

Poučení z e-STAR – historie se opakuje?

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno

Krátce je zmíněna historie depotních antipsychotik (AP) a příchod prvního dlouhodobě působícího injekčního AP druhé generace (Risperdal Consta). Jsou uvedeny předběžné výsledky studie e-STAR (Schizophrenia Treatment Adherence Registry), elektronického registru adherence k léčbě u schizofrenie u souboru 511 nemocných sledovaných po dobu 18 měsíců, a jsou konfrontovány s publikovanými výsledky po 12měsíčním sledování. Dlouhodobější sledování na větším souboru nemocných potvrdilo vysokou adherenci k léčbě, snížení počtu hospitalizací a možnost dalšího zlepšení klinického a funkčního stavu nemocného. V současné době Risperdal Consta představuje pro řadu nemocných optimální léčebnou strategii, především pak u nemocných po opakované hospitalizaci. Je vhodné zvažovat tuto léčbu také u prvních epizod schizofrenie, protože kontinuální psychofarmakoterapie může pozitivně ovlivnit dlouhodobou prognózu.

Klíčová slova: schizofrenie, depotní antipsychotikum, risperidon dlouhodobě působící injekce, adherence.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10 (1): 45–46

Před nástupem AP druhé generace bylo prokázáno v řadě převážně „zrcadlových“ studií, že klasická depotní AP jsou účinnější než klasická perorální AP. Procento času stráveného v nemocnici bylo významně nižší (1) a více nemocných se na depotních AP zlepšilo (46% vs. 19%) než na perorálních klasických AP (2). Bylo zapotřebí určité doby, aby se rozdíl ve prospěch depotních AP prokázal, jak vyplynulo ze studie Hogartha, který srovnával perorální a depotní flufenazin (3). Také bylo prokázáno, že lepší je léčba kontinuální než intermitentní (4). V 80. a 90. letech jsme měli k dispozici více než 10 klasických AP v depotní formě, včetně našich originálních AP – tj. semidepotního chlorothepinu a oxyprothepin dekanóatu. V současné době jsou dostupná v ČR pouze čtyři – flufenazin dekanóat/enantát, flupenthixol dekanóat, haloperidol dekanóat a zuclopenthixol dekanóat. Z druhé strany jsme však dostali do rukou první dlouhodobě působící injekční AP druhé generace, Risperdal Consta.

Je nepochybné, že za odklon od klasických depotních AP je do určité míry zodpovědný mohutný nástup perorálních AP druhé generace. Nicméně i s nimi zůstává problém nízké adherence.

Depotní respektive nová injekční dlouhodobě účinná AP druhé generace mají řadu výhod. Zlepšují adherenci a řeší problém skryté nonadherence. Lze rychle identifikovat nemocného, který není adherentní k léčbě, což dává prostor k řešení této situace. Nevýhoda je, že při výskytu vedlejších účinků nelze AP rychle vysadit. Často zapomínáme, že tyto látky mají také výhodné farmakokinetické parametry: nižší účinnou dávku, chybí metabolismus prvního průchodu játry, menší interindividuální rozdíly v krevních hladinách, užší vztah mezi koncentrací a dávkou, dosažení dlouhodobých stabilních hladin. Klasická depotní AP byla vytvořena většinou esterifikací

s mastnými kyselinami a rozpuštěna v olejovém vehikulu. U Risperdal Consta se naopak jedná o vodní suspenzi mikrosfér enkapsulovaných v polymerové matrix. Consta spojuje výhody klasických depotních AP a AP druhé generace. K těmto nepochybně patří lepší kvalita života a spokojenost nemocných (5).

Různé restrikce pro preskripci Consta vedly k tomu, že její užití zůstává převážně omezeno na nespolečující, chronické nemocné. Consta se nedostává k subpopulaci, kde by její efekt byl nepochybně největší – k nemocným v iniciační fázi onemocnění. Přitom je známo, že právě první epizody schizofrenie mají řadu charakteristik, pro které by tato forma léčby mohla být optimální. První epizody schizofrenie jsou spojeny s vysokou nonadherencí, neochotou brát medikaci dlouhodobě. Je udáváno, že až 75 % nemocných je bez medikace v průběhu 1–2 roků. Do 5 roků relabuje většina nemocných a s každou další epizodou je úzdrava méně kompletní. Kontinuální léčba AP také zmírňuje progresi strukturálních změn CNS a zřejmě také kognitivního deficitu (6, 7, 8). První epizody schizofrenie jsou charakteristické chyběním náhledu onemocnění, ať jsou již důvody podmíněny psychologickými obrannými mechanismy (popření) nebo kognitivním deficitem a případnými strukturálními změnami (9). S tímto souvisí i vysoká nonadherence. Nedávno publikované práce (10, 11) a dostupnost dalších dlouhodobě působících injekčních AP druhé generace potvrzují tento předpoklad.

Proti očekávání většina nemocných tuto formu léčby dokonce preferuje (12) a považuje ji za pohodlnou; nepochybně přináší i klid pro lékaře.

E-STAR

I v případě Risperdal Consta máme důkazy, že podávání může u vybrané populace velmi

významně redukovat počet a délku hospitalizací a příznivě ovlivnit symptomatiku a sociální fungování. Toto jsou nejen výsledky registračních kontrolovaných studií, ale také údaje získané z observační 18měsíční studie realizované v řadě zemí celého světa, která probíhá v naturalistických podmínkách každodenní praxe.

E-STAR je neintervenci, observační, zrcadlová studie. Jejím cílem bylo zhodnocení účinnosti a snášenlivosti léčby u nemocných převedených na Risperdal Consta v přirozených podmínkách u velkého počtu léčených. Jednoduché uspořádání umožnilo účast širokého spektra psychiatrů. Studie neměla žádná vstupní ani vylučovací kritéria a sledovaná data byla součástí běžné klinické praxe. Ke sledovaným parametrům patřily údaje o léčbě (důvod zahájení nebo přerušení léčby, setrvání ve studii, zhoršení event. hospitalizace, souběžná medikace) a hodnocení klinického a funkčního stavu (CGI – Clinical Global Impression, GAF – Global Assessment of Functioning Scale, PSP – Personal and Social Performance Scale, dosažení remise, hodnocení auto a heteroagresivního jednání). Registrace byla prováděna online.

Nedávno byly v naší odborné literatuře publikovány výsledky jednorocního sledování (13). Je vyvíjena snaha prodloužit tuto studii na 2 roky, aby získaná data měla co největší výpovědní hodnotu. V současné době jsou k dispozici data po 18 měsících zahrnující 511 léčených v České a Slovenské republice, která potvrzují údaje získané po ročním sledování na větším souboru nemocných.

Porovnání základních údajů

Roční studie zahrnovala analýzu souboru 280 nemocných léčených po dobu 1 roku, aktuální soubor zahrnuje 511 nemocných, 225 žen (44%) a 286 mužů (56%), léčených 18 měsíců, převážně s diagnózou schizofrenie (431 zařa-

zených, tj. 84,3 %) a schizoafektivní poruchy. Průměrný věk činí 39 roků, průměrné trvání choroby 9 roků. Při vstupu do studie pouze 10 % pracovalo na plný úvazek.

Nejdůležitější předběžné výstupy, kopírující výsledky 1ročního sledování

Vysoká adherence v léčbě

Nejdůležitějším poselstvím pro praxi je vysoká míra adherence k tomuto typu léčby. Po 12 měsících předčasně ukončilo 10/280, tedy retence byla 95 %, po 18 měsících 13/511 léčených (2,5 %), což znamená retenci 97,5 %. Průměrná doba do vysazení u těchto nemocných byla 347,1 dní (SD = 133,3). K nejčastějším důvodům vysazení patřila volba nemocného nebo rodiny (4 léčení, tj. 30,8 %).

Snížení počtu rehospitalizací

Při zrcadlovém srovnání po 1 roce došlo ke snížení výskytu hospitalizací ze 46,8 % na 17,3 %, po 18 měsících byla korespondující procenta 18,7 % a 3,8 %.

Po 18 měsících došlo v průměru analogicky jako po 12 měsících ke statisticky významnému zlepšení ve všech sledovaných parametrech léčby včetně zlepšení dle CGI, GAF a PSP. Kategorické hodnocení (výskyt ano, ne) potvrzuje průměrné hodnoty. Pro udržení nemocného mimo zdi psychiatrických zařízení je významné snížení suicidálních myšlenek (19,9 % vs. 0 %), agresivního chování (15,5 % vs. 0,8 %) a sebepoškozování (7,2 % vs. 0,2 %). Remise bylo dosaženo u 110 nemocných, tj. 22 %. I když došlo k uvedenému zlepšení symptomatiky a sociálního fungování, nezměnila se míra zaměstnanosti – zůstala nadále na 10 %.

Tyto předběžné výsledky korespondují také s pozorováním z mezinárodních registrů e-STAR (14). Jsou povzbuzující, zvláště při srovnání např. s výsledky studie CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) (15). Jedná se o srovnání nepřímé a orientační; nicméně naznačuje, že s nástupem dlouhodobě působících forem AP druhé generace dostáváme do rukou velmi účinnou léčebnou strategii pro významnou část schizofrenních nemocných. Procento nemocných, kteří vydrželi ve studii, je překvapivě vysoké. Přitom tento výběr byl prováděn v podmínkách rutinní péče o nemocné. Je však nutné si uvědomit, že šlo o skupinu nemocných s nonadherencí a nedostatečným efektem předchozí léčby, u které šlo účinnost injekční léčby předpokládat.

Pro potřeby klinické praxe je velmi důležité vytipovat subpopulaci nemocných, u kterých

je vysoce pravděpodobné, že léčba Risperdal Constou bude přínosem: 1. nepochybně jsou na prvním místě reaktori na risperidon, kteří jsou částečně nebo skrytě nonadherentní, 2. nemocní s minimální adherencí na jakoukoliv perorální léčbu (nicméně musí být ochotni přijít event. i za pomoci rodinných příslušníků). K této skupině by měla být přiřazena i část nemocných po první psychotické epizodě. Je naděje, že kontinuální antipsychotická léčba v počáteční fázi onemocnění může ovlivnit další průběh včetně snížení progresu strukturálních změn a zachování sociálně-pracovních funkcí pacientů (6, 7, 8). 3. nemocní, kteří nereagovali dostatečně na jinou předchozí léčbu nebo ji nesnášeli a nebyli doposud risperidonom léčeni.

Změna AP v současné době je nejčastěji užívanou strategií, pokud není první volba dostatečně účinná. Jedinými vodítky pro individualizovanou volbu AP jsou anamnéza včetně pečlivé rodinné anamnézy, zatím nahrazující farmakogenetické metody, klinický obraz a naše znalosti o rozdílných farmakologických profilech jednotlivých AP, které mají konsekvence pro ovlivnění jednotlivých příznaků a výskyt vedlejších účinků. Vždy při změně AP činíme do určité míry krok do neznáma, zatímco změna pro vedlejší účinky je lépe predikovatelná.

K zamyšlení nás nutí následující fakta. Bylo zaznamenáno výrazné zlepšení u souboru nemocných s průměrným věkem 38 roků a trváním choroby 9 roků, to znamená převážně u více či méně chronických nemocných. Nepodařilo se však ovlivnit zařazení do společnosti, pokud bychom hodnotili tento fakt podle pracovního zařazení. Lékaři nejsou schopni v dnešní vysoce kompetitivní společnosti poskytnout nemocným to, po čem řada z nich nejvíce touží – práci jako smysluplnou náplň života.

Pro tvůrce zdravotnické politiky včetně pojišťoven (pokud by na toto slyšeli) je důležitá redukce počtu hospitalizací (včetně zkrácení průměrné doby hospitalizace) a snížení přídatné medikace (13). Tyto skutečnosti mají nepochybně ekonomický dopad.

Závěry

U řady nemocných s psychózou představuje dlouhodobě účinný injekční risperidon optimální léčebnou strategii. Jeho potenciál by měl být více využit u pacientů po opakované hospitalizaci a v iniciační fázi onemocnění, kdy lze zajištěním kontinuální farmakoterapie pozitivně ovlivnit dlouhodobou prognózu nemocného s nadějí zachovat jeho pracovní sociální funkce. Rozšiřuje

terapeutické armamentarium a dává více možností pro individualizovaný přístup. Nové formy léků jsou v současné době také nejvíce užívanou výzkumnou strategií a vyplňují časový prostor do zohlednění nových mechanismů antipsychotického efektu.

Studie e-STAR je sponzorována společností Janssen-Cilag.

Finanční podpora Výzkumným záměrem MSM0021622404.

Literatura

1. Davis JM, Matalon L, Watanabe MD, et al. Depot antipsychotics. Place in therapy. *Drugs* 1994; 47: 741–773.
2. Adams CE, Fenton MKP, Aaraihi S, et al. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs to people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 290–299.
3. Hogarty GE, Schooler NR, Ulrich P, et al. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients. Relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 1283–1294.
4. Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1996; 334: 34–41.
5. Harrison TS, Goa KL. Long-acting risperidone: a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18: 113–132.
6. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorders. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 544–549.
7. Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 985–995.
8. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 63: 361–370.
9. Češková E, Příkrýl R, Kašpárek T, Kučerová H. Insight in first episode schizophrenia. *Int J Psych Clin Practice* 2008; 12: 36–40.
10. Chue P, Emsley R. Long-acting formulations of atypical antipsychotics: time to reconsider when to introduce depot antipsychotics. *Comment in: CNS Drug* 2008; 21: 257–258.
11. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, et al. Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection. *Int Clin Psychopharmacol*, 2008; 23: 325–331.
12. Walburn JK, Gray R, Gournay K, et al. Systematic review of patients and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 300–337.
13. Tůma I, Pečeňák J, Mohr P, et al. Risperidal Consta – dlouhodobě působící injekce v léčbě schizofrenie a schizoafektivní poruchy: předběžné 12měsíční výsledky projektu E-STAR v České a Slovenské republice. *Čes a slov Psychiatr* 2008; 104: 59–67.
14. Olivares JM, Rodriguez-Martinez A, Burón JA, et al. Cost-effectiveness analysis of switching an antipsychotic medication to long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia: a 12-and 24-month follow-up from the e-STAR database in Spain. *Appl Health Econ Health Policy* 2008; 6: 41–53.
15. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

*Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
eceskova@fnbrno.cz*