**Cím: Diagnózis kozmetikázás vagy off-label gyógyszerezés? Mit válasszak?**

Szerző: dr.Hamvas Szilárd

Jelenleg a SE PPK Sürgősségi Ambulancia vezetőjeként dolgozom. A törvényi előírásokkal harmóniában a „Nyitott ajtó” elvét követjük, melynek köszönhetően az ország minden részéről érkeznek hozzánk betegek. A mindennapi klinikai gyakorlatban gyakran találkozunk olyan gyógyszerelésekkel, melyekkel nehéz egyet érteni. Néhány esetben az is felmerül, vajon az adott terápia megfelel-e a „nil nocere” elvének?

Előadásomban gyakorlati szempontból szeretném a problémát megközelíteni, ezért konkrét eseteket fogok vizsgálni. Nem célom senkit -még névtelenül se- pellengérre állítani, nem akarom, ahogy az angol mondaná, „Teaching grandma to suck eggs” (megtanítani a nagymamát tojást szívni)

Célom inkább az, hogy a guideline-ok világát a klinikai valósággal vessem egybe és a probléma kapcsán a közös gondolkodást serkentsem. Szakmai alapelvem, hogy csak az nem hibázik, aki nem dolgozik. Tanulni viszont csak a hibáinkból lehet.

Az esetek egy részében a páciens olyan diagnózisokat kap, melyek az adott gyógyszerelés indikáltságát igazolják. A probléma ezzel csak az, hogy ezek a diagnózisok a gyógyszereléshez vannak igazítva és nem a páciens pszichés zavarához.  Ebbe a csoportba sorolhatók azok az esetek, amikor terápiás tehetetlenségünk beismerése helyett nyúlunk a gyógyszerekhez, többnyire anti-pszichotikumokhoz.

Az esetek más részében a terápia ugyan követi a jelen szakmai irányelvet, de az irányelvet vagy mereven, az élettől elidegenült módon követjük, vagy a pácienst egy korábban jól működő terápián rajta felejtjük észre sem véve, hogy az aktuális terápia már régen nem a páciens érdekeit szolgálja.

Gyakorlati megközelítést ígértem, nézzünk néhány példát.

55 éves nőbeteg, óvodapedagógus. BDZ függő. Beszéde kicsit elkent. Agresszív, követelőző, határokat nehezen tartja. Az első vizsgálat során a korábbi orvosának felmagasztalástól annak teljes leértékeléséig, az én idealizációmtól a teljes degradálásomig végig járjuk a skálát. A páciens a Rekurrens depresszió és a Pánik zavar diagnózisa mellett Bipoláris Affektív Zavar diagnózist is kapott 2014-ben.

Pharmakológiai anamnézisében a következő szerek szerepelnek: Prozac, Zoloft, Paroxat, Cipralex, Fevarin, Seropram, Rexetin, Coaxil, Spitomin, Anafranil, Tolvon, Mizapin, Olwexya, Cymbalta, Edronax, Remeron, Cirkadin, Lamotrigine, Tegretol, Depral, Quetiapine, Xanax, Rivotril.

Elmondja, hogy apja alkoholista volt, édesanyját sokszor a szeme előtt verte. Az édesanyja nem tudott a pácineshez kötődni, soha nem volt jó kapcsolata vele. Kétszer vált, jelenleg a negyedik kapcsolatában él.

A Bipoláris Affektív zavar diagnózisa kapcsán dühösen jegyzi meg, hogy soha nem volt semmilyen olyan tünete, ami mániás vagy hipomán állapotra utalhatott volna.

Az biztos, hogy orvosa türelmes ember, nehezen adja fel. De vajon a diagnózis helytálló-e?

Nézzünk egy férfit! 50 éves. Korábban két súlyos depressziós epizódja volt, az epizódok között 8-9 év remisszió. Jelen epizódja tavaly télen indult, korán fekszik, hajnalban ébred, étvágya nincs, érdeklődését teljesen elvesztette, semmiben nem talál örömet, egész nap csak fekszik a szobájában. Kezelőorvosa Bipoláris Affektív Zavart véleményezett, és biztos, ami biztos, az antidepresszív gyógyszere mellett kapott sodium valproatot, clozapinet és parenterálisan zuclopenthixolt is.

Felesége elmondja, hogy soha semmilyen olyan megnyilvánulása nem volt, ami mániás vagy hipomán állapotra utalhatott volna.

Kérdésem, mi célt szolgál a Bipoláris Affektív zavar diagnózisa? Még kevésbé érthető az első generációs parenterális antipszichotikum adása.

Következő páciens egy PTSD (poszttraumás stressz zavar) kapcsán 3 évvel korábban hospitalizált, 34 éves, 4 gyerekes anya. Osztályos kezelése során antipszichotikumot kapott, és hogy ez felírható legyen, a diagnózisok között szerepel az F23.90-es kód is. Érkezésekor 15mg Aripiprazolt szed. Panasza, hogy állandóan remeg, látja ugyan, hogy mi lenne a dolga, de nem képes magát rávenni semmire, semminek nem tud örülni, beszélgetni sincs kedve, olyan, mintha nem lennének érzései -mondja. A PTSD tünetei már teljesen megszűntek.

Tipikus példája egy hatékony szer szükségesnél hosszabb ideig való alkalmazásának.

54 éves nőpáciens. Kissé nehézkesen forog a nyelve, szája ki van száradva, a szavakat keresi, enyhén tétova. Problémája 1993-ben indult, fejfájással. Először SSRI-t kapott majd ennek hatástalansága miatt Tiapridalt. A Tiapridal hatásra a fejfájása ugyan elviselhetővé vált, ugyanakkor gimnáziumi tanári állását elvesztette. Utólag nehéz megmondani, mennyi szerepe volt ebben az antipszichotikum hatásának. A Tiapridalt később 900mg quetiapinera váltották. A páciens a következő diagnózisokat kapta: F20.0, F33.20, F41.20, F60.30. A quetiapine-t Risperidone követte. Hozzánk kerülése előtt néhány hónappal a 2x30mg Aripiprazolt kapott, az SSRI mellett SNRI is be lett állítva. Pszichotikus tünete elmondása szerint soha nem volt.

Kérdésem, vajon az antipszichotikum ebben az esetben javítja-e az ő életminőségét?

Végül, de nem utolsó sorban lássuk egy 55 éves nő történetét. Anamnézisében 2011-ben vérköpés miatti bronchoszkópos vizsgálat szerepel, mely negatív eredménnyel zárult. Szintén 2011-ben bizonytalan járás, elkent beszéd, bal oldali centralis faciális parézis miatt Koponya CT és osztályos megfigyelés szerepel, mely negatív eredménnyel zárult. 2012-ben mellkasi fájdalom miatt mellkas CT, mely tüdőembóliát nem igazolt.

A páciens 25 éve áll pszichiátriai kezelés alatt, kezdetben Kevert depressziós és szorongásos zavar diagnózissal. 2011-ben Klinikánkon vizsgáltuk és Szomatizációs zavart és Közepes depressziós epizódot véleményeztünk. Egy éve új orvosa lett, ezzel együtt új diagnózisa és új gyógyszerelése is. Aktuálisan Szkizoaffektív zavar diagnózis alapján három hetente Fluanxol injekciót kap, esténként 15mg Olanzapint, 30mg Duloxetint, Kemadrint és Akinetont.

Vajon mi célt szolgál ez esetben a diagnózis közelmúltban történt megváltoztatása? Az orvos tényleg hitte, hogy a beteg Szkizoaffektív zavarban szenved vagy csak unta már a páciens panaszkodását és az antipszichotikum beállításához volt szüksége a diagnózisváltásra?

Nem maguk az esetek a fontosak, hanem inkább a problémák, melyeket reprezentálnak.

Az Érzelmileg Labilis Személyiség Zavar (BPD) esetén gyakran találkozhatunk Bipoláris Affektív Zavar (BAZ) diagnózissal. Sokat segít ilyenkor a diagnózis felállításában, ha nem akarunk rögtön az első benyomásunk illetve a beteg által előadott panaszok alapján diagnózist felállítani.

Sok páciens a depresszió tüneteivel fordul orvoshoz. Ha rákérezünk a hangulat hullámzás előfordulására a páciens válasza a Bipoláris Affektív Zavar irányába terelheti a gondolkodásunkat. Segíthet ilyenkor a hosszmetszeti kép megfigyelése, milyen a páciens személyisége remisszió idején? Van-e remisszió? Vagy a páciens a folyamatosan a hangulati hullámzás és a krízis állapotában vergődik? Ez utóbbi esetben valószínűbb a BPD.

Segíthet a differenciál diagnózisban, ha figyelünk a BPD-ban látható tipikus pszichodinamikai jellemzőkre, a hasításra, projekcióra, disszociációra. A fenti esetben a terapeuta gyorsan változó idealizációja-degradációja a hasítás énvédő mechanizmusának jó példája.

Fontos a gyerekkori traumatizáció, a kötődési zavarokra utaló élettörténeti elemek keresése, mely szintén inkább a BPD irányába mutat. A BPD esetén szintén jellemző az egyenetlen életvezetés. Mindezen jellemzők persze nem adnak egyértelmű útbaigazítást.

Minden esetre fontosnak tartom, hogy amennyiben felismerjük a BPD, ne adjunk a betegnek BAZ diagnózist, mert ezzel a terápiát rossz irányba tereljük.

Arról már nem is beszélek, hogy vajon a statisztikai adatok hogyan torzulnak ezen diagnózisok eredményeként.

Csak felvillantás jelleggel szeretném megmutatni a két betegség közti terápiás megközelítés markáns különbözőségét:

BAZ Elsőként választandó szerek:

Monoterápia: Lithium, Lamotrigin, Quetiapine,

Kombinációban: Lithium + SSRI, VPA +SSRI, Olanzapine+ SSRI, Lithium + VPA, Lithium + buproprion, VPA+ buproprion

*Emberi Erőforrások Minisztériuma- Egészségügyért Felelős Államtitkárság. Egészségügyi Szakmai kollégium- Egészségügyi Szakmai irányelv- A Bipoláris Affektív betegségek diagnosztikájáról és terápiájáról (érvényesség időtartama: 2019.10.31.)*

Borderline Personality Disorder (BPD)

The role of drug treatment

Do not use drog treatment specifically for BPD or for the individula symptoms

Do not use antipsychotic treatment for the medium- and long-term treamtnet for BPD

Consider drug treatmenet in the overall treatment of comorbid condition

Consider cautiously short term use of sedative medication.. in crisis

Review the treament of those who do not have diagnosed comorbid mental or physical illness and who are currently being prescribed drugs. Aim to reduce and stop unnecessary drug treatment.

*NHS National Institute for Health and Clinical Excellence Borderline Personality Disorder Treatment and management (Issue: January 2009)*

Placebo controlled RCTs generally show more modest benefit for active drug over placebo.

(More modest than open studies)

..there is no robust evidence to support the use of antidepressants in treating depressed mood or impulsivity in people with BPD.

There is some evidence that mood stabiliser reduce impulsivity, anger and affect dysregulation in people with BPD.

*The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry12th Edition, 2016*

Tisztában vagyok vele, hogy terápia rezisztens depresszió kezelésének irányelvében a második generációs antipszichotikumok közül több is szerepel az elsőként választható augmentációs szerek között.

Treatment of refractory depression, with generaly good evidence from literature.

First choice:

Add lithium/ ECT / add tri-iodthyronine / combine Olanzapine with Fluoxetine / add Quetiapine/ add Risperidone / add Aripiprazole / SSRI + buproprion / SSRI+ mianserin /

SSRI+ mirtazapine / venlafaxine+ mianserin / venlafaxin+ mirtazapine.

*The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry12th Edition, 2016*

Látható, hogy első generációs szer adását semmilyen irányelv nem javasolja.

Hova tovább a második generációs szerek adásával is érdemes megfontoltan bánni, hisz atípusos antipszichotikumok esetén is jelentős Dopamin antagonista hatással számolhatunk.

*Corell CU J Clin Psychiatry 2008.69 (suppl 4)26-35*

A mesolimbicus dopamine pálya, mely a ventrális tegmentális areat (VTA) köti össze a nuclues accumbenssel szorosan kapcsolódik a motivációhoz és jutalmazáshoz.

Panksepp es Biven The Archeology of Mind című műben a következőket állítja a Ventralis Tegmentalis Area-ból kiinduló Keresési rendszerről: „… the seeking-expectancy system is a general purpose system for obtaining all kind of resources that exist in the world from nuts to knowledge…. It energizes the dynamic eagerness for positive experiences from tasty food to sexual possibilities to political power…The seeking system is fuelled heavily, perhaps mainly by the neurotransmitter dopamine…”

*Panksepp J, Biven L, The Archeology of Mind, Neuroevolutionary Origins of human Emotions 2012 W.W.Norton & Company*

Ha a páciens jutalmazási rendszerét megbénítjuk, blokkoljuk a Keresési rendszert, mely az örömforrások elérésének motorja, akkor hogyan várjuk a depresszió gyógyulását?

Bár a második generációs antipszichotikumok extra-piramidalis mellékhatása (EPSE) jelentősen kevesebb, erőteljes metabolikus hatásukról nem szabad megfeledkezni, melyek a szkizofréniában látott jelentős várható élettartam rövidülésben valószínűleg fontos szerepet játszanak.

*Bitter, I, et al (2017) Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study, European Psychitary 45 (2017) 97-103*

Azt gondolom, jogosan merül fel a kérdés, ha adunk is antipszichotikumot depresszió esetén, meddig szabad alkalmazni?

Végül a szomatizációs zavarok kérdésköre az, ahol talán a legnehezebb tisztán látni, hiszen a szomatikus panaszok nagyon széles spektrumon helyezkednek el, a szomatizációs zavartól a larvált depresszión, a pszichoszomatikus problémákon át egészen a coenaesthaesiával járó percepciós zavarban manifesztálódó pszichotikus állapotig. Előfordulhat, hogy a páciens annyira beszűkül egy testi tünetre, hogy a valósággal való kapcsolat szerte foszlik, az antipszichotikum adása elkerülhetetlennek látszik.

Kérdés, hogy mindig alapos mérlegelés előzi-e meg egy antipszichotikum adását? Kimerítettük-e az egyéb alternatív lehetőségeket?

Amikor kezdő orvos voltam az első főnököm mindig azt mondta, gondolj arra, hogy a páciens az apád-anyád-párod-gyermeked. Neki is beállítanád a kérdéses gyógyszert?

Fontos, hogy ne az legyen a cél, hogy a páciens végre abbahagyja az egészségügyi személyzet zaklatását…

A pszichiátriai diagnózisok sok tekintetben szakmai közmegegyezésen alapulnak, de ez még nem jogosíthat arra, hogy ennek kereteit szabadon tágítsuk.

A diagnózisok azért vannak, hogy útmutatást adjanak, ugyanezt a célt szolgálják a terápiás irányelvek is.

Persze lehet az irányelvekkel nem egyet érteni.

Időnként lehetséges, hogy a beteg érdeke a diagnózis kozmetikázását követeli meg. Ilyen esetekben fokozottan szigorúnak kell lenni önmagunkhoz, és fel kell tenni magunknak a kérdést, valóban a beteg érdekeit szolgálja-e ez a lépés?

Ne feledkezzünk meg az inkorrekt diagnózisok stigmatizáló hatásáról és arról se, hogy a diagnózis ilyen fajta szabad kezelése a pácienst utánunk kezelő orvosát milyen helyzetbe hozza.

Végül, de nem utolsó sorban gondoljuk a kozmetikázás statisztikát torzító hatására.

Köszönöm, hogy velem tartottatok!

Felhasznált irodalom: