinrezisztenciára, a glikémiás kontrollra, a testsúlyra, és a lipidmetabolizmusra. Széles körben alkalmazzák őket a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében, akiknél a nem cukorbeteghez képest 1,5–2,0-szor nagyobb a súlyos depresszió kialakulásának kockázata. A gyógyszer leggyakrabban jelentett mellékhatásai az étvágytalanság, hányinger, hányás, és hasmenés, amelyek negatív érzelmekkel járhatnak. A GLP-1, egy kulcsfontosságú inkretin a bél-inzulin tengelyben, főként a bél L-sejtjeiből származik, de más szervek, például a központi idegrendszer is termelhetik. A GLP-1 receptorok nemcsak a perifériás szövetekben, hanem az agy különböző területein, például a hipotalamuszban, a nyúltvelőben, és az amigdalában is jelen vannak. A GLP-1 és analogjai képesek áthatolni a vér-agy gáton, közvetlenül befolyásolva az agy fiziológiai funkcióit. Számos kutatás kimutatta, hogy a GLP-1 több biológiai folyamatra hat, például csökkenti a gyulladást, elősegíti a mitokondriális biogenezist, serkenti a neurogenézist, neurotróf hatásokat fejt ki, és helyreállítja a neuronális inzulin jelátvitelt. A központi idegrendszeri GLP-1 receptorok aktiválása állatkísérletekben csökkentette a szorongásos és depressziós viselkedést.

A jelen tanulmány célja a rendelkezésre álló információk szisztematikus áttekintése és metaanalízise volt, a fentebb említett hatás vizsgálata érdekében. A cikk írói több adatbázist használtak, köztük a CENTRAL, PubMed, EMBASE, PsycINFO és kínai adatbázisokat (pl. CNKI, Wan Fang). A vizsgált tanulmányok randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT-k) és prospektív kohorszvizsgálatok, amelyek a GLP-1RA-k hatását hasonlították össze placeboval vagy más antidiabetikus terápiákkal. A depressziós tüneteket mérő skálák változását standardizált átlagkülönbséggel (SMD) és véletlen hatás modellel értékelték. A metaanalízis 2071 résztvevőt foglalt

magában, akik átlagos életkora 57.81 év volt, 5 RCT és 1 kohorszvizsgálat alapján készült.

A vizsgálatok időtartama 24 és 60 hét között változott. Minden vizsgálat 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeket vizsgált, kivéve egyet, ahol a betegek Parkinson-kórban szenvedtek. A használt depresszióskálák közé tartozott a Montgomery-Asberg Depresszió Értékelő Skála (MADRS), a Beck Depresszió Kérdőív (BDI), a Kórházi Szorongás és Depresszió Skála (HADS), a Pszichológiai Általános Jólét Index (PGWB) depressziós alszkálája, és a Health-Related Quality of Life (HRQoL) depressziós alszkálája. Egy vizsgálat két depresszióskálát is alkalmazott (HADS és BDI), de a fő metaanalízishez a HADS eredményeket használták. Kontrollkezelésként placebo, inzulin, pioglitazon, és glimepirid szerepeltek.

Az eredmények azt mutatták, hogy a GLP-1RA-k antidepresszív hatást fejtenek ki felnőttekben, az alcsoport-elemzések azt jelezték, hogy a GLP-1RA-k jelentősen javítanak a depressziós tüneteken a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek körében. Az alcsoport-elemzés azt is megmutatta, hogy a liraglutid jelentős pozitív hatást gyakorolt a depressziós tünetekre, míg az exenatid nem. Az alcsoportok közötti különbségekre végzett teszt azt mutatta, hogy bár a liraglutid nagyobb hatást fejtett ki, nem volt szignifikánsan jobb, mint az exenatid, ami azt jelenti, hogy az eredmények még mindig vitatottak. Különböző GLP-1RA szerek eltérő hatással lehetnek a depressziós tünetekre. Bár az RCT-k alcsoport-elemzései statisztikai különbséget mutattak a GLP-1RA-val kezelt és a kontroll terápiaiban részesülő betegek depressziós tünete között, ezen vizsgálatok érzékenységi elemzései nem mutattak stabil eredményeket.

Egy korábbi metaanalízis a GLP-1 funkcionális agonisták (GLP-1 receptor agonisták és dipeptidil-peptidáz-4 inhibitorok) antidepresszív hatásait vizsgálta. A 2-es típusú cukorbetegségre vonatkozó alcsoport-elemzés azt mutatta, hogy a GLP-1 funkcionális agonisták szignifikánsan jobb antidepresszív hatással bírnak a kontrollkezelésekkel szemben, ami összhangban van a jelen tanulmány eredményeivel. Azonban az eredmények azt is jelezték, hogy a GLP-1 funkcionális agonisták nem voltak jobbak a kontrollkezeléseknél a depressziós tünetek csökkentésében, mivel az I^2 érték 95%-ot mutatott a GLP-1 funkcionális agonisták esetében ($pQ < 0.00001$), és 99%-ot a kontrollkezeléseknél ($pQ < 0.00001$). A glükózcsökkentő gyógyszerek depressziós tünetekre gyakorolt hatását más tanulmányok is vizsgálták, például a pioglitazon és metformin esetében is. Az első metaanalízis azt mutatta, hogy a metformin nem mutatott előnyt a

depressziós tünetekkel szemben a kontrollkezelésekkel összehasonlítva, míg a pioglitazon igen. A második metaanalízisben a pioglitazon jobb hatást fejtett ki a depressziós tünetekre, mint a metformin, bár a különbség statisztikai szignifikanciát nem mutatott. Azonban a tiazolidindionok mellékhatásai, mint a testsúlynövekedés, a lábduzzanat, folyadékviszatarlás és kongesztív szívelégtelenség, korlátozzák e gyógyszerek alkalmazhatóságát.

A pontos mechanizmus, amely a hatást alátámasztja, még nem tisztázott. A depressziós tünetek javulása a cukorbetegség tüneteinek enyhülése következtében jelentős torzító tényező lehet. Az érrendszeri depresszió hipotézise szerint az agyi kisérbetegségek – amelyek a hangulat szabályozásában részt vevő agyi struktúrákban jelentkeznek – depressziót okozhatnak az élet későbbi szakaszában. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy a cukorbetegséghez kapcsolódó mikroér-diszfunkció lehet az egyik kulcsfontosságú mechanizmus a magasabb depressziókockázat mögött. A SUSTAIN 6 tanulmány, amely 3297 2-es típusú diabéteszben szenvedő beteget követett 104 hétig, azt mutatta, hogy a szemaglutid kezelési csoportban 39%-kal alacsonyabb volt a nem halálos stroke kockázata a placebo-csoporthoz képest. Előzetes kísérleti bizonyítékok arra utalnak, hogy az inkretinek neurotrop és neuroprotektív tulajdonságokkal rendelkeznek az agyban, és akár a szinaptikus plaszticitásra is hatással lehetnek. Korábbi állatkísérletek szerint a liraglutid, lixisenatid és, szemaglutid neuroprotektív hatással bírnak. A depresszió összefügg az agyi inzulinrezisztenciával, a liraglutid pedig megakadályozza az agyi inzulinreceptorok elvesztését.

Bár az előzetes bizonyítékok ígéretesek, a GLP-1RA-k depressziót enyhítő hatását embereken eddig nem vizsgálták szisztematikusan. A metaanalízis kimutatta, hogy a GLP-1 receptor agonistákkal végzett kezelés szignifikáns csökkenést eredményezett a depressziós tüneteket mérő skálák pontszámában a kontrollkezelésekhez képest. A standardizált átlagkülönbség 0.12 volt, 95%-os konfidencia intervallummal ([0.21; 0.03]) és statisztikailag szignifikáns

p-értékkel (<0.01). Az eredmények heterogenitása elhanyagolható volt ($I^2=0\%$, $pQ=0,52$). Az alcsoport-elemzés konzisztens antidepresszív hatásokat mutatott a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél is. Az SMD szintén 0.12 maradt (95%-os CI [0.21; 0.03], $pSMD<0.01$), alacsony heterogenitással ($I^2=2\%$, $pQ=0.40$). A GLP-1RA-kezelésben részesülő felnőttek szignifikáns javulást mutattak a depressziós tünetekben a kontrollcsoporthoz képest, mely eredmények azt sugallják, hogy a GLP-1RA-k potenciálisan alkalmazhatóak lehetnek a tünetek enyhítésére.

A metaanalízis általánosíthatóságát főként az korlátozta, hogy a bevont vizsgálatok száma (kevesebb mint 10) kicsi volt, és a publikációs torzítást nem lehetett értékelni. Másodszor, a depresszió súlyosságát értékelő skálák nem az elsődleges kimeneti mutatók a bevont vizsgálatokban. Harmadszor, a vizsgálatok időtartama nem volt elegendő a GLP-1 receptor agonisták depressziós tünetekre gyakorolt hosszú távú hatásának értékelésére. Negyedszer, voltak eltérések a bevont vizsgálatok között, beleértve a további, hipoglikémia kezelésére szolgáló gyógyszereket, az alapbetegségeket (mérsékelt Parkinson-kór és 2-es típusú cukorbetegség), a depresszió mérésére használt skálákat, a GLP-1RA típusát és dózist, valamint a kontroll kezelések (placebo, pioglitazon, glicemipirid, és inzulin). Ötödször, három tanulmányt az ROB 2.0 eszközzel valamelyest aggályosnak minősítettek, ami megnehezítette az eredmények értelmezését. A fent említett korlátozások miatt a cikk GLP-1 receptor agonisták antidepresszív hatására vonatkozó eredményeit óvatosan kell értelmezni.

További, nagy mintaszámú és magas minőségű randomizált kontrollált vizsgálatokra van szükség a GLP-1 receptor agonisták antidepresszív hatásainak igazolására. Ezeknek figyelembe kell venniük a követési időt, a résztvevők elsődleges diagnózisát, a depresszióskálákat, a GLP-1RA-k típusát és dózist, valamint a kontrollfeltételeket. Emellett azt is meg kell vizsgálni, hogy az újonnan bevezetett GLP-1RA-k rendelkeznek-e antidepresszív hatásokkal.

FAROUN MILÁN ENDRE

Napi 1 mg és 2 mg adjuváns brexpiprazol terápia antidepresszívumra nem megfelelően reagáló japán páciensek számára

Adjunctive brexpiprazole 1 mg and 2 mg daily for Japanese patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase 2/3, randomized, double-blind (BLESS) study Drug Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder; Psychiatry and Clinical Neurosciences 78: 113–122, 2024; Masaki Kato, PhD, Masako Shiosakai, MS, Kazuo Kuwahara, MS, Katsuhiko Iba, PhD, Yuki Shimada, MS, Mizuki Saito, MS, Yuki Isogai, MS, Daisuke Sekine, BA, Kazuo Aoki, BSc, Nobuyuki Koga, MS and Teruhiko Higuchi, PhD

A major depressziós zavar (MDD) krónikus, visszatérő pszichiátriai betegség, ami az öngyilkossággal összefüggésben jelentős halálozási kockázattal jár. Bár Japánban a prevalenciája alacsonyabb, mint más hasonló, magas jövedelmű országokban, így is hatalmas társadalmi és gazdasági költségeket ró az országra. A Japánban elfogadott MDD kezelési irányelvek az SSRI, SNRI, és mirtazapin monoterápiát javasolják elsővonalbeli terápiának. Amennyiben dózisemelés és gyógyszerváltás után sem kielégítő mértékű a javulás, kiegészítő terápia jöhet szóba. Erre a célra az USA-ban a legmagasabb evidenciaszinttel az atípusos antipszichotikumok rendelkeznek, melyek közül Japánban egyedül az aripiprazol van engedélyezve. Számos vizsgálat utal azonban arra, hogy az aripiprazollal kezelt betegek nagy hányadában jelentkeznek olyan zavaró mellékhatások, mint akatízia, álmatlanság, szorongás, amelyek a depressziós betegek gyógyulását akadályozzák.

A brexpiprazolt először 2015-ben engedélyezték az USA-ban szkizofrénia kezelésére, ezt azóta több mint 60 ország követte. Ez a molekula 5-HT_{1A} és D₂ receptorokon parciális agonista, az 5HT_{2A} és noradrenalin $\alpha_{1B/2C}$ receptorokon antagonistá, ez magyarázza antipszichotikus és antidepresszív hatásait. Az aripiprazolhoz képest kisebb intrinzik aktivitással, vagyis kisebb parciális agonista aktivitással rendelkezik, emiatt mellékhatásai gyengébbek, így ez az adherenciát is növel(het)i.

Nemzetközi fázis 3. vizsgálatok a Montgomery-Åsberg Depresszió Skála (MADRS) összpontszámának egybehangzó csökkenését mutatták napi 2 vagy 3 mg brexpiprazol adjuváns terápia alkalmazásakor depresszióban, ami így az USA-ban engedélyezett cél- és maximális dózis lett.

Ezen placebokontrollált, multicentrikus, párhuzamos csoportos fázis 2/3 vizsgálat célja az volt,

hogy napi 1 és 2 mg kiegészítő brexpiprazol hatékonyságát és tolerálhatóságát vizsgálja antidepresszív monoterápiára rosszul reagáló japán betegek esetében. Mivel a brexpiprazol farmakokinetikája japán és nem japán populációban hasonló, ezért az USA-ban engedélyezett 2 mg brexpiprazol japán emberek körében is várhatóan hasonlóan tolerálhatóságot mutathat. Fontos megjegyezni, hogy a jelen vizsgálat volt az első, amely az 1 mg dózis hatékonyságát igazolta japán populációban, míg a nemzetközi vizsgálatokban ez a dózis nem bizonyult szignifikánsnak.

A vizsgálatba hétszáznegyven, 20 és 64 év közötti személyt vontak be, akik a DSM-5 kritériumai szerint legalább az első depressziós epizódjukat élik át, amiben 1-3 antidepresszív készítmény már hatástalannak bizonyult. A vizsgálat során leggyakrabban alkalmazott antidepresszívumok közé tartozott a sertralin, az escitalopram, a duloxetin, és a venlafaxin, ezek dózisa a klinikai irányelvek által javasolt tartományban mozgott. A vizsgálat 28 napos szűrésből, 8 hetes egyszeresen vak prospektív (A) fázisból, 6 hetes kétszeresen vak kezelési (B) fázisból, és 30 napos utánkövetésből állt. A prospektív fázisba azok kerülhettek be, akik a 17 tételes Hamilton Depresszió Skálán (HAM-D) a mérsékelt-súlyos depresszió tartományába estek, vagyis ≥ 18 pontot értek el. Ezek a betegek egy klinikus által kiválasztott antidepresszívumot, illetve mellé placebo kaptak. Közülük azok kerülhettek be a B fázisba, akiknek a HAM-D összpontszáma a 8. hét végén ≥ 14 volt (enyhe-súlyos depresszió), és elégtelen válasz mutatkozott az antidepresszívumkezelésre ($< 50\%$ -os csökkenés a HAM-D pontszámában az A fázis kezdetéhez képest), valamint a *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I) skálán 3 (minimálisan javult) és 7 (nagyon rosszabbodott) közötti értéket értek el az A fázis során. Ezt követően, akik megfeleltek a randomizált kezelési fázis kritériumainak, 1:1:1 arányban randomizálva kapták a kettős vak brexpiprazol kezelést (1 mg, 2 mg) vagy placebo naponta egy alkalommal 6 héten keresztül.

Az elsődleges végpont a MADRS összpontszám kiindulási értékhez (A fázis 8. hete) viszonyított átlagos változása volt a 6. hétre. A másodlagos végpontok, amelyeket a 6. héten értékelték, magukban foglalták a MADRS válasz- és remisszióarányt, a Sheehan Fogyatékosági Skála (SDS) pontszámokat, amelyek a mindennapi funkciók javulását mutatták, a MADRS önértékelt (MADRS-S) pontszámokat, amelyek a depresszió betegek saját tapasztalatain alapuló súlyosságát mérték, a CGI-I javulási arányt, valamint a kiindulási értékhez viszonyított átlagos változást a CGI-S, a HAM-D 17 tételes összpontszámok, az SDS

átlagpontszámok, és a MADRS-S összpontszámok tekintetében.

A hatékonyságra vonatkozóan a vizsgálatban legkisebb négyzetátlagokat (LSM) számoltak a MADRS skálán elért pontszámok szerint. Az eredmények azt mutatják, hogy mind az 1 mg brexpiprazolt szedő csoportban (LSM (SM = -8.5 (0.47))), mind a 2 mg brexpiprazolt szedő csoportban (LSM (SM = -8.2 (0.47))) szignifikánsan jobb javulást értek el a placebo csoporthoz képest (LSM (SM = -6.7 (0.47)) a hatodik hét végére. A másodlagos végpontok ezt az eredményt alátámasztották.

Súlyosságától függetlenül az 1 mg brexpiprazolt szedők 62%-ánál, a 2 mg brexpiprazolt szedők 74%-ánál, a placebo szedők 59%-ánál jelentek meg nemkívánatos hatások. A leggyakrabban jelentett mellékhatások 1 mg-nál a testsúlygyarapodás, akatízia, tremor, és nazofaringitisz voltak, a 2 mg-os csoportban ez kiegészült a hiperprolaktinémiával. A prolaktinszintek általában emelkedettebbek voltak a kiindulási értékhez képest, de javarészt normál tartományon belül maradtak. A kezelés megszakítására okot adó nemkívánatos hatások közül az akatízia volt a leggyakoribb. Az extrapiramidális tünetek előfordulása magasabb volt a brexpiprazol mellett (1 mg: 14.8%; 2 mg: 36.6%), mint a placebonál (7.4%), bár ezek a tünetek mind enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak, és tardív diszkinézia eseteit nem észlelték, ilyen vonatkozásban az AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*) és BARS (*Behaviorally Anchored Rating Scales*) skálák nem mutattak szignifikáns változást. Összesen nyolc súlyos, egyedileg jelentkező nem kívánatos eseményt jelentettek, ezek közül egyik sem volt a gyógyszer-

rel összefüggésbe hozható (pl. alkoholos hasnyálmirigy-gyulladás, cellulitisz, szubarachnoidális vérzés, appendicitisz). A nemkívánatos hatások vizsgálatánál nem mutatkozott szignifikáns összefüggés az antidepresszívum típusával vagy a CYP2D6 fenotípussal. A kezelés megkezdése után egy beteg mutatott öngyilkos viselkedést a 2 mg brexpiprazolt szedő csoportban.

Egy hasonló konstrukciójú japán vizsgálatban (ADMIRE), ahol aripiprazol adjuváns terápiát alkalmaztak, a MADRS pontszámokban mért javulás (+2.2-től +3.1-ig) nagyobb volt, mint jelen bemutatott vizsgálatban brexpiprazol esetén (+1.4-től +1.7-ig). Ellenben az aripiprazol magasabb akatízia arányt mutatott, és az álmatlanság és súlygyarapodás is gyakoribb volt. Az összehasonlítást nehezíti, hogy az ADMIRE vizsgálatához képest jelen vizsgálatban magasabb volt a rekurrens epizódok aránya, ami nehezebb gyógyulási rátával jár, illetve az ADMIRE vizsgálatban az alkalmazott dózisokat is rugalmasabb keretek közt változtatták.

Az eredmények alapján elmondható tehát, hogy a vizsgált populációban mind az 1 mg-os, mind a 2 mg-os adjuváns brexpiprazol kezelés szignifikáns javulást eredményezett, melyet a másodlagos végpontokban tapasztalt numerikus javulások is alátámasztanak. Bár a kezelés során fellépő nemkívánatos hatások gyakoriak voltak, súlyos esetek csak ritkán fordultak elő. Fontos továbbá megállapítani, hogy a 2 mg-os dózis mellett nagyobb akatízia előfordulási arány (24.4%) volt megfigyelhető, mint a nemzetközi vizsgálatokban, az 1 mg-os dózis akatízia előfordulási aránya viszont alacsonyabb volt (6.0%).

POLYÁK LIZA