

Postoje psychiatrů k depotní léčbě

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Nejprve je shrnuta historie a současnost depotní léčby antipsychotiky (AP). V současné době máme k dispozici v depotní formě i AP 2. generace. Při dlouhodobé léčbě se ukazuje, že depotní AP jsou úspěšnější v prevenci relapsů než perorální léčba. Vzhledem k tomu, že lékaři diagnostikují a volí léčbu, jsou jejich postoje k různým formám léčby důležité. Lékaři používají depoty konzervativním způsobem a většinou je podávají po několika epizodách z důvodů nonadherence. Pacienti by měli být informováni o různých formách léčby v časných fázích nemoci a měli by mít možnost rozhodovat o formě léčby.

Klíčová slova: schizofrenie, depotní antipsychotika, nonadherence, postoje k depotní léčbě.

Psychiatrists attitude to antipsychotic depot treatment

At first history and current use of treatment with depot antipsychotics (AP) is summarized. Nowadays also the 2nd generation APs in depot formulation are available. With long-term treatment the depot APs are better in the relapse prevention in comparison with oral APs. Because psychiatrists diagnose and choose the treatment, their attitudes to different formulations of treatment are important. Psychiatrists seem to use depots in a conservative way and mostly introduce them after several episodes and for reasons of nonadherence. Patients should be informed about different forms of treatment during early stages of the illness and they should be involved in the decision for a certain treatment form.

Key words: schizophrenia, depot antipsychotics, nonadherence, attitudes to depots.

Psychiatr. praxi 2013; 14(3): 102–104

Historie a současnost depotní antipsychotické léčby

Depotní formy antipsychotik (AP) 1. generace jsou k dispozici od počátku 70. let a staly se významným doplňkem léčebného armamentária schizofrenie. V řadě studií byl prokázán významně nižší výskyt a trvání hospitalizací ve srovnání s perorální léčbou (1).

Po nástupu AP 2. generace, která byla zpočátku dostupná pouze v perorální formě, psychiatři zaujali spíše negativní postoj k depotní léčbě AP 1. generace. Předpokládána lepší adherence k perorálním AP 2. generace ve srovnání s 1. generací nebyla prokázána (2). S dostupností AP 2. generace v depotní formě lze předpokládat, že spojení výhod depotní formy s výhodami 2. generace povede k jejich častějšímu užití.

V současné době již máme v ČR tři AP 2. generace v depotní formě, tj. risperidon ve formě rozpustných mikrosfér, paliperidon palmitát a olanzapin pamoát. Místo názvu depotní forma se dnes často můžeme setkat s označením dlouhodobě účinkující injekce AP. U všech byl prokázán efekt v kontrolovaných studiích vůči placebu (3).

Risperidon v depotní formě máme k dispozici nejdéle. Jeho podávání je spojeno se signifikantně nižším rizikem hospitalizací ve srovnání s ostatními depoty nebo perorální léčbou AP 1. a 2. generace (4). U nemocných s 1. epizodou schizofrenie byl dobře tolerován a vedl k lepší adherenci než perorální risperidon v prospektivní, randomizované,

kontrolované studii (5). Ve dvouleté otevřené studii u stejné populace 64% nemocných dosáhlo remise a 97% vydrželo ve studii (6). Jeho efekt a bezpečnost byl prokázán také u starší populace (7). S paliperidon palmitátem zatím nemáme studie srovnávající jeho efekt s perorální formou, ale ve srovnání s risperidonom byl stejně účinný (8). U olanzapin pamoátu se může vyskytnout postinjekční syndrom, proto je nutné sledovat nemocné 3 hodiny po aplikaci (8, 9).

K hlavním výhodám depotních forem patří:

- zlepšení adherence k léčbě
- není třeba připomínat medikaci
- nejsou problémy s absorpcí z gastrointestinálního traktu
- obchází metabolismus prvního průchodu
- není riziko náhodného nebo úmyslného předávkování

K dalším pak lze ještě nepochybně řadit pravidelný kontakt se zdravotnickými profesionály a transparence non-adherence a větší stabilita krevních hladin, což přispívá k lepšímu efektu a profilu nežádoucích účinků.

Nevýhody

- snížená flexibilita v podávání
- úprava na optimální dávku je časově náročnější proces
- opožděný ústup nepříjemných nežádoucích účinků při vysazení
- občasné kožní reakce v místě vpichu (bolestivost, edém, svědění, zatvrdlina)

Problém může být pacientova neochota přijmout injekce a pocit kontroly (3).

Srovnání depotní a perorální léčby

V nedávné metaanalýze bylo zahrnuto 10 randomizovaných kontrolovaných studií, trvajících minimálně jeden rok, srovnávajících depotní léčbu (8 studií s AP 1. generace, 2 s AP 2. generace) s perorální antipsychotickou léčbou u ambulantních nemocných se schizofrenií (10). V této metaanalýze byla depotní AP významně lepší než perorální, pokud se týká výskytu relapsů, ne však rehospitalizací, dropoutů a nonadherence. Byly zahrnuty pouze déletrvající studie vzhledem k tomu, že rozdíl v účinku mezi depotní a perorální léčbou, pokud je, se projeví až po delší době podávání, jak dokumentuje starší studie Hogartyho (11). Rozdíly v naturalistických studiích hovoří podstatně více ve prospěch depotů. Důvodem je nepochybně také skutečnost, že byli již cíleně vybráni nemocní, o kterých se psychiatři domnívali, že bude pro ně léčba depoty prospěšná, tj. hlavně pacienti s relapsy podminěnými problémy s adherencí. U nemocných zařazených do studie e-STAR (Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry) v ČR a SR jsme zjistili nejen pokles hospitalizací při zrcadlovém srovnání za stejné období, ale i významné snížení psychopatologie v průběhu dvou roků podávání depotní formy risperidonu a vysokou retenci ve studii (84%) (12).

Současné užití depotů ve světě

Současná preskripce depotních AP nedosahuje v řadě zemí ani 20 % (13). I když přímý vztah mezi částečnou adharencí a rizikem hospitalizace byl prokázán (14) a depoty zlepšují adharenci a redukuje relapsy, jejich užití v různých zemích se liší. V některých zemích jsou užívány sporadicky, jako např. v USA a Francii, v UK a Austrálii jsou předepisována častěji (10).

Indikace depotních AP

Většina současných doporučených postupů (guidelinů, algoritmů) pro udržovací léčbu schizofrenní poruchy klade důraz na aplikaci depotů u nemocných s častými relapsy a hospitalizacemi, které souvisí s částečnou nebo plnou nonadharencí a dále zdůrazňují pacientovy preference (11, 15).

Problémy s adharencí k perorální léčbě se mohou týkat přibližně poloviny nemocných se schizofrenií. Glazer (13) udává nonadharenci na perorálních AP přibližně u 50 % nemocných se schizofrenií. Dle Valensteina (16) 61 % nemocných má problémy s adharencí v některém údobí v průběhu 4letého období. Adherence s depotními AP je příznivější. Dva přehledy zabývající se nonadharencí při léčbě depoty udávají její výskyt v průměru 24 % (0–54 %) (17, 18). V novější studii je udáváno, že 26 % nemocných léčených depoty vykazuje špatnou adharenci na základě doby, po kterou byla vynechána aplikace depotní injekce (19). Depoty ukáží otevřenou nonadharenci, když se nemocný nedostaví k aplikaci injekce, ale neřeší situaci, kdy nemocný není ochotný přijít. Vysazení medikace je nejvýznamnější prediktor relapsu.

I když psychiatrii pohlíží na adharenci jako na klíčový faktor při zvažování preskripce depotů (20), některé studie ukazují, že psychiatrii neumí dobře identifikovat pacienty, kteří mají problémy s adharencí a mají tendenci adharenci u svých pacientů přeceňovat (21). Částečná nonadherence začíná brzo po propuštění. V problematice adherence hraje největší roli pacient a jeho lékař. Pokud nemocný pocituje úlevu a léčba mu pomůže dosáhnout některé jeho osobní cíle, je ochotný ji akceptovat.

Postoje psychiatriů k depotní léčbě

Velmi důležitou úlohu hraje lékař, který diagnostikuje a vybírá a provádí léčbu, proto byly postoje psychiatriů k depotní léčbě zkoumány v řadě studií. Většinou se jednalo o dotazníkové studie.

Na světovém kongresu biologické psychiatrie v r. 2005 byl aplikován psychiatriím dotazník zaměřený hlavně na zjištění důvodů, proč nejsou

depotní AP (1. i 2. generace) u pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní psychózou předepisována. Většina dotazovaných byli zkušení starší soukromí psychiatrii. Jako nejčastější důvod byla udávána dostatečná adherence k perorální medikaci a odmítání depotů nemocnými. Roli hrála také vysoká cena jediného v té době dostupného depotního AP 2. generace (22). V této souvislosti je zajímavé, že nedávný přehled ukázal, že preference depotů záleží na tom, zda pacient má s nimi osobní zkušenost (23, 24). Řada pacientů, kteří jsou léčeni depoty, je preferují před perorálními (25).

Další dotazníková studie o postojích psychiatriů byla provedena nedávno v severozápadní Anglii (26). Většina dotazovaných (n = 102) spojovala depoty s lepší adharencí (89 %) k léčbě. Podstatná část byla přesvědčena, že depoty by neměly být užívány u 1. epizod schizofrenie (38 %) a že pacienti vždy preferují tablety (33 %). Přes skutečnost, že většina považuje depoty za účinné a je k dispozici více AP 2. generace v depotní formě, došlo ke snížení jejich preskripce v posledních 5 letech. Ve srovnání s předchozí podobnou studií stejné skupiny autorů, signifikantně méně dotázaných považovalo depoty za stigmatizující a zastaralé (27).

Nedávno byla publikována první studie, která srovnávala postoje psychiatriů, pacientů a příbuzných (15). Dotazník vyplnilo 255 účastníků (83 pacientů, 81 psychiatriů v privátní praxi a 91 příbuzných). Jedním z hlavních zjištění bylo, že pacienti obecně mají negativnější postoje k depotům než psychiatrii a příbuzní. Zvláště se bojí, že bude omezena jejich autonomie a že injekce budou bolestivé. 67 % pacientů nikdy nedostalo od psychiatra informaci o depotní léčbě. Avšak je také známo, že retrospektivní údaje nebývají spolehlivé (19). Psychiatrii uznávali výhody depotní formy, nepovažovali ji za výhodnější než perorální formu. 3 ze 4 psychiatriů udávají, že své pacienty o možnostech různých lékových forem informovali. Psychiatrii nejčastěji podávají depoty nemocným se špatnou adharencí nebo pokud si je pacienti přejí. Toto je v souladu s předchozími nálezy (20). Téměř nikdy je nedoporučují po první epizodě. Psychiatrii anticipují negativní postoje pacientů k depotům, což je odrazuje od poskytování informací a tím nechtěně posilují negativní postoje k depotům. Více než 50 % příbuzných zastává názor, že pacienti neberou medikaci dobrovolně a mají pozitivnější postoje k depotům než pacienti. Toto je v souladu s tím, že příbuzní nedůvěřují v adharenci pacientů, a tedy oceňují výhody depotů v zajištění adherence.

Patel se spoluautory (28) zjišťoval postoje zdravotních sester a srovnával je s postoji psychiatriů. 34 % dotazovaných zastávalo názor, že depoty jsou zastaralé a 44 % je považovalo za stigmatizující. Ve srovnání s psychiatrii si sestry signifikantně častěji myslely, že depoty kompromitují pacientovu autonomii. Znalost pozitivně korelovala s pozitivními postoji.

Depotní léčba u prvních epizod schizofrenie

Potřeba dlouhodobé léčby u těchto nemocných je známa. Robinson (29) zjistil, že 18 % pacientů do 5 roků po symptomatické úpravě z první epizody schizofrenie nemělo další epizodu, avšak relaps byl 5x častější u těch, kteří vysadili medikaci. Kane se spoluautory (30) udával relaps u 40 % nemocných na placebo a žádný na medikaci po 1 roce. Z toho vyplývá, že pouze malá část nepotřebuje medikaci k prevenci relapsu, ale tyto pacienty neumíme identifikovat. K významným prediktorům nonadherence u nemocných s první epizodou schizofrenie patří přetrvávající abúzus, deprese a špatná reakce na akutní léčbu. U většiny prvních epizod je velmi dobrá reakce na léčbu, většina dosáhne symptomatické remise během 6–12 měsíců (31), avšak mnoho pacientů a jejich nejbližších plně nepřijmou realitu nemoci a řada kliniků předpokládá, že pacienti v této fázi nebudou chtít akceptovat léčbu depoty. Jsou však studie, které naznačují, že užití depotů je v iniciační fázi onemocnění schůdné a může mít výhody (6, 14).

Ani první AP 2. generace v depotní formě nebylo u prvních epizod schizofrenie doporučováno (22). Tento postoj se příliš nezměnil. I v nejnovější dotazníkové studii stejné skupiny autorů cílené na postoje psychiatriů k předpisu depotů v této indikaci bylo zjištěno, že přes dostatečné důkazy o jejich účinnosti jsou předepisovány málo. K nejčastějším důvodům patřily: 1. limitovaná dostupnost různých AP 2. generace v této formě, 2. časté odmítání injekční formy pacienty, 3. předpokládaný skepticismus pacientů spočívající v tom, že nemají vlastní zkušenosti s relapsem (32). Dále autoři zjistili, že 26 % nemocným s první epizodou dotazovaní psychiatrii nabídli depoty a 13 % byly předepsány. Z uvedeného vyplývá, že psychiatrii by měli nabídnout depotní léčbu všem, včetně nemocných s prvními epizodami a nevycházet z předpokladu negativního postoje pacienta k této formě léčby.

Depotní léčba u farmakorezistentní schizofrenie

Není známo, do jaké míry nonadherence přispívá k rozvoji farmakorezistence. Málo kliniků

stanoví hladiny před tím, než začne pacienta považovat za rezistentního. U některých pacientů může k rezistenci přispívat nízká biologická dostupnost nebo rychlý metabolismus (33).

Postoje psychiatrů k depotům u nás

Na základě předběžného dotazníkového výzkumu aplikují naši psychiatři depotní AP častěji než ukazují aktuální celosvětová data, což je i historicky opodstatněné (osobní sdělení). Perspektivně budou publikovány údaje o postojích našich psychiatrů, které byly získány podobně jako doposud publikované studie.

Aktuální závěry pro klinickou praxi

Kdo je vhodný kandidát na léčbu depoty?

Depotní léčba by měla být zvažována u všech nemocných, kteří potřebují dlouhodobou léčbu a neberou medikaci pravidelně. Dále to jsou nemocní, kteří tuto léčbu preferují.

Kdo je nevhodný kandidát?

Z druhé strany nejsou vhodní 1. pacienti, kteří konzistentně prokazují adherenci k perorální léčbě a preferují ji, 2. nemocní odmítající depotní léčbu, 3. nemocní nereagující nebo netolerující medikaci dostupnou ve formě depotů. Depoty nejsou zatím obecně doporučovány u prvních epizod a farmakorezistence.

Jak podávat depotní AP?

Pro dosažení optimálního efektu by depotní AP měla být předepisována v doporučených dávkách a intervalech. Je v rámci dobré klinické praxe, že před aplikací aplikujeme testovací dávku perorálního AP, abychom se vyhnuli závažným nežádoucím účinkům.

Kdy začít s podáváním depotního AP?

Co nejdříve po zlepšení akutních příznaků.

Závěry

Psychiatři užívají depoty konzervativním způsobem a nejčastěji je aplikují po několika epizodách z důvodů nonadherence. Lékaři by měli být více aktivní a informovat nemocné o různých možnostech léčby v časných stádiích nemoci. Negativní postoje pacientů mohou souviset s nízkou informovaností. Část nemocných může preferovat depotní formu. Pokud nebudou depoty podávány i v časných fázích nemoci, budou zatíženy stigmatizací. Řada příbuzných a pečovateli je osobně zaangažována do administrace perorální medikace nemocného a depoty jim v tomto přinášejí obrovskou úlevu. Studie ukazují, že pacienti i klinici nadhodnocují míru adherence.

Literatura

1. Davis J M, Matalon L, Watanabe MD, Blake L, Metadon L. Depot antipsychotic drugs place in therapy. *Drugs* 1994; 47: 741–773.
2. Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry* 2002; 159: 103–108.
3. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological treatment of Schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 2–44.
4. Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astrue B, et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS). *Schizophr Res* 2011; 134: 187–194.
5. Weiden PJ, Schiller NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa A, Goldfinger SM. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1397–1406.
6. 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.
7. Kissling W, Glue P, Medori R, Simpson S. Long-term safety and efficacy of long-acting risperidone in elderly psychotic patients. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 505–513.
8. Fleischacker WW, Gopal S, Lane R, et al. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 22: 1–12.
9. Kane JM, Derme HC, Naber D, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 181–189.
10. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011; 127: 83–92.
11. Hogarty E, Schooler N, Ulrich R, 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.
12. Češková E, Pečeňák J, Tůma I, Mohr P, Anders M. Účinnost dlouhodobě působících injekcí risperidonu (Risperdal Consta) v léčbě schizofrenní a schizoafektivní poruchy: dvouleté výsledky studie e-STAR v České a Slovenské republice. *Čes a slov Psychiat* 2011; 107: 137–143.
13. Glazer WM. The depot paradox. *Behav Health* 2007; 27: 44–46.
14. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalisation among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 886–891.
15. Jaeger M, Roster W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: A survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res* 2010; 175: 58–62.
16. Valenstein M, Ganozcy D, McCarthy JF, Myra Kim H, Lee TA, Blow FC. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1542–1550.
17. Young JL, Zonana HV, Shepler L. Medication noncompliance in schizophrenia: modification and update. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1986; 14: 105–122.
18. Young JL, Spitz TR, Hillbrand M, Dancir G. Medication adherence failure in schizophrenia: a forensic review of rates, reasons, treatments and prospects. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1999; 27: 426–444.
19. Skinner TC, Barnard K, Craddock S, Parkin T. Patient and professional accuracy of recalled treatment decisions in outpatient consultation. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 557–560.
20. Lambert T, Brennan A, Castle D, Kelly DL, Conley RR. Perception of depot antipsychotics by mental health professionals. *J Psychiatr Pract* 2003; 9: 252–260.
21. Byerly M, Fisher R, Whitley K, et al. A comparison of electronic monitoring vs clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005; 133: 129–133.
22. Heres S, Hamann J, Kipling W, Leucht S. Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1948–1953.
23. Heres S, Schmitz FS, Leucht S, Palonk FG. The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 275–282.
24. Waddell L, Taylor M. Attitudes of patients and mental health start to antipsychotic long-acting injections: a systematic review. *Br J Psychiatry* 2009; 52(suppl): S43–50.
25. Walburn J, Gray R, Gournay K, Quraishi S, David AS. Systematic review of patient and nurse attitudes in depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 300–307.
26. Patel MX, Hamad PM, Chaudhry IB, et al. Psychiatrists use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1473–1482.
27. Patel MX, Nikolaou V, David AS. Psychiatrists' attitudes to maintenance medication for patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2003; 33: 83–89.
28. Patel MX, De Zoysa N, Baker D, David AS. Antipsychotic depot medication and attitudes of community psychiatric nurses. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2005; 12: 237–244.
29. 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.
30. Kane JM, Quitkin F, Rifkin A, et al. Fluphenazine versus placebo in patients with remitted acute first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 70–73.
31. Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM. Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31: 705–722.
32. Heres S, Reichhart T, Hamann J, et al. Psychiatrists attitude to antipsychotic depot treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2011; 26: 297–301.
33. Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry* 2009; 195(suppl): S63–67.

Článek doručen redakci: 27. 4. 2013

Článek přijat k publikaci: 20. 6. 2013

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
eceska@med.muni.cz

