

A pszichiátriai betegségekre jelentős korai halálzási arányszámok jellemzők: szomatikus komorbiditás és mortalitás autizmuspektrum-zavarban és szkizofréniában

Bitter István dr.* ■ Czobor Pál dr.* ■ Kakuszi Brigitta dr. ■ Réthelyi János dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

Az Orvosi Hetilap alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

A pszichiátriai betegségekkel összefüggő jelentős halálzási kockázatért nagy részben a szomatikus betegségekkel való komorbiditás esetén bekövetkező korai halálzási kockázat, továbbá részben az öngyilkosság és a balesetek a felelősek. Irodalmi összefoglalónkban bemutatjuk, hogy az autizmuspektrum-zavarral és a szkizofréniával diagnosztizált személyek halálzási kockázata több mint 2-szeres a kontrollcsoportokhoz képest. A szkizofréniát illetően hazai adatok is rendelkezésre állnak, amelyek az emelkedett halálzási kockázatot tekintetében megegyeznek a nemzetközi adatokkal. Magyarországon kb. 2,4-szeres a szkizofréniával élő személyek halálzási rizikója a korban, nemből és irányítószám szerint illesztett kontrollcsoportokhoz képest. Különösen emelkedett a halálzási kockázata szkizofréniában a fiatalok között (7–10-szeres), és kiemeljük, hogy bár a férfiak halálzási rizikója nagyobb, mint a nőké, a szkizofréniával diagnosztizált nők halálzási kockázata a női kontrollcsoportokhoz képest (relatív kockázat) nagyobb, mint a férfiaké. Figyelembe véve a pszichiátriai betegségek magas prevalenciáját, a szomatikus betegségek esetében regisztrált hazai halálzási mutatók javításának fontos feltétele a szomatikus betegségek ellátása során a komorbid pszichiátriai betegségek korai diagnózisa és kezelése. Az itt ismertetett adatok segíthetik a halálzási csökkenéséhez szükséges reformokat az orvosképzésben és a szakképzésben, valamint az egészségügyi ellátás szervezésében.

Orv Hetil. 2023; 164(33): 1287–1293.

Kulcsszavak: autizmuspektrum-zavar, komorbiditás, mortalitás, szkizofréni

Psychiatric disorders are associated with high mortality rates: somatic comorbidity and mortality in autism spectrum disorder and schizophrenia

A significant proportion of the high mortality associated with psychiatric illness is due to premature death in comorbidity with somatic illness, and to a lesser extent suicide and accidents. In our literature review, we demonstrate that the risk of mortality for individuals diagnosed with autism spectrum disorder and schizophrenia is more than twice of that of controls. With respect to schizophrenia diagnosis, national data from Hungary are available, and consistent with the international data show an increased risk of mortality. In Hungary, the mortality risk of persons with a diagnosis of schizophrenia is about 2.4 times higher than that of controls matched by age, sex and postcode. In particular, the risk of dying from schizophrenia is increased among young people (7–10 times) and we highlight that although the risk of death in schizophrenia is higher for men than for women, the risk of dying from schizophrenia for women diagnosed with schizophrenia is higher than for men compared to the female control group (relative risk). Considering the high prevalence of psychiatric disorders, an important prerequisite for improving the national mortality rates recorded for somatic illnesses is the early diagnosis and treatment of psychiatric illnesses comorbid with somatic illnesses. The data presented here can help to support the reforms needed in medical education and training and in the organization of health care to reduce mortality.

Keywords: autism spectrum disorder, comorbidity, mortality, schizophrenia

Bitter I, Czobor P, Kakuszi B, Réthelyi J. [Psychiatric disorders are associated with high mortality rates: somatic comorbidity and mortality in autism spectrum disorder and schizophrenia]. Orv Hetil. 2023; 164(33): 1287–1293.

(Beérkezett: 2023. április 27.; elfogadva: 2023. május 24.)

*Bitter István dr. és Czobor Pál dr. megosztott első szerzők

Rövidítések

AOSZ = Autisták Országos Szövetsége; ASD = autizmus-spektrum-zavar; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; RR = (relative risk) relatív kockázat

A pszichiátriai betegségekkel összefüggő halálozással kapcsolatban az öngyilkossági adatokról rendszeresen jelennek meg elemzések a hazai szakirodalomban is (például a 2000 és 2019 közötti időszakban Magyarországon elkövetett, befejezett öngyilkosságok statisztikai elemzése) [1]. Szomatikus betegségek komorbiditása esetén a halálozás kockázatának növekedéséről rendszeresen olvashatunk a magyar nyelven megjelenő közleményekben (például az influenza mint kardiológiai rizikótényező és a vakcináció szerepe a kockázat csökkentésében) [2]. Az öngyilkosság tragikumára mellett azonban fontos annak hangsúlyozása, hogy a pszichiátriai betegségek gyakran fordulnak elő szomatikus betegségekkel együtt, és ezeknek a betegeknek jelentősen emelkedett a halálozási kockázata.

A pszichiátriai betegségekkel összefüggő jelentős halálozási adatokról a fejlett országokból 2-3 évtizede növekvő számú közlemény jelenik meg, ami lehetővé tette annak becslését, hogy betegségenként különböző mértékben ugyan, de összességében a pszichiátriai betegségek több mint duplájára emelik a halálozás kockázatát [3]. *Walker és mtsai* [3] 2015. évi közleménye szerint a halálokok 14,3%-a világszerte pszichiátriai betegségekkel függ össze, amit évi 8 millió halálra becsültek világszerte. Adataik szerint ennek 67,3%-a természetes, 17,5%-a nem természetes és 15,2%-a ismeretlen okokból következett be. A *Lancet* folyóirat által összehívott szakértői csoport felhívta a figyelmet arra, hogy a pszichiátriai betegségekkel diagnosztizáltak szomatikus egészsége védelemre szorul: rendkívül gyakori a pszichiátriai és a szomatikus betegségek komorbiditása, és a pszichiátriai betegek hátrányos helyzetben vannak a szomatikus betegségek megelőzését, diagnosztikáját és kezelését illetően is [4]. Ez a szakértői csoport arra is felhívta a figyelmet, hogy a közepes és alacsony jövedelemmel jellemzett országokból nincsenek vagy hiányosak a pszichiátriai és szomatikus betegségek komorbiditására vonatkozó adatok. E rendkívül hasznos tanulmányból kiemeljük a megelőzésre vonatkozó ajánlásokat: az elsődleges prevenció (például dohányzás, alkohol és egyéb szerekkel való visszaélés elkerülése, egészséges táplálkozás és fizikai aktivitás) esetében nem a diagnosztikai kategóriákhoz társított programok, hanem inkább a transzdiagnosztikus és a kulturális szokásokat is figyelembe vevő programok bizonyultak hatékonynak. A másodlagos prevenciót illetően felhívják a figyelmet arra, hogy a pszichiátriai diagnózissal élők számára ritkábbak a szűrő- és megelőző programok. Példaként kiemelik a gyerekek és a fiatal felnőttek veszélyeztetettségét: angliai országos adatok szerint 11–19 éves korban 3-szoros volt a kövérség előfordulása a pszichiá-

triai betegek között a pszichiátriai betegséggel nem rendelkezőkkel összehasonlítva [5]. Ez utóbbi adat jelentőségét fokozza, hogy a pszichiátriai betegségek többsége gyermek- és fiatal felnőtt korban kezdődik [6]. A *Lancet* által összehívott szakértői bizottság a közleményében [4] felhívja a figyelmet arra is, hogy például az igazoltan hatékony harmadlagos kardiológiai prevenciót (kardioprotektív szerek használata az első kardiális esemény után) ritkábban alkalmazzák pszichiátriai betegek körében.

Célkitűzés

Ezen irodalmi összefoglaló célja a pszichiátriai betegségekhez társuló nagy mortalitási rizikó ismertetése, különös tekintettel a pszichiátriai és a szomatikus betegségek komorbiditásának gyakoriságára. A hazai mortalitási adatok jelentős javulásához kívánunk hozzájárulni a megbeszélésben ismertetett, evidenciákon alapuló és véleményünk szerint a hazai környezetben megvalósítható javaslatainkkal. Példaként két pszichiátriai kórkép, az autizmus-spektrum-zavar (ASD) és a szkizofrénia komorbiditását és mortalitási adatait ismertetjük.

Módszer

A keresés forrása a PubMed® adatbázis volt, a keresés során azonosított találatokra vonatkozó cikkek „időablak” a legutolsó 5 év (2022 végéig). Az azonosított metaanalízisek további szűrése: részletesen azokat a metaanalíziseket tekintettük át, amelyekben a feldolgozott adatok a 2020-as év előtti időszakból származnak. Ennek oka, hogy a 2020-as év utáni adatok esetében a COVID-19-járvány hatásait is elemezni kellene, ami nem célja ennek a tanulmánynak. Előre meghatároztuk, hogy amennyiben az adott időszakból a keresés során háromnál több találat azonosítható, akkor a két kiválasztott kórkép (ASD és szkizofrénia) szempontjából a leginkább releváns és átfogó elemzést választjuk. Az egységes keresés érdekében a PubMed® adatbáziskereső felületét használtuk. A további irodalmi közleményeket úgy válogattuk, hogy azok a komorbiditásokat és a mortalitás csökkentésének reális lehetőségeit jól bemutassák, a teljesség igényére való törekvés nélkül.

Eredmények

Autizmus-spektrum-zavar

Az ASD egyik leggyakoribb, gyermekkorban kezdődő, a felnőttkorra átívelő neurodevelopmentális fejlődési rendellenesség. Az ASD első, egymástól független leírásai *Leo Kanner* (1943) [7] és *Hans Asperger* (1944) [8] nevéhez kapcsolódnak. A betegség klinikai manifesztációjában kiemelt szerepet kapnak a szociális károsodások, az interakciós nehézségek. Az ASD diagnosztizálása sok-

szor nem egyszerű feladat, mivel nincs olyan orvosi vizsgálat, például vérvizsgálat, amely a rendellenesség markerként szolgál, azaz specifikus biomarkereket még nem sikerült azonosítani. Ennek hiányában a diagnózis felállításához a szakemberek a gyermek viselkedését és fejlődését vizsgálják. Ennek eredményére alapozva az ASD diagnosztikájának kritériumrendszere egy multidiszciplináris csapat által végzett átfogó értékelést foglal magában. Bár az ASD-t sokszor már 18 hónapos vagy annál fiatalabb korban fel lehet ismerni, sok személy csak jóval idősebb korban kap végleges diagnózist. Egyes betegek esetében csak a serdülőkor végén vagy felnőttként kerül sor az ASD diagnosztikára. Ez a késelem ahhoz vezet, hogy az ASD-s személyek gyakran nem kapják meg a szükséges korai segítséget. Az ASD tüneti megnyilvánulása erősen heterogén, minden egyes személyt másképp érint. Például egyes ASD-s személyek fejlett társalgási készségekkel rendelkezhetnek, míg mások esetleg rendkívül alacsony szintű verbális kommunikációs készségeket mutatnak. Így az ASD-s személyek egy részének a mindennapi életben sok segítségre van szükségük, önálló életvitelre nem képesek, míg mások kevés támogatással vagy támogatás nélkül is tudnak dolgozni és élni. Az ASD jelenlegi kezelése a mindennapi életvitelre és az életminőség javítására összpontosít, elsősorban pszichoszociális eszközökkel. A kezelési tervek általában több szakember bevonásával, egyénre szabottan készülnek.

Prevalencia

A prevalenciabecslési eredmények változóak, aminek egyik oka, hogy a diagnosztikus kritériumok az idők folyamán sokat változtak. A jelenleg leginkább elfogadott adatok alapján az autizmus előfordulási gyakorisága 1–1,5% az általános populációban. *Salari és mtsai* 2022-ben közölt metaanalízisükben az autizmus prevalenciáját a világ összes régiójára vonatkozóan elemezték [9]. Az analízisbe a 2008–2021 közötti időszakból 74 tanulmányt vontak be. Ezek összesen 30 212 757 résztvevőre vonatkozóan tartalmaznak adatokat, a 0–27 éves korig terjedő életkori tartományban. A metaanalízis eredményei alapján az ASD globális előfordulási gyakorisága az adott időszakban 0,6% volt.

Egy másik szerzőcsoport, *Zeidan és mtsai* [10] összesen 34 országban végzett 71 vizsgálat adatait összegezték az autizmus prevalenciájára vonatkozóan. A metaanalízis alapján becsült prevalencia 100/10 000 volt (95%-os megbízhatósági intervallum [CI]: 1,09/10 000–436,0/10 000 között). Továbbá a vizsgálat prevalenciabecslései a nemek közötti jelentős különbségre is rámutatnak: az ASD-mintákban a férfiak és nők arányának mediánja 4,2 volt [10].

Az ASD prevalenciája időben világszerte növekvő tendenciát mutat [10, 11]. Ez a trend több tényező együttes hatását tükrözheti, beleértve az autizmussal kapcsolatos egyre bővülő ismereteket, a diagnosztikai kritériumok változásait, valamint a szűrési és diagnosztikai eszközök javulását. Megjegyezzük, hogy a felnőttkori ASD preva-

lenciájáról kevesebb adat áll rendelkezésre, mint a gyermekkori előfordulásra. *Brugha és mtsai* egy Angliában végzett felnőtt populációs mintán 2007-ben 0,98% gyakoriságot mértek [12], míg az Egyesült Államokban gyűjtött mintákra vonatkozó metaanalízis eredményei a 2010–2022 közötti periódusra vonatkozóan 2,2%-ot mutattak [11].

Magyarországi vonatkozásban egy vizsgálat eredményéről van tudomásunk, amely az Autisták Országos Szövetsége (AOSZ) és a Jelenkutató Alapítvány keretei között valósult meg [13]. A vizsgálat fő fókusza „Az autizmussal diagnosztizált népesség az egészségügyi és a közoktatási rendszerben” volt. A 2010-ben közölt kutatási jelentés alapján a 2008/2009-es tanév elején 10 ezer, közoktatásban részt vevőre 9,1 autista tanuló jutott. Ez a szám a korábban ismertetett nemzetközi adatoknál kisebb, ami a szűkebb korcsoport, valamint az autizmussal kapcsolatos ismeretek relatív hiányát is jelezheti a korábbi években.

Komorbiditás

Korábbi vizsgálatok eredményei alapján az ASD-vel élő gyermekek és felnőttek körében előforduló pszichiátriai komorbiditás gyakori előfordulása kiemelkedő aggodalomra ad okot. Az ASD pszichiátriai komorbiditása kritikus jelentőségű, mivel egész életen át befolyásolja az életminőséget, a prognózist és a funkcionális kimenetelt. *Lai és mtsai* 1993–2019 közötti időszakra vonatkozó, 96 tanulmányt magában foglaló metaanalízise a leggyakoribb pszichiátriai komorbiditások prevalenciáját a következőképpen becsülte: ADHD 28%, szorongásos zavarok 20%, alvászavarok 13%, impulzuskontroll és magatartászavarok 12%, depresszió 11%, kényszerbetegség 9%, bipoláris zavar 5%, szkizofrénia 4% [14]. *Hirota és mtsai* 2023-ban közölt metaanalízise 2010–2022 közötti vizsgálatok adatait összesítette [11]. A vizsgálat alapján ASD-ben a tipikusan fejlődő csoporthoz képest gyakoribb volt a komorbiditás a depresszió (20% vs. 7%), a szorongás (11% vs. 5%), az alvászavarok (13% vs. 5%) és az epilepsziával társuló értelmi fogyatékoság (21% vs. 0,8%) tekintetében. *Steenfeldt-Kristensen és csoportja* 37 tanulmány 14 379 résztvevőjének adatait elemezték az önsértő viselkedés előfordulásának vonatkozásában [15]. Eredményeik alapján az autizmusban előforduló önsértés aránya 42% volt. Az önsértés leggyakoribb formája a saját magára irányuló ütés (23%) volt, a saját magára irányuló vágás mint önsértő viselkedés a legkevésbé gyakori (3%).

A pszichiátriai komorbiditás mellett az epilepszia mint neurológiai komorbiditás nagy gyakorisággal fordul elő ASD-ben. *Liu és munkacsoportja* metaanalízise szerint, amely 66 vizsgálat eredményeit elemezte, az epilepszia prevalenciája autista gyermekeknél 7%, míg felnőtteknél 19% [16].

ASD-ben a szomatikus komorbid állapotok előfordulási gyakoriságáról csak néhány tanulmány áll rendelkezésre. *Gilmore és csoportja* a PubMed, Embase, Scopus, CINAHL, PsycINFO, ERIC és a Web of Science adat-

bázisokban 2010 és 2020 között megjelent közlemények adatai alapján a túlsúly, az elhízás előfordulásának gyakoriságát elemezte autizmusban [17]. Áttekintésükben összesen 4 kutatást tudtak azonosítani, amelyek alapján megállapítható volt, hogy az autista felnőttek esetében az elhízás fokozottan növeli a kórházi kezeléseket és a cardiovascularis komplikációk kockázatát, valamint a mortalitást [17]. Egy nemrég megjelent szisztematikus esernyőelemzés, irodalmi áttekintés („umbrella systematic review”), amely a korábbi szisztematikus irodalmi áttekintések és metaanalízisek eredményeit összegezte, arra a következtetésre jutott, hogy az autizmussal élők körében a szomatikus komorbid betegségek közül az elhízás, az autoimmun betegségek – különösképpen az atópia – nagy gyakorisággal fordulnak elő [18]. Összefoglalva, a korábbi kutatások eredményei azt jelzik, hogy ASD-ben a pszichiátriai és neurológiai komorbiditások mellett a szomatikus komorbiditások is jelentős arányban fordulnak elő.

Mortalitás

Az ASD számos tanulmány alapján összefüggést mutat a mortalitás fokozott kockázatával, azaz számos országban és több kontinensen végzett kutatások eredményei azt jelzik, hogy az autista felnőttek halálzási aránya szignifikánsan nagyobb, mint a nem autista felnőtteké (Dániában [19], Svédországban [20], az Egyesült Államokban [21], Finnországban [22] és Ausztráliában [23]).

Az egyes országokra és régiókra vonatkozó adatok elemzésein túlmenően *Catala-Lopez és munkacsoportja* átfogó metaanalízist végzett az ASD-vel együtt járó fokozott mortalitási kockázat pontos feltárására. Vizsgálatukban összesítették az összes olyan kohorsz- és eset-kontroll vizsgálati tanulmány eredményeit (2021-ig megjelent közlemények), amelyekben kimeneteli adatként közölték az ASD-re vonatkozó fokozott mortalitási kockázati arányszámokat („relative risk” – RR) [24]. A metaanalízisben elemzett eredeti tanulmányok úgyszintén számos országban és több kontinensen (Észak-Amerika és Európa, Dánia, Svédország, Finnország és az Egyesült Királyság) végzett kutatások eredményeit foglalják össze.

A metaanalízisben összesen 12 független vizsgálatban szereplő 154 238 ASD-s személy adatait elemezték. A vizsgálatok összesített eredménye alapján a bármilyen okból bekövetkező halálozás („all-cause mortality”) kockázata az ASD-csoportban az általános populációhoz képest több mint kétszer nagyobb: a relatív kockázati mutató és annak 95%-os megbízhatósági intervalluma 2,37 (95% CI: 1,97–2,85). A nemek közötti összehasonlítások jelentős különbségeket jeleztek a férfiak és a nők között a mortalitási kockázat tekintetében. Nevezetesen a férfiakban az általános populációhoz viszonyítva kb. 2-szeresére növekedett a mortalitás kockázata: RR = 2,09 (95% CI: 1,50–2,92), míg a nők esetében további jelentős növekedés mutatkozik: a mortalitás kockázatát jelző relatív kockázati mutató az általános populációhoz viszonyítva 4,87 (95% CI: 3,07–7,73). Az ASD-csoport-

ban a természetes okokból bekövetkező halálozásra vonatkozóan 4 tanulmány közölt adatokat. Ezek összesített adata alapján az ASD-csoportban a természetes okokból bekövetkező mortalitás közel 4-szeres emelkedést mutat: RR = 3,80 (95% CI: 2,06–7,01). A nem természetes okokból bekövetkezett mortalitás kockázatát 6 tanulmány elemezte. Ezek alapján a mortalitás kockázata 2,5-szeres növekedést jelez (RR = 2,50, 95% CI: 1,49–4,18). Az ASD-vel összefüggésben megjelenő nagyobb halálzási kockázat okainak feltárására jelenleg még intenzív kutatások folynak. A nagyobb mortalitási kockázat korábbi tanulmányok alapján az epilepszia jelenlétével [20, 25, 26], valamint az egyidejűleg fennálló krónikus betegségekkel és a balesetekkel is összefüggésbe hozható (például ételtől való fulladás [21, 23]). További kutatások az ASD-vel összefüggő nagy halálzási kockázatot az öngyilkosság jelentős arányával [22, 27–31] és az egészségügyi szolgáltatásokhoz való hozzáférés nehézségeivel is összefüggésbe hozták [18, 32].

Szkizofrénia

A szkizofrénia többnyire serdülő- és fiatal felnőtt korban kezdődő betegség. Pozitív (például hallucinációk, téveszmék), negatív (például érzelmi elszíntelenedés, visszahúzódás a szociális kapcsolatoktól, az akarat és a kezdeményezés hanyatlása) és kognitív tünetek jellemzik. Az érintett személyek kb. 15–20%-ában a tünetek egyetlen pszichotikus epizód után nem térnek vissza, míg 80–85%-ukban krónikus lefolyás észlelhető: az utóbbi csoportba tartozó betegek kb. egyharmadát folyamatos („processzális”), míg fennmaradó kétharmadát relabáló-remittáló kórlefordulás jellemzi. A krónikus lefolyást – különösen a pozitív tünetek első megjelenését követő első évek után – a betegség progressziója jellemzi, melyhez funkcionális károsodás is társul.

Prevalencia

A szkizofrénia élettartam-prevalenciájának medián értéke 0,48% a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján, azonban jelentős (kb. 10-szeres) eltérések észlelhetők az egyes országokból jelentett értékek között [33]. Magyarországon a biztosítói adatok alapján a mi csoportunk kb. 0,6%-os éves prevalenciaértéket talált [34]. A mortalitás szempontjából is jelentős az a megfigyelés, mely szerint a pszichoaktív szer (drog) indukálta pszichózisok egy része „valódi” szkizofréniaként folytatódhat [35], mivel a „duális diagnózis” (szkizofrénia és alkohol/szer fogyasztás/dependencia együttes előfordulása) esetén a kórkimenetel kedvezőtlenebb [36].

Komorbiditás

A szkizofrénia pszichiátriai komorbiditásai közül kiemeljük az alkohol- és droghasználattal kapcsolatos diagnózisokat. Szkizofréniában gyakran fordul elő depresszió, mivel azonban a depresszió a szkizofrénia tüneteinek leírásaiban is szerepel, a szkizofrénia és a kezelés szem-

1. táblázat | Az egyes kórképekben bekövetkezett, 5 éven belüli halálozás (%) a szkizofrénia- és kontrollcsoportokban (hazai országos adatok alapján) [34]

A halál oka	Szkizofrénia	Kontroll*
Akut alsó légúti infekciók	81,41	27,3
Külső okok**	22,61	15,03
Egyéb infekciók	16,06	7,74
Malignus daganatok	9,61	6,03
Légzőszervi tuberkulózis	9,24	3,71
Epilepszia	8,86	3,86
Egyéb neurológiai betegségek (epilepszia és tranzienis ischaemiás attack nélkül)	8,06	3,21
Cerebro- és cardiovascularis betegségek	7,85	3,23
Emphysema/más COPD/asthma	6,72	2,69
Diabetes mellitus	6,23	2,59
Májbetegségek	6,12	3,44

*Kontroll: a szkizofréniasoporthoz 1 : 5 arányban illesztett kontrollcsoport kor, nem és irányítószám szerint

**Külső okok közé tartoznak: a szándékos önártalom (öngyilkosság) és a balesetek okozta halálozások

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség

pontjából releváns depresszió együttes előfordulásáról kevés adattal rendelkezünk. Az egyéb kórképekkel való komorbiditások (például kényszerbetegség, pánikrohamok) szűk szakmai kérdést jelentenek, meghaladják a közlemény kereteit.

A szkizofrénia diagnózisával együtt előforduló szomatikus betegségeknek jelentős irodalmuk van, itt azokat emeljük ki, amelyek klinikailag jelentős mértékben fokozzák a halálozás rizikóját. Kanadában egy 1993–2012 közötti országos felmérés adatai alapján a szkizofréniaival diagnosztizáltak vezető szomatikus komorbiditásai, amelyek a halálozást magyarázták, a következők voltak: cardiovascularis, onkológiai, respiratorikus és metabolikus betegségek [37]. A hazai felmérés alapján kapott eredményeket [34] az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Mortalitás

A szkizofréniaival összefüggő mortalitásról megjelent eddigi legnagyobb szisztematikus irodalmi összefoglaló és metaanalízis alapján a szkizofrénia diagnózisa a bármilyen okból bekövetkezett halálozás rizikóját a szkizofréniaival nem diagnosztizált kontrollcsoporthoz képest kb. 2,5-szeresére növeli (RR = 2,52, 95% CI: 2,38–2,68) [38]. Ebben a közleményben több mint 4,5 millió, szkizofréniaival diagnosztizált beteg adatai mellett több mint 1 milliárd 115 millió, az átlaglakossághoz tartozó egészséges kontrollszemély és több mint 3,8 millió, egyéb pszichiátriai betegséggel diagnosztizált kontrollszemély adatai szerepelnek. A legfontosabb eredmények az alábbiakban foglalhatók össze:

1) A halálozás rizikójának legnagyobb növekedése az átlaglakossághoz képest a szkizofrénia első epizódjában volt (RR = 7,43, 95% CI: 4,02–13,75), és jelentősen na-

gyobb maradt a szkizofrénia lefolyásának korai szakaszában (RR = 3,52, 95% CI: 3,09–4,00).

2) A specifikus halálokok közül a rizikó legjelentősebb emelkedése az öngyilkosság és a baleset-mérgezés, valamint a nem meghatározott nem természetes halálokok csoportjában volt található (RR = 9,76–8,42).

3) A természetes halálokok közül a pneumonia társult a halálozási kockázat legnagyobb növekedésével (RR = 7,00, 95% CI: 6,79–7,23), mely csökkent a fertőző, endokrin (diabetes mellitus is), légúti, urogenitalis betegségek sorrendjében (RR = 3 és 4 között); majd (a teljesség igénye nélkül) az alkohol, a gastrointestinalis, renalis, idegrendszeri, cardiovascularis okok következtek (RR = 2 és 3 között); ezeket követték a máj-, a cerebrovasculáris, a mell-, a bél-, a pancreas- és a tumoros megbetegedések (RR = 1,33 és 1,96 között).

4) A komorbid szerhasználat növelte a bármilyen okból bekövetkező halál rizikóját (RR = 1,62, 95% CI: 1,47–1,80).

5) Az antipszichotikus kezeléseknek protektív hatásuk volt, csökkentették a bármilyen okból bekövetkező halálozás rizikóját a „nem kezeléssel” összehasonlítva (RR = 0,71, 95% CI: 0,59–0,84, n = 11). A legnagyobb protektív hatása a második generációs, tartós hatású injekciós készítményeknek („depó” injekcióknak) volt, melyek 61%-kal csökkentették a halálozás rizikóját (RR = 0,39, 95% CI: 0,27–0,56); kiemelendő a klopazin protektív hatása (RR = 0,43, 95% CI: 0,34–0,55).

Megbeszélés

A tipikusan korai gyermekkorban kezdődő ASD-ben szenvedők nagy halálozási kockázatának okait további vizsgálatokban kell még pontosítani. A kontrollcsoporthoz képest több mint 2-szeres, bármilyen okból bekövetkező halálozási rizikó megdöbbentő szám, és önmagában felhívja a figyelmet e csoport tagjainak fokozott védelmére: a korai diagnosztikát, a pszichiátriai és szomatikus komorbiditásokat is beleértve. Külön kiemeljük, hogy az autizmussal élő nők halálozási kockázata a kontrollcsoportokhoz képest nagyobb emelkedést mutat, mint a férfiaké. Bár a metaanalízisek a kontroll- és az ASD-csoportokra vonatkozóan külön-külön nem közölnek mortalitási adatokat, a relatív kockázati mutatók alapján (RR az általános populációs kontrollhoz képest nőknél = 4,87, férfiaknál = 2,09) valószínűsíthető, hogy az ASD-s populációban a nők között a halálozás abszolút értékben is nagyobb, mint a férfiak között. A nemi különbségek problémájára még a szkizofrénia kapcsán is kitérünk.

A szkizofrénia lefolyása során bekövetkező halálozásról sok és jó adattal rendelkezünk, beleértve a hazai adatokat is. A COVID-19 előtti időszakot figyelembe véve az életminőség és az egészségügyi ellátás javulásának köszönhetően az elmúlt évtizedekben világszerte nőtt a lakosság várható élettartama, azonban a szkizofréniaival diagnosztizált betegek esetében ez nem vagy az átlaglakossághoz

képeket csak lényegesen kisebb mértékben következett be. Ez a szkizofréniában észlelt jelenség az irodalomban a „mortality gap” (halálozási különbség, vagy halálozási szakadék) nevet kapta. Ez a halálozási különbség az elmúlt évtizedek során növekedő tendenciát mutatott [39]. Több, szkizofréniával diagnosztizált férfi hal meg, mint nő, azonban a nők halálozási kockázatának emelkedése jelentősebb, mint a férfiaké; ezt a hazai adatok is alátámasztják, beleértve az első epizód után, illetve a legfiatalabbaknál talált extrém nagy kockázatemelkedést. A legfiatalabbaknál az öngyilkossági rizikó emelkedése sajnos kiemelkedő, ugyanakkor a hazai adatok is alátámasztják a korán megjelenő szomatikus komorbiditásokat (kiemelkedően: cardiovascularis, pulmonalis, fertőző, metabolikus és neurológiai betegségek) [34]. E közleményünk megjelenésekor azt állapíthattuk meg, hogy a kontrollcsoporthoz képest Magyarországon a 20 éves, szkizofréniában szenvedő férfiak várható élettartama 11,5 évvel volt rövidebb, a nőké 13,7 évvel; ezek a számok a 45 éves szkizofrén betegek esetében 8,1 és 9,6 év voltak [34].

A megoldások felvázolása külön tanulmány tárgyát kellene hogy képezze, azonban néhány beavatkozási pontra szeretnénk felhívni a figyelmet. Az ASD és a szkizofréniát jelenleg kb. százezer embert érint közvetlenül, közvetlen családtagjaikkal együtt több százezer emberről beszélünk. A népbetegségnek tekinthető depresszióról kb. évente 6–700 ezer ember esetében beszélhetünk közvetlenül Magyarországon, a többi pszichiátriai betegséget most nem említjük. A pszichiátriai betegségek esetében (is) kivételnek tekinthető az, ha valakinek nincs „társbetegsége”. Azaz a komorbiditás inkább a szabály, mint a kivétel. Az orvosok és az egészségügyi dolgozók képzésében és szakmai továbbképzésében ez nem vagy alig szerepel. A pszichiátriai betegek szomatikus betegségeinek ellátása gyakran az azok ellátására nem felkészített pszichiáterek feladata. A pszichiátriai intézmények, járóbeteg-rendelések felszereltsége, finanszírozása nem vagy csak ritkán teszi lehetővé, hogy a pszichiátriai betegségben is szenvedő szomatikus betegek ott adekvát és tartós ellátást kaphassanak szomatikus betegségeikre, beleértve a szükséges gyógyszerek rendelését is. A pszichiátriai és szomatikus betegségekben is szenvedők ellátásának megoldását csak multidiszciplináris képzésen és ellátáson keresztül lehet elképzelni, amihez sok gátat le kell még bontanunk, és sok támogatót kell még megnyernünk az ügynek [40]. Ugyanakkor a halálozás módosítható rizikófaktorainak (például dohányzás, egészségtelen étkezés, a testedzés/mozgás hiánya) a kezelését jobban bevonhatnánk a pszichiátriai gyakorlatba [41].

Természetes halálok esetében a nagy halálozási rátával járó pszichiátriai betegségek gyakorlatilag egyáltalán nem kerülnek a halálokok közé. Ezért – ellentétben bizonyos szomatikus megbetegedésekkel (például fertőző [42] és onkológiai kórképek [43]) – a döntéshozók nem tudnak olyan intézkedéseket javasolni, amelyek célzottan tudnák csökkenteni a pszichiátriai komorbiditással jellemzett szomatikus betegek halálozási kockázatát.

Limitációk

Nem tárgyaltunk olyan népbetegségeket, mint a szorongásos és depressziós kórképek, és olyan, kiemelt halálozással járó kórképeket sem, mint az anorexia nervosa vagy a borderline személyiségzavar, valamint a neurodevelopmentális zavarok közül a figyelemhiányos hiperaktivitási zavar, amelyeknél szintén gyakori a szomatikus komorbiditás. Terjedelmi okok miatt nem tárgyaltuk az ASD és a szkizofréniát diagnosztizálásának és kezelésének részleteit.

Anyagi támogatás: B. I., Cz. P. és K. B. a Nemzeti Kutatási Program (NAP) keretei között a szkizofréniát és az autizmus spektrum-zavar területén végeznek kutatásokat, melyek támogatását a #NAP2022-I-4/2022. számú NAP3.0 projekt biztosítja. A dolgozatban prezentált áttekintés a szakirodalmi adatoknak a projekt keretein belül történt szisztematikus elemzéseként valósult meg.

Szerzői munkamegosztás: A kézirat megtervezése: B. I., Cz. P., K. B., R. J. Irodalomkutatás: B. I., Cz. P., K. B. A kézirat első változatának megírása: B. I., Cz. P., K. B. A dolgozat elkészítésében B. I. és Cz. P. egyenlő arányban vett részt (megosztott első szerzők). A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: B. I. (az elmúlt 3 évben) előadói díjat kapott: Richter Gedeon, Hikma Pharmaceuticals, Janssen/Janssen-Cilag, Lundbeck, Medichem Pharmaceuticals Inc. by Unilab, Philippines, Mitsubishi Tanabe Pharma Singapore and Sun Pharma; tanácsadói díjat kapott: Richter Gedeon, Janssen/Janssen-Cilag; kutatási támogatást kapott: Richter Gedeon; szerzői jogdíjat kapott: Oxford University Press. Cz. P., K. B.: Nincsenek a kézirattal összefüggő érdekltségeik. R. J.: (az elmúlt évben) előadói díjat kapott: Richter Gedeon, Janssen-Cilag, Lundbeck Magyarország Kft., Egis.

Irodalom

- [1] Németh A, Döme P, Drótos G, et al. [Statistics on completed suicides committed in Hungary in the period between 2000 and 2019.] [A 2000 és 2019 közötti időszakban Magyarországon elkövetett, befejezett öngyilkosságok statisztikai elemzése.] Orv Hetil. 2021; 162: 1283–1296. [Hungarian]
- [2] Körömi Z, Nagy GG. Influenza as a threat to cardiovascular health and the role of vaccination in risk reduction. [Az influenza mint kardiológiai rizikótényező és a vakcináció szerepe a kockázat csökkentésében.] Orv Hetil. 2022; 163: 1585–1596. [Hungarian]
- [3] Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2015; 72: 334–341. Erratum: JAMA Psychiatry 2015; 72: 736. Erratum: JAMA Psychiatry 2015; 72: 1259.
- [4] Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A, et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. Lancet Psychiatry 2019; 6: 675–712.

- [5] NHS Digital. Mental health of children and young people in England, 2017. Available from: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/mental-health-of-children-and-young-people-in-england/2017/2017> [accessed: 21. 04. 2023].
- [6] Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 2007; 6: 168–176.
- [7] Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943; 2: 217–250.
- [8] Asperger H. The “autistic psychopaths” in childhood. [Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter.] *Arch Psychiatr Nervenkrankheiten* 1944; 117: 76–136. [German]
- [9] Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2022; 48: 112.
- [10] Zeidan J, Fombonne E, Scora J, et al. Global prevalence of autism: a systematic review update. *Autism Res* 2022; 15: 778–790.
- [11] Hirota T, King BH. Autism spectrum disorder: a review. *JAMA* 2023; 329: 157–168.
- [12] Brugha TS, McManus S, Bankart J, et al. Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 459–465.
- [13] Bognár V, Bíró A, Marossy-Dévai Z. The population diagnosed with autism in the health and public education system. [Az autizmussal diagnosztizált népesség az egészségügyi és a közoktatási rendszerben. Kutatási beszámoló.] *Autisták Országos Szövetsége, Jelenkutató Alapítvány, Budapest, 2009.* [Hungarian]
- [14] Lai MC, Kasseh C, Besney R, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 819–829.
- [15] Steinfeldt-Kristensen C, Jones CA, Richards C. The prevalence of self-injurious behaviour in autism: a meta-analytic study. *J Autism Dev Disord*. 2020; 50: 3857–3873.
- [16] Liu X, Sun X, Sun C, et al. Prevalence of epilepsy in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Autism* 2022; 26: 33–50.
- [17] Gilmore DG, Longo A, Hand BN. The association between obesity and key health or psychosocial outcomes among autistic adults: a systematic review. *J Autism Dev Disord*. 2022; 52: 4035–4043.
- [18] Rydzewska E, Dunn K, Cooper SA. Umbrella systematic review of systematic reviews and meta-analyses on comorbid physical conditions in people with autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry* 2021; 218: 10–19.
- [19] Mouridsen SE, Brønnum-Hansen H, Rich B, et al. Mortality and causes of death in autism spectrum disorders: an update. *Autism* 2008; 12: 403–414.
- [20] Hirvikoski T, Mittendorfer-Rutz E, Boman M, et al. Premature mortality in autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry* 2016; 208: 232–238.
- [21] Smith DaWalt L, Hong J, Greenberg JS. Mortality in individuals with autism spectrum disorder: predictors over a 20-year period. *Autism* 2019; 23: 1732–1739.
- [22] Jokiranta-Olkonieni E, Gyllenberg D, Sucksdorff D, et al. Risk for premature mortality and intentional self-harm in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2021; 51: 3098–3108.
- [23] Hwang YI, Srasuebkul P, Foley KR, et al. Mortality and cause of death of Australians on the autism spectrum. *Autism Res*. 2019; 12: 806–815.
- [24] Catalá-López F, Hutton B, Page MJ, et al. Mortality in persons with autism spectrum disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022; 176: e216401.
- [25] Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, et al. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder – epilepsy and mortality. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54: 306–312. Erratum: *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54: 672.
- [26] Gillberg C, Billstedt E, Sundh V, et al. Mortality in autism: a prospective longitudinal community-based study. *J Autism Dev Disord*. 2010; 40: 352–357.
- [27] Blanchard A, Chihuri S, DiGuseppi CG, et al. Risk of self-harm in children and adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2130272.
- [28] Kölves K, Fitzgerald C, Nordentoft M, et al. Assessment of suicidal behaviors among individuals with autism spectrum disorder in Denmark. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2033565.
- [29] Richa S, Fahed M, Khoury E, et al. Suicide in autism spectrum disorders. *Arch Suicide Res*. 2014; 18: 327–339.
- [30] Chen MH, Pan TL, Lan WH, et al. Risk of suicide attempts among adolescents and young adults with autism spectrum disorder: a nationwide longitudinal follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e1174–e1179.
- [31] Kirby AV, Bakian AV, Zhang Y, et al. A 20-year study of suicide death in a statewide autism population. *Autism Res* 2019; 12: 658–666.
- [32] Nicolaidis C, Kripke CC, Raymaker D. Primary care for adults on the autism spectrum. *Med Clin North Am*. 2014; 98: 1169–1191.
- [33] Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, et al. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry* 2015; 15: 193.
- [34] Bitter I, Czobor P, Borsi A, et al. Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study. *Eur Psychiatry* 2017; 45: 97–103.
- [35] Murray RM, Hall W. Will legalization and commercialization of cannabis use increase the incidence and prevalence of psychosis? *JAMA Psychiatry* 2020; 77: 777–778.
- [36] Green AI, Drake RE, Brunette MF et al. Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 402–408.
- [37] Gatov E, Rosella L, Chiu M, et al. Trends in standardized mortality among individuals with schizophrenia, 1993–2012: a population-based, repeated cross-sectional study. *CMAJ* 2017; 189: E1177–E1187.
- [38] Correll CU, Solmi M, Croatto G, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry* 2022; 21: 248–271.
- [39] Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1123–1131.
- [40] Snoek F. The challenge of treating comorbid mental health problems in patients with a somatic illness. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 465.
- [41] Correll CU, Bitter I, Hoti F, et al. Factors and their weight in reducing life expectancy in schizophrenia. *Schizophr Res* 2022; 250: 67–75.
- [42] Kovács K, Pakot L. Influenza-associated mortality in Hungary between 2009/2010 and 2016/2017. [Influenzához kapcsolódó halálozás 2009/2010 és 2016/2017 között Magyarországon.] *Orv Hetil*. 2020; 161: 962–970. [Hungarian]
- [43] Sárváry A, Bálint PC, Gyulai A, et al. Retrospective examination of the Hungarian breast and cervical cancer screening programmes according to mortality and morbidity data. [A magyarországi emlő- és méhnyakszűrés retrospektív vizsgálatának jellemzői a halálzási és megbetegedési adatok tükrében.] *Orv Hetil*. 2019; 160: 1948–1956. [Hungarian]

(Bitter István dr.,

Budapest, Balassa u. 6., 1083

e-mail: bitter.istvan@med.semmelweis-univ.hu)