

A Quetiapin hatása pszichotikus depresszióban

Sárosi Andrea, Molnár Annamária, Faludi Gábor
Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Pszichiátriai Klinikai Csoport

ÖSSZEFOGLALÁS:

Az irodalmi adatok szerint a depressziós betegek 16-54%-ában észlelhető pszichotikus depresszió. A kórállapot leghatékonyabb kezelési formája az egybehangzó adatok szerint az antidepresszívum-antipszichotikum kombinált kezelés. Tanulmányunk célja az volt, hogy retrospektív módon megvizsgáljuk a quetiapin – ún. atípusos antipszichotikum - és különböző antidepresszívum kombináció hatásosságát a pszichotikus depressziós betegek kezelésében. A DSM-IV szerint pszichotikus depresszió diagnózissal kiírt, quetiapin-antidepresszívummal kezelt (10 nő 1 férfi, átlagéletkor 49,7 év) betegek adatait dolgoztuk fel. Az eredményeket összehasonlítottuk más atípusos antipszichotikum-antidepresszívum kombinációval kezelt (8 nő, 3 férfi, átlagéletkor 49,2 év), életkor és nem tekintetében megfelelő csoport kezelési adataival. A quetiapin csoportban 9 beteg (82%) sokat javult a kórházból való hazabocsátásig, míg a kontroll csoportban 7 páciens (64%) állapota javult sokat, a különbség nem volt szignifikáns („ t „, $p=0,3622$ ns). A quetiapin mindvégig jól tolerálható volt. A quetiapin-antidepresszívum kombinációt mindvégig jól tolerálták a betegek. A quetiapint hatékonynak és biztonságosnak találtuk a kezelés során és további vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy a szer farmakológiai profiljának köszönhetően önmagában is vagy csak antidepresszívummal kombinálva fejt ki terápiás hatását pszichotikus depresszióban.

Kulcsszavak: quetiapin, atípusos antipszichotikum-antidepresszívum kombináció, pszichotikus depresszió

Treatment response to Quetiapine in psychotic depression

In the literature, psychotic depression occurs in an estimated 16% to 54% of all depressed patients. The purpose of this retrospective study was to assess the safety and efficacy of quetiapine in the treatment of psychotic depression. We analysed the data of hospitalized patients with the diagnosis of psychotic depression according to DSM-IV who had been treated with a combination of quetiapine and an antidepressant. An age- and sex-matched control group was set up of hospitalized patients with psychotic depression treated with a combination of an atypical antipsychotic other than quetiapine and an antidepressant.

Eleven patients with psychotic depression treated with quetiapine (10 women and 1 man; mean age: 49,7 yrs) were compared to eleven patients with psychotic depression treated with another antipsychotic (8 women and 3 men; mean age: 49,2 yrs). Nine of eleven patients (82%) who had taken quetiapine showed significant improvement (were very much improved) upon discharge compared to seven of eleven patients (64%) who had received another antipsychotic. All along, quetiapine was well tolerated. We found quetiapine effective and safe in the treatment of psychotic depression. Further investigations are needed to clarify whether quetiapine works in psychotic depression as a monotherapy as well due to its pharmacological profile or just in combination with antidepressants.

Keywords: quetiapine, combination of atypical antipsychotic- antidepressant , psychotic depression

A pszichotikus depresszió sokkal gyakrabban fordul elő mint ahogy felismerésre kerül, mivel a szakirodalmi becslések szerint depresszióban előfordulási gyakorisága 16-54%-ra tehető.⁸ Az elmúlt években egyre több adat valószínűsíti, hogy a pszichotikus tünetekkel járó depresszió jól elkülönített alcsoportja a major depressziónak, terápiája mégis viszonylag kevés figyelmet kap az irodalomban. A páciensek nemigen reagálnak a placebóra, önmagában a triciklusos antidepresszánsokra és az antipszichotikumokra. A fellelhető adatok szerint a kórállapot leghatékonyabb kezelési formája ugyanakkor az antidepresszívum antipszichotikummal való kombinációja valamint erre sem reagáló esetekben az elektrokonvulzív (ECT) kezelés.^{1, 2, 3} A triciklusos, a mono-amino-oxidáz bénítók és a szelektív szerotonin visszavétel gátló antidepresszívum típusos és atípusos antipszichotikummal való kombinációja egyaránt javasolt kezelési forma, de csak kevés jól kontrollált klinikai vizsgálat történt a pszichotikus depresszióra gyakorolt hatásokról.^{12, 13, 14} Ismert, hogy a konvencionális neuroleptikumok alkalmazásakor gyakran észlelhetők extrapyramidalis mellékhatások, és az, hogy ezek a hangulatzavarban szenvedő betegekben gyakrabban jelennek meg, mint a schizofreniás betegekben.⁴ Több közlemény számolt be arról, hogy az atípusos antipszichotikumok (pl: quetiapin, clozapin, risperidon, olanzapin), feltehetően egyedi farmakológiai tulajdonságaiknak (dopamin-2 'D₂' és szerotonin-2 '5-HT₂' antagonistá hatás) köszönhetően, a pszichotikus és/vagy a depressziós tünetek kezelésében hatékonyak lehetnek.^{5, 6} Néhány szerző az unipoláris és bipoláris depresszióknak atípusos antipszichotikummal történő sikeres kezelésről számolt be.^{5, 7, 8}

A quetiapin egy új antipszichotikum, mely a többi atípusos szerhez hasonló antipszichotikus hatással rendelkezik, de mellékhatásai közül hiányzik pl. a prolaktinszintet emelő vagy súlygyarapodást okozó tulajdonság.^{9, 10, 11}

Elsősorban a schizofrénia kezelésére szolgáló, dopamin és szerotonin antagonistá hatású szer, mely a negatív és depresszív tünetek kezelésére egyaránt alkalmas. Ideálisnak mondott fő és mellékhatásprofilja alapján gondoltuk úgy, hogy a pszichotikus depresszió kezelésében is hatékony lehet. Vizsgálatunk célja az volt, hogy retrospektív módon értékeljük a 11 quetiapin-antidepresszívum és 11 más atípusos antipszichotikum-antidepresszívum kombinációs kezelésben részesülő pszichotikus depressziós betegnél észlelhető klinikai hatást és a kezelés biztonságosságát.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb Pszichiátriai Osztályán 2000 januárjától októberéig kezelt 22, a DSM-IV kritériumai szerint pszichotikus depressziósnak diagnosztizált beteg dokumentációját értékeltük. A vizsgálatba csak az unipoláris lefolyási formát mutató betegeket vontuk be. Átlagéletkoruk a quetiapin csoportban 49,7 év (10 nő 1 férfi), a kontrollcsoportban 49,2 év (8 nő és 3 férfi) volt. Az epizód során antipszichotikummal már „elkezelt” betegeket, valamint a súlyos kísérobetegségben szenvedőket (instabil kardiális állapot, hypertonia, pajzsmirigybetegség, súlyosabb diabetes mellitus, stb.) kizártuk a vizsgálatból. Nem vizsgáltuk továbbá azokat a betegeket sem, akik az antidepresszívum-antipszichotikum kombináció mellett egyéb más szert is kaptak. Az adatok értékelésénél figyelembe vettük, hogy a két csoport betegségstörténete is egymásnak megfelelő legyen. A kontrollcsoport betegei, kis dózisú risperidont, olanzapint, vagy clozapint kaptak. A quetiapin napi dózisa 25 és 200 mg között változott (dózisok átlaga: 81,8 mg). Ebben a csoportban 3 beteg kapott mirtazapint, 1 maprotilint és 7 SSRI-t kapott, a kontroll csoportban 1 beteg risperdal-mirtazapin, 1 beteg risperdal-maprotilin, 2 beteg clozapin-

SSRI, 1 beteg olanzapin-maprotilin 6 beteg olanzapin-SSRI kombinációt kapott. (1. Táblázat)

1. táblázat

PSZICHOTIKUS DEPRESSZIÓBAN ALKALMAZOTT KEZELÉSEK

KONTROL CSOPORT (N= 11)

QUETIAPIN CSOPORT (N= 11)

1.	Risperidon(2mg) – Mirtazapin(60mg)	Quetiapin(50mg)-Mirtazapin(60mg)
2.	Risperidon(1mg)– Maprotilin(150mg)	Quetiapin(25mg)-Fluvoxamin(200mg)
3.	Clozapin(50mg)-Paroxetin(20mg)	Quetiapin(100mg)-Mirtazapin(60mg)
4.	Olanzapin(5mg)-Maprotilin(150mg)	Quetiapin(100mg)-Fluoxetin(20mg)
5.	Olanzapin(10mg)-Fluoxetin(20mg)	Quetiapin(25mg)-Mirtazapin(60mg)
6.	Clozapin(75mg)-Citalopram(40mg)	Quetiapin(25mg)-Maprotilin(150mg)
7.	Olanzapin(5mg)-Fluoxetin(20mg)	Quetiapin(100mg)-Sertralin(100mg)
8.	Olanzapin(10mg)-Fluoxetin(40mg)	Quetiapin(200mg)-Sertralin(50mg)
9.	Olanzapin(2,5mg)-Fluoxetin(20mg)	Quetiapin(50mg)-Sertralin(50mg)
10.	Olanzapin(7,5mg)-Paroxetin(20mg)	Quetiapin(75mg)-Paroxetin(40mg)
11.	Olanzapin(5mg)-Fluoxetin(20mg)	Quetiapin(150mg)-Sertralin(50mg)

A kezelés hatékonyságát a kezelés 14. napján és a kórházból való távozáskor vizsgáltuk. A méréshez a 7 fokú klinikai összbemérés javulását méro pontozóskálát (Clinical Global Impression Improvement Scale – CGI-I) használtuk: (1= nagyon sokat javult, 2= sokat javult, 3= keveset javult, 4= nem változott, 5= kicsit romlott, 6= sokat romlott, 7= nagyon sokat romlott). A két csoportban a kezelés során észlelt állapotváltozás értékeit összehasonlítottuk és az adatok statisztikai értékelését Student „t” próbával (kétmintás,

non-parametrikus) végeztük. Hetente regisztráltuk az extrapiramidális, antikolinerg és egyéb mellékhatásokat a Side-Effect Checklist segítségével.

EREDMÉNYEK

Nem volt szignifikáns különbség a két csoport pszichiátriai anamnézise, életkora és nemi megoszlása között. A quetiapin csoport és a kontrollcsoport terápiára adott válaszát az 1. 2. 3. 4. ábra, és a 2. táblázat foglalja össze. A kezelés 14. napján a quetiapin csoportból 6 (55 %), a kontrollcsoportból 4 (36 %) beteg reagált igen jól a kezelésre („t” próba, $p=0,505$, ns). A quetiapin szedők közül 2 páciens, az egyéb atípusos antipszichotikummal kezelték közül 4 páciens állapota „keveset javult” fokozatnak felelt meg. A quetiapinnal kezelték közül 3 beteg állapota keveset javult, és kettoé nem változott, a kontroll csoportból viszont 5 beteg javult keveset és ketto szintén nem változott. Távozáskor, a quetiapin csoportból 9 (82 %), a kontrollcsoportból 7 (64 %) beteg állapota „nagyon sokat javult” (1= nagyon sokat javult) a felvételhez viszonyítva („t” próba, $p=0,3622$ ns.). Szignifikáns különbség nem volt a javulás mértékében sem a 14. napon, sem távozáskor a két csoport között és ugyancsak nem volt szignifikáns különbség az osztályon eltöltött idő tekintetében sem (átlagos ápolási nap, quetiapin csoport: 23,2 vs 21,8 nap).

Mind a 22 vizsgált beteg egyidejűleg antidepresszív kezelést is kapott az antipszichotikum mellett. A két csoportban nem volt különbség a szedett antidepresszívumok típusában, és az átlag napi dózisok is hasonlóak voltak. Mivel a klinikai állapotot globálisan és visszamenőleg értékeltük a CGI-I segítségével, nem volt mód külön mérni a depresszív és a pszichotikus tünetek változását. A vizsgált betegek dokumentációiban nem várt mellékhatásra 11 esetben találtunk utalást, súlyos, nem várt esemény azonban nem fordult elő, az egyik csoportban sem. A quetiapin csoportban 2 beteg jelzett erős álmoságot. A

kontroll csoportban 3 esetben jelentos súlygyarapodást, valamint 1 betegnél emelkedett prolaktinszintet észleltünk. Székrekedése a quetiapin csoportban 1 a kontrolcsoportban 2 páciensnek volt, orthostatikus hypotonia 1-1 esetben fordult elo. Látászavart egyik csoportban sem tapasztaltunk. A mellékhatásokat a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat

MELLÉKHATÁSOK ELOFORDULÁSA

MELLÉKHATÁSOK	QUETIAPIN	KONTROLL
Álmosság	2	0
Súlygyarapodás	0	3
Prolaktinszint emelkedés	0	1
Székrekedés	1	2
Orthostatikus hypotonia	1	1
Látászavar	0	0

MEGBESZÉLÉS

Tanulmányunk retrospektiv jellegéből következően a kórrajzi adatokból nyert információkat dolgoztuk fel visszamenőleg. Nem volt módunk finomabb állapotváltozásokat regisztrálni, így speciális, pl. a depressziót és a pszichózist méro és követő pontozóskálákat nem tartalmaztak a kórrajzok. A dekurusok alapján ugyanakkor nagy biztonsággal nyomon követhettük a terápia során keletkezett változásokat, melyeket számszerűsítve adaptáltuk „ Klinikai Összbenyomás Skála Javulási Indexe „ nevével becsloskálára.

Adataink alapján megállapítható, hogy az unipoláris típusú pszichotikus depresszió miatt hospitalizációra kerülő betegek leggyakrabban atipusos antipszichotikum és valamilyen antidepresszívum kombinációban részesültek. Az áttekintett páciensek adatai alapján kimondható, hogy ugyanolyan jól reagálnak quetiapin és antidepresszívum kombinációra, mint egy másik atipusos antipszichotikum és antidepresszívum együttadásra. Az esetek többségében már a 14. napon észlelt állapotjavulás és a kedvező mellékhatás profil az atipusos antipszichotikummal kombinált antidepresszív kezelés jogosságát igazolja a pszichotikus depressziók terápiájában. A kisdózisú antipszichotikumokkal történt kombinációs terápia extrapiramidális rendszert izgató klinikai formáit sem tapasztaltuk. A gyors javulás és a kevesebb mellékhatás a terápiával való jobb együttműködést eredményezett, és ez a kókép közép-hosszútávú kezelésében lehet hasznos. A quetiapin csoportban valamivel kevesebb és enyhébb mellékhatásról számoltak be a páciensek. Prolaktinszint emelkedést nem észleltünk, súlygyarapodás sem fordult elő ebben a csoportban, mely a quetiapinnal kombinált antidepresszív kezelés mellett szól.

Számos tanulmány mutatta ki, hogy a pszichotikus depressziós betegek - szemben a nem-pszichotikus depressziósokkal - dopaminerg rendszere túlaktivált, a pszichotikus depressziós betegek plazma és liquor dopamin és homovanilinsav szintje magasabb. Megfigyelték azt is, hogy a liquor homovanilin/5-hidroxiindolecetsav arány emelkedettebb a pszichotikus depressziósokban, amely szoros korrelációt mutat a hallucinációk jelenlétével. Különbség van a szerotonerg rendszer működésében is de jelenleg nem tisztázott, hogy a szerotonin diszfunkció a dopaminerg transzmisszió zavarától függetlenül vagy azzal összefüggésben van jelen.^{15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22} A pszichotikus depresszió kezelésében a quetiapin hatékonysága az 5-HT₂ és dopamin antagonistá tulajdonságának lehet következménye. A quetiapinra adott jó terápiás válasz felveti annak szükségességét, hogy a továbbiakban duplavak, kontrollált vizsgálatokat

végezzünk, vajon monoterápiában is hatékony-e a pszichotikus depresszió kezelésében. Újabb vizsgálatok szükségesek a quetiapin és az egyes antidepresszívumok interakcióival kapcsolatos kérdések tisztázására is.

IRODALOM:

- 1. Rothschild A. J.:** Management of psychotic, treatment-resistant depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1996. 19: 237-52.
- 2. Iwanami A, Oyamada S, Shirayama Y, Kamijama K:** Algorithms for pharmacotherapy psychotic depression. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1999. Oct. 53. Supl: S45-8.
- 3. BH Mulsant, RF Haskett, J Prudic, ME Thase, KM Malone, JJ Mann, HM Pettinati and HA Sackeim:** Low use of neuroleptic drugs in the treatment of psychotic major depression. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154: 559-561.
- 4. Cole JO, Gardos G, Boling LA, és mtsai.:** Early dyskinesia-vulnerability. *Psychopharmacology* 1992;107:503-510.
- 5. Schatzberg AF, Rothschild AJ:** Psychotic depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *Am. J. Psychiatry* 1992; 149: 733-745.
- 6. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P:** A positron emission tomography of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57: 553-9.
- 7. Banov M, Zarate CA, Tohen M, és mtsai.:** Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up. *J. Clin. Psychiatry* 1994; 55: 295-300.

- 8. Rothschild AJ, Bates KS, Boehringer KL, Syed A:** Olanzapine response in psychotic depression. *J. Clin. Psychiatry.* 1999; 60: 116-118.
- 9. Zarate CA, Rothschild A, Fletcher KE, Madrid A, Zapatel J:** Clinical predictors of acute response with quetiapine in psychotic mood disorders. *J. Clin. Psychiatry .* 2000; 61: 185-190.
- 10. Amir Kalali:** Quetiapine tablettis preferred antipszchotic treatment, Glasgow, Scotland – July, 14, 1998.
- 11. Green B:** Focus on quetiapine. *Curr. Med. Res. Opin.* 1999; 15: 145-51.
- 12. Gatti F, Bellini L, Gasperini M, Perez J, Zanardi R, and Smeraldi E:** Fluvoxamine Alone in the Treatment of Delusional Depression. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 414-416.
- 13. Rothschild A.J, Samson J.A, Bessette M.P, and Carter-Campbell J.T:** Efficacy of the Combination of Fluoxetine and Perphazine in the Treatment of Psychotic Depression. *J. Clin. Psychiatry* 1993; 54: 338-342.
- 14. Cryell W:** The Treatment of Psychotic Depression. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59: suppl. 1: 22-27.
- 15. Schatzberg AF, Rothschild.AJ, Langlais PJ, és mtsai:** A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. *J Psychiatr Res* 1985;19:57-64
- 16. Devanand DP, Bowers MB, Hoffman FJ, és mtsai:** Elevated plasma homovanillic acid in depressed females with melancholia and psychosis. *Psychiatry Res* 1985;15:1-4
- 17. Rothschild AJ, Schatzberg AF, Langlais PJ, és mtsai:** Psychotic and nonpsychotic depressions, I: comparison of plasma catecholamines and cortisol measures. *Psychiatry Res* 1987;20:143-153
- 18. Mazure CM, Bowers MB. Hoffman F, és mtsai:** Plasma catecholamine metaboIites in subtypes of major depression. *Biol Psychiatry* 1987;22: 1469-1472

19. **Sweeney D, Nelson C, Bowers M. és mtsai:** Delusional versus nondelusional depression: neurochemical differences. *Lancet* 1978;2:100-101
20. **Aberg-Wistedt A., Wistedt B, Bertilsson L:** Higher CSF levels of HVA and 5-HIAA in delusional compared to nondelusional depression (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:925-926
21. **Agren H, Terenius L.** Hallucinations in patients with major depression: interactions between CSF monoaminergic and endophinergic indices. *J Affective Disord* 1985;9:25-34
22. **Healy D, O'Halloran A. Carney PA, és mtsai:** Platelet 5-HT uptake in delusional and nondelusional depressions. *J Affective*