

VÝVOJ DÁVKOVÁNÍ QUETIAPINU V KLINICKÉ PRAXI

DOGMA, NEBO DOPORUČENÍ?

MUDr. Luboš Janů, Ph.D.

Psychiatrická klinika, FN, Plzeň

Quetiapin je atypické antipsychotikum s výtečným profilem snášenlivosti. Na základě dat získaných ze studií a z klinické praxe se zdá, že jsou vhodné vyšší dávky a rychlejší titrace, než byly doporučovány dosud – cca 600 mg během 3–4 dní. V úvodní části je podán přehled vývoje dávek a návrhů titrace. Dále jsou uvedena data získaná z vybraných zařízení České republiky. Klíčová slova: quetiapin, dávka, titrace, schizofrenie, bipolární porucha.

Úvod

V léčbě schizofrenie je doporučeno užít dávku antipsychotika, která zprostředkuje alespoň 60–65 % D2 okupanci. Při vyšších dávkách (vyšší D2 okupanci) dochází již k nežádoucím účinkům, vázaným na D2 blokádu – neuroleptické dysorii, hyperprolaktinémii, extrapyramidovému syndromu (9, 10). Stejně jako v případě klopazinu (D2 okupance 71 % 1–2 h po administraci 350 mg) i quetiapin v dávkách 300–600 mg po 2 h vykazuje 60 % okupanci striatálních D2 receptorů včetně elevace prolaktinu (12). Limitací těchto studií je omezený počet pacientů a jejich specifita = spolupracující, nedlouho léčení pacienti.

Quetiapin je atypické antipsychotikum s unikátním mechanismem účinku vlivem relativně nízké vazby na D2 receptory. K tomu dochází díky nižší afinitě a rychlé dissociaci z D2 receptorů. K významné okupanci tedy dochází, ale jen na velmi krátkou dobu, podobně jako v případě klopazinu, s návratem do normy zhruba do 2 hodin (11).

Dávkování a titrace v minulosti

V původních dávkovacích schématech (SPC 2002) bylo doporučeno dosáhnout dávek 150–750 mg denně. Dávky v rozmezí 150–600 mg denně byly zhodnoceny jako optimálně účinné, dávky vyšší (600 mg) byly doporučeny jen při neúspěchu nižších dávek, u pacientů rezistentních na běžnou terapii (13). Za obvyklou dávku bylo považováno 300–400 mg. Této dávky bylo dosaženo během 5 dní.

Na základě výsledků dvojité slepé studie porovnávající dávky 250 mg nebo nižší a dávky vyšší (do 750 mg) byla stanovena potřeba dávek vyšších než 250 mg (27). Již v roce 1997 ale byla publikována studie prokazující vyšší účinnost ještě vyšších dávek quetiapinu. Resp. 600 a 750 mg v celkovém BPRS skóru oproti dávkám 300, 150 a 75 mg denně (2).

Vzhledem k potřebě akutní antipsychotické medikace při relapsu onemocnění byla pomalá titrace do účinné dávky v klinické praxi

velkým problémem. Nástup účinku antipsychotik je zaznamenán již během 1. týdne (26). Současná doporučená titrační schémata pro léčbu schizofrenie a bipolární poruchy proto doznala změn.

Dávkování v klinických studiích posledních let

V randomizované studii (otevřená dávkování, zaslepen hodnotitel) bylo porovnáváno 400–800 mg quetiapinu, 10–20 mg olanzapinu a 4–8 mg risperidonu. V konci sledování bylo dosaženo dávek 602,4 mg quetiapinu denně, 14,6 mg olanzapinu a 4,3 mg risperidonu denně při srovnatelné účinnosti (23).

V novější dvouroční severoamerické studii denní dávky quetiapinu rostly z 569 ± 188 mg ve 12 měsících na 614 ± 187 mg denně ve 24 měsících. Do studie vstoupili krátce léčení pacienti se schizofrenií (18). Nad důvody nárůstu dávky můžeme pouze spekulovat.

Mírně odlišná je situace u jednotlivých indikací. Pro léčbu negativních symptomů byla stejná účinnost zaznamenána u dávky 541,9 mg quetiapinu a 4,9 mg risperidonu (22). Jednalo se tedy o dávky spíše vyšší. Je důležité si uvědomit, že ve všech studiích bylo dávkovací rozmezí ohraničeno horní hranicí 750 nebo 800 mg.

Při léčbě mánie v rámci bipolární poruchy je nyní doporučeno dosáhnout dávky 600 mg denně a následně dle potřeby až do 800 mg v rychlejší titraci než dosud (SPC 2004, 1).

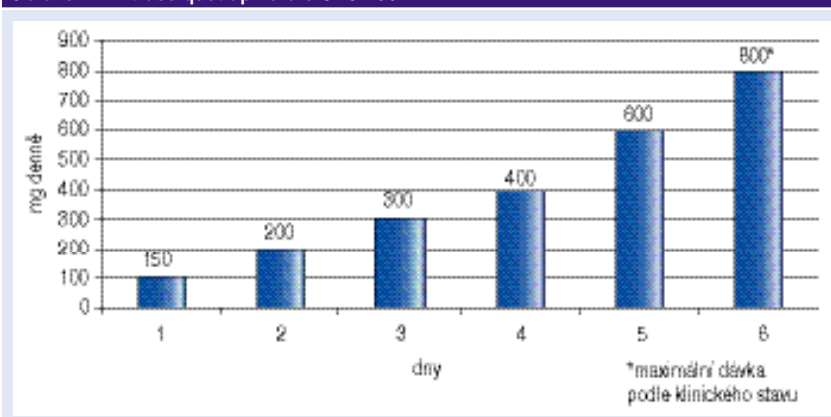
Doporučení se opírá o zjištění masivnější vyšší účinnosti relativně vyšších dávek v terapii mánie. Střední dávka quetiapinu v monoterapii u respondérů byla v 21. dni 586 mg denně a v 84. dni 651 mg. Ve studii hodnotící terapii mánie byly použity dávky 598 ± 198 mg denně v monoterapii a 492 ± 204 mg quetiapinu denně v kombinaci s lithiem nebo valproátem, většina respondérů užívala cílovou dávku 400–800 mg (18, 20).

Na kombinaci s thymoprofylaxi pacienti dosahovali dávek v 21. dni 504 mg, u respondérů 584 mg. Jednadvadesát procent úspěšně léčených pacientů užívalo více než 400 mg, 59 % 600 mg nebo více (24).

V konci studie 80 % respondérů na quetiapin v kombinaci a 92 % s monoterapií dosáhlo denní dávky 400 mg ve 4. dni. Tedy nejrychleji, jak bylo ve studii povoleno. Dávky byly, tak jako v předchozích studiích, omezeny dávkovacím schématem do 800 nebo 750 mg denně. Významně vyšší počet respondérů v těchto studiích užívalo dávky vyšší než 600 mg denně.

V terapii depresivní fáze bipolární poruchy jsou, v souladu s daty o depresivních

Obrázek 1. Titrace quetiapinu dle SPC 2004

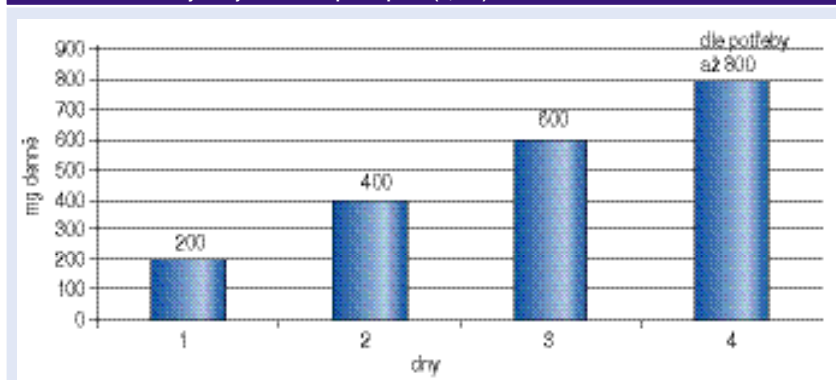


Tabulka 1. Ekvivalenty antipsychotik a doporučené rozmezí (30)

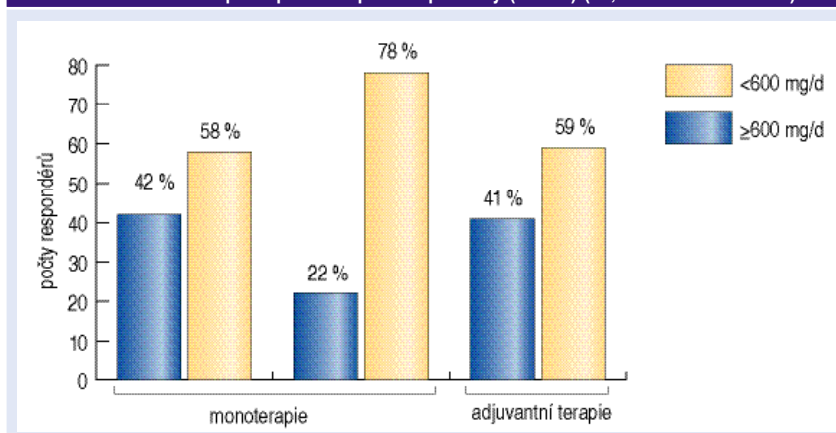
Generické názvy antipsychotik	ekvivalenty 8 mg haloperidolu, 400 mg chlorpromazinu	doporučené dávkovací roz- mezí (dle autora) pro léčbu schizofrenie v USA
risperidon	3	2–6
olanzapin	15	10–30*
quetiapin	500	400–1200*
ziprasidon	100	80–240*
aripiprazol	15	10–30

*Dávky překračují doporučené rozmezí FDA, EMEA, i zvyklosti v Evropě.

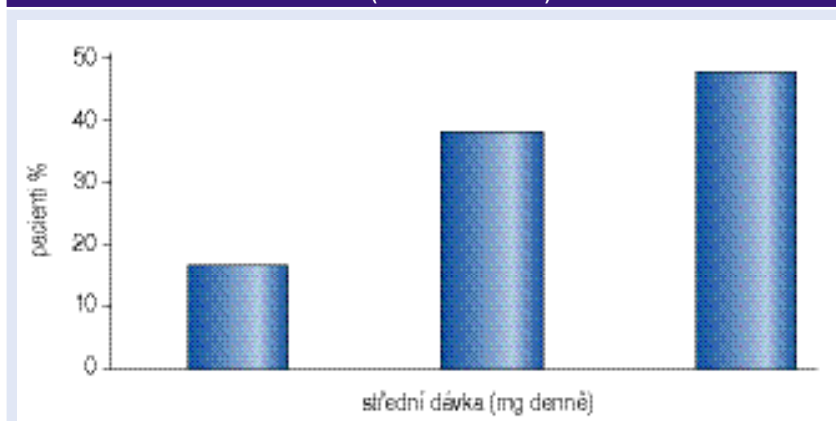
Obrázek 2. Návrh rychlejší titrace quetiapinu (1, 28)



Obrázek 3. Dávkování quetiapinu u bipolární poruchy (mánie) (18, data Astra Zeneca)



Obrázek 4. Dávkování ve studiích OLE (data Astra Zeneca)



symptomech schizofrenie a se zobrazovacími studiemi, užívány nižší dávky antipsychotik.

Nicméně v léčbě bipolární deprese byly stejně účinné dávky 300 a 600 mg denně (4).

Dávkování v klinické praxi

V klinické praxi byl zaznamenán nárůst běžně používaných dávek již před třemi lety. Mezi lety 1999–2001 vzrostla průměrná dávka quetiapinu používaného u všech diagnóz

(n=33 000) o 25,7 % (z 261,9 na 329,2 mg denně), zatímco dávka olanzapinu a risperidonu vzrostla jen mírně (z 16,8 na 17,8 mg, resp. z 4,9 na 5,3 mg denně). Dávky v USA narůstaly ještě výrazněji. Ovšem tyto údaje mohly podstatně ovlivnit důvody, z jakých byla antipsychotika nasazována (8). Ve stejném období byl nárůst dávek zaznamenán i dalšími autory (5). Ve studiích OLE (the open-label extension fáze 3 randomizovaných klinických studií u pacientů se schizofrenií n=415) byla léčena většina pacientů dávkami quetiapinu v rozmezí 500–800 mg denně viz obrázek 4 (data on file AstraZeneca).

V Austrálii bylo velké rozpětí dávek používaných na akutních jednotkách. Risperidon byl dávkován 0,5–12 mg, olanzapin 5–40 mg a quetiapin 50–1 800 mg denně. Nicméně při propuštění se jednalo o dávku 576 mg. V účinnosti jednotlivých preparátů nebyl shledán rozdíl (14).

V léčbě symptomů schizofrenie tedy dochází k nárůstu dávek běžně používaných i volených v rámci kontrolovaných studií.

Data o vyšších dávkách

Zřejmě nejznámější zprávou o snášenlivosti vyšších dávek je maďarská studie sledující 35 pacientů s dávkami quetiapinu 1 000–1 600 mg denně. Všichni pacienti studii dokončili, z nežádoucích účinků byla nejčastěji pozorována ortostatická hypotenze (14,2 %), sucho v ústech (6 %) a somnolence (6 %) (19). Podobných dat však byla publikována celá řada, sledující dávky přechodně až 2 000 mg denně (21).

Data o rychlejší titraci

Potřeba rychlejší titrace je zdůvodněna snahou o rychlejší nástup účinku při výtečné snášenlivosti quetiapinu. Zvažováno bylo podávání 400 mg v 2. dni a až 800 mg v 4. dni, v případě potřeby v závažných případech 300 mg 1. den, 600 mg 2. den a 900 mg 3. den (1). Byla provedena studie randomizovaně srovnávající snášenlivost quetiapinu u pacientů, kteří dosáhli dávky 400 mg v 2., 3., nebo 5. dni (jako dle standardního schématu). Z celkového počtu 22 pacientů studii ukončili 3. Z nežádoucích účinků se vyskytla nejčastěji agitace (29–41 %), cefalea (19–32 %), ortostatická hypotenze (14–19 %), insomnie (5–27 %), dyspepsie (10–21 %) a somnolence (8–14 %). Mezi pacienty nebyl ve snášenlivosti zjištěn významný rozdíl (28). Obava z vyššího výskytu nežádoucích účinků se tedy nepotvrdila.

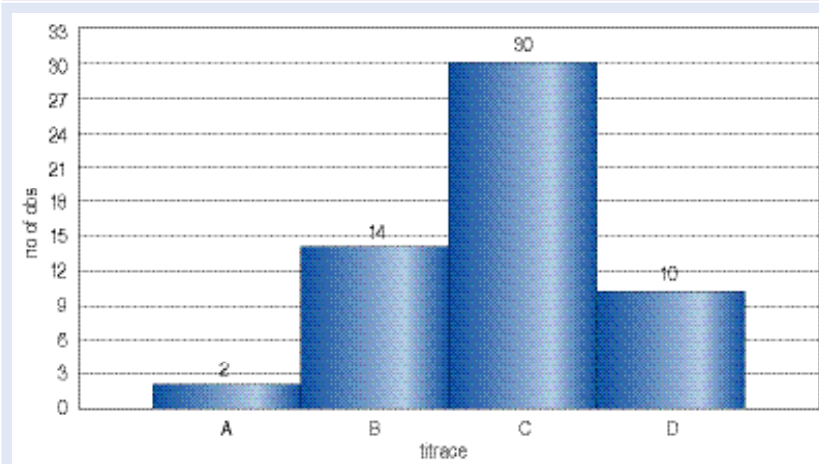
Nežádoucí účinky

Další oblast, kterou je s rozmezím terapeutických dávek a rychlostí titrace nutno zmínit,

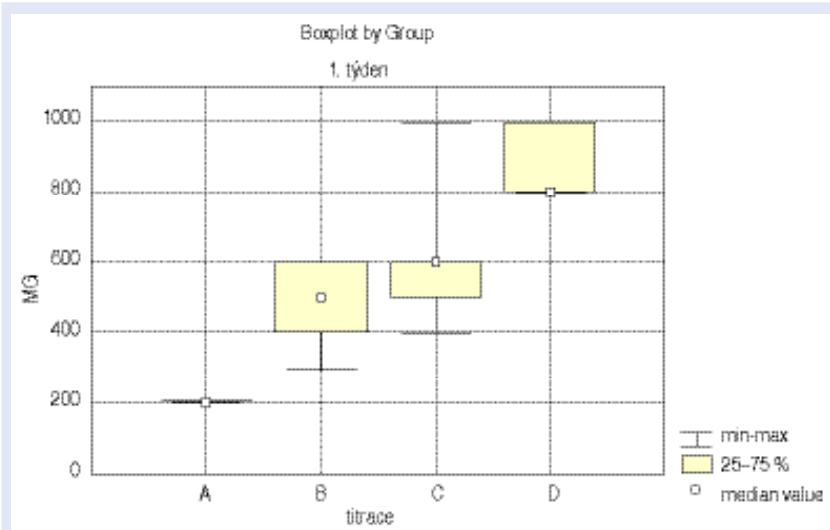
Obrázek 5. Dávky podávané ve sledovaném období



Obrázek 6. Rychlost titrace do cílové dávky



Obrázek 7. Výše denní dávky quetiapinu – rozděleno dle rychlosti titrace – v 1. týdnu



jsou nežádoucí účinky a související adherence k doporučené farmakoterapii.

Oblast adherence byla zmíněna v předchozích číslech tohoto časopisu. Jedná se o komplexní problém, velmi významný jak pro lékaře, pečovatele, tak i pacienty. Je důležité, kolik pacientů setrvává na prospěšné

medikaci. Tedy kolik pacientů stále užívá, jaká je kvalita života medikovaných pacientů a kolik procent nemocných (ve srovnání s ostatními antipsychotiky) je ve sledovaném období bez relapsu. Samostatnou kapitolou je adherence pacientů s bipolární poruchou. Srovnání mezi atypickými antipsychotiky jsou

zde velice řídká. Přesto se zdá být pacienty quetiapin lépe přijímán než ostatní atypická antipsychotika (25).

Z nežádoucích účinků jsou významné sexuální dysfunkce. Zde byl opakovaně quetiapin zhodnocen jako nejšetnější antipsychotikum. Je otázkou, nakolik se na tomto zjištění podílely užívané dávky. Nicméně v průřezové studii byl quetiapin zatížen nejmenším množstvím sexuálních dysfunkcí mezi sledovanými antipsychotiky a v randomizovaném sledování byl výskyt sexuálních dysfunkcí při quetiapinu (denně 580 ± 224 mg) výrazně nižší než při risperidonu (denně $3,2 \pm 1,3$ mg) (1, 16). Stejně tak byl zaznamenán nejen nízký výskyt hyperprolaktinémie, ale i návrat elevované prolaktinémie k normě po změně antipsychotika na quetiapin (6, 7).

U extrapyramidového syndromu je popísána míra výskytu podobná jako u placeba. Pacienti s bipolární poruchou jsou na výskyt extrapyramidového syndromu, zejména akathizií, citlivější než pacienti se schizofrenií. Výskyt akathizií nebyl ovlivněn ani při komedikaci lithiem nebo valproátem (3).

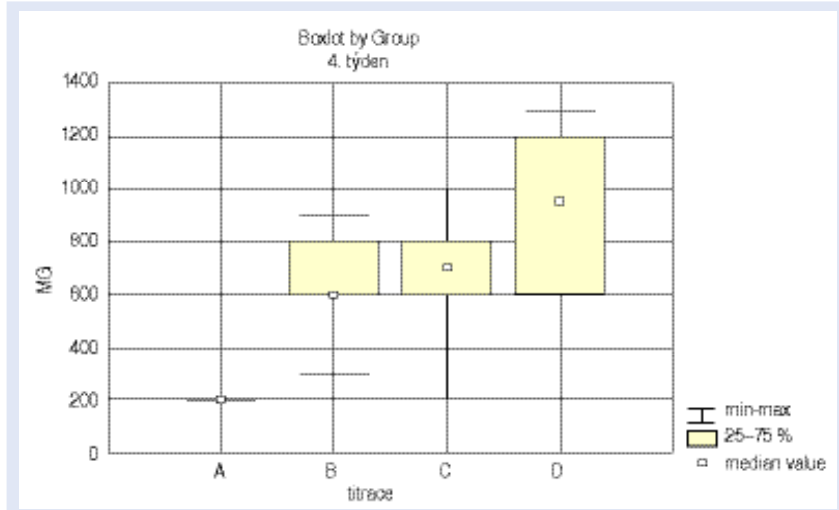
Dle souhrnu o přípravku: „Při léčbě quetiapinem v běžných dávkách se může vyskytnout mírná slabost, závrať, suchost v ústech, rýma, dyspepsie nebo obstrukce. Může také dojít k mírné somnolenci, zejména během prvních dvou týdnů léčby, která obvykle při dalším užívání přípravku vymizí“ (data on file AstraZeneca).

Doporučení expertů

Výše uvedená fakta účinnosti a snášenlivosti antipsychotika ovlivnila i doporučení expertů (viz níže). Jednoznačné doporučení změny dávkovacích schémat je však rizikem. Rozhodnutí-názory expertů jsou tedy opatrná a ponechávají spíše prostor pro „volnou ruku“ lékaře (15). V tabulce 1 jsou uvedeny ekvivalenty dávek atypických antipsychotik a doporučení terapeutického rozmezí pro léčbu schizofrenie v USA prezentované na loňské konferenci APA (30).

Retrospektivní data z ČR

Je otázkou, jakým způsobem je dávkován quetiapin v České republice. Ve vybraných zdravotnických zařízeních byla retrospektivně (1/2004–8/2004) sledována titrační schémata a dávky (1., 2., 4. týden) u všech pacientů nově medikovaných quetiapinem, léčených pro schizofrenii, schizoafektivní psychózu a bipolární poruchu. Jednalo se celkem o 71 pacientů, z toho 41 žen, věkové rozmezí 19–58 let. Jakékoli nežádoucí účinky se vyskytly u 28 pacientů v 1. týdnu (ortostatická hypotenze u 13 pacientů (18,3%), sedace u 9 (12,7%) a palpitace u 8 (11,3%)

Obrázek 8. Výše denní dávky quetiapinu – rozděleno dle rychlosti titrace – v 4. týdnu

pacientů, ve 2. týdnu se vyskytly nejčastěji palpitace (u 4 pacientů), ve 4. týdnu byl jakýkoli nežádoucí účinek zaznamenán již jen u 7 pacientů. Nežádoucí účinky nesouvisely ani s výší podávané dávky v kterékoli kontrole, ani s rychlostí titrace quetiapinu. Vzhledem k heterogenitě ve sledovaném souboru jsme neodlišovali účinnost antipsychotika v závislosti na dávce.

A: cílová dávka 0–300 mg denně – rychlost titrace nehodnotitelná
 B: nárůst dávky o max. 100 mg denně
 C: nárůst dávky o 100–200 mg denně včetně
 D: rychlejší titrace než B nebo C

Nejčastěji byla užitá titrace – navýšení o 100–200 mg denně do dosažení plánované dávky – u 53,6 % sledovaných pacientů.

Úhrnné dávky se mezi jednotlivými zařízeními lišily, střední dávka podávaná sledovaným pacientům byla 600 mg quetiapinu denně ve 4. týdnu.

Závěrem

Quetiapin je atypické antipsychotikum, u kterého došlo k posunu dávkovacích schémat. Je rychleji dosahováno vyšších dávek. Cílem je rychlejší nástup účinku u relativně bezpečného antipsychotika. Současné doporučené dávky se pohybují okolo 600 mg denně, s možností navýšení při požadavku na vyšší účinek. Těto dávky může být dosaženo okolo 3. dne.

Tato změna je podložena daty ze studií a zprávami z klinické praxe. Podobná situace jako v jiných zemích je dokumentována i v České republice.

*Práce vznikla za iniciace a podpory firmy AstraZeneca.
 Zvláštní poděkování za spolupráci zaslouží MUDr. Dagmar Dvořáková, MUDr. Vlasta Hanušková, MUDr. Markéta Zemanová, MUDr. Jan Tuček a Mgr. Robert Půbal.*

Literatura

- Arango C, Bobes J. Managing acute exacerbations of schizophrenia: focus on quetiapine. *Curr Med Res Opin.* 2004 May; 20(5): 619–26.
- Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of „Seroquel“ (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *The Seroquel Trial 13 Study Group. Biol Psychiatry.* 1997 Aug 15; 42(4): 233–246.
- Buckley PF. Efficacy of quetiapine for the treatment of schizophrenia: a combined analysis of three placebo-controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2004 Sep; 20(9): 1357–1363.
- Calabrese W, McFadden W, McCoy R, Minkwitz M, Wilson E, Mullen J. Double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in bipolar depression. Poster presented at the XXIV Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum 2004. Paris, France.
- Citrome L, Volavka J. Optimal dosing of atypical antipsychotics in adults: a review of the current. *Harv Rev Psychiatry.* 2002 Sep-Oct; 10(5): 280–291.
- Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204, 636, „Seroquel“) and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med.* 2000 Jan; 30(1): 95–105. Erratum in: *Psychol Med* 2000 Jul; 30(4): 991.
- Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM. A comparison of the effects of quetiapine („seroquel“) and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. PRIZE Study Group. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000 May; 15(3): 121–131.
- Gutierrez B, Zhao Z, Wang PF, Gaylord B. Dosing of Atypical Antipsychotics for Inpatients with Schizophrenia. Poster presented at the 55th Institut on Psychiatric Services, Boston, USA, 2003.
- de Haan L, van Bruggen M, Lavalaye J, Booij J, Dingemans PM, Linszen D. Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry.* 2003 Feb; 160(2): 303–309.
- Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003 Oct; 27(7): 1081–1090.
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 3, 360–369.
- Kapur S, Zipurski R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high D2 receptor occupancy levels. *Psychiatr Res Neuroimaging* 1997; 75: 91–101.
- Kasper S, Müller-Spahn F. Review of Quetiapine and its Clinical applications in schizophrenia. *Exp. Opin. Pharmacother* 2000; 1 (4): 783–801.
- Keks NA, Tonso M, Tabone K, McHugh M, Thomas R, Thune P, Gelman M. Clinical experiences with the atypical antipsychotic quetiapine („Seroquel“) in the acute inpatient unit. Poster at the XXIV Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum 2004. Paris, France.
- Kinon BJ, Ahl J, Stauffer VL, Hill AL, Buckley PF. Dose response and atypical antipsychotics in schizophrenia. *CNS Drugs.* 2004; 18(9): 597–616.
- Kneghting R, Castelein S, Bous H, van der Linde J, Bruggeman R, Kluiters H, van den Bosch R. A randomised Open-label study of the Impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. Poster Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, und Nervenheilkunde (DGPPN), 2003, Berlin.
- Kopala L, Milliken H, Whitehorn D, Rui Q, Woodley, Good KP. Long-term clinical effectiveness of quetiapine in first-episode psychosis. *The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* Volume 14, Supplement 3, Page S266.
- Mullen JA, Devine NA, Sweitzer: Quetiapine versus placebo as adjunct to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. Poster presented at the APA 17–22 5 California, 2003.
- Nagy J. Short-term benefits of higher-dose of quetiapine („Seroquel“) (up to 1600 mg / day) are maintained in the long term. Poster presented at the XXIV Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum 2004. Paris, France.
- Paulsson B, Huizar K. Quetiapine monotherapy for the treatment of bipolar mania. Poster presented at the Fifth International Conference of Bipolar Disorder June 12–14 Pittsburgh 2003.
- Pierre JM, et al. High dose quetiapine in treatment refractory schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2003; 53(8 Suppl S): 188S, Abs 532.
- Riedel M, Müller N, Strassnig M, Spellmann I, Müller-Arends A, Dehning S, Sadowsky N, Müller H-J. Quetiapine („Seroquel“) has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treating the negative symptoms of schizophrenia. Poster presented at the XXIV Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum 2004. Paris, France.
- Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. *Seroquel Study Group. Arch Gen Psychiatry.* 1997 Jun; 54(6): 549–557.
- Sachetti E, Valsecchi P, Regini C, Galluzzo A, Cacchiani C, Agrini E, Mancacchi C. Comparison of quetiapine („Seroquel“) olanzapine and risperidone in a randomised study in patient with schizophrenia. Poster presented at the XXIV Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum 2004. Paris, France.
- Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, Schweitzer DE. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disorders* 2004; 6: 213–223.
- Simons, et al 2001, White RE. Poster presented at the 23rd Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Montreal, Canada 2002.
- Smith M, McCoy R, Hamer J, Brecher M. Optimal titration for quetiapine: pilot trial. Poster presented at the New Clinical drug evaluation Unit Annual Meeting, Boca Raton, Florida USA 2002.
- Small JG, Kolar MC, Kellams JJ. Quetiapine in schizophrenia: onset of action within the first week of treatment. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (7): 1017–1023.
- Tandon: Presentation at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 2004, New York, USA.
- Vieta E, Goldberg JF, Mullen J. Effective dose of quetiapine in the treatment of bipolar mania. Poster presented at the XXIV Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum 2004. Paris, France.