

Umíme správně dávkovat antipsychotikum Risperdal Consta?

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.¹, MUDr. Jiří Kopřiva²

¹Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

²Lékařské oddělení, Janssen Cilag

Důvodem pro vývoj depotních dlouhodobě účinkujících injekcí (LAI) byla potřeba zlepšení adherence. První dostupné antipsychotikum II. generace v této formě je Risperdal Consta. Lékaři z ČR se zúčastnili mezinárodní studie e-STAR („electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry“), prospektivní, observační studie hodnotící podávání Risperdal Consta v běžné klinické praxi. Tato práce se zabývá detailněji dávkováním a srovnává dávky a jejich změny v ČR s ostatními evropskými zeměmi.

Metoda: Údaje týkající se léčby byly sbírány na začátku a v 3měsíčních intervalech po dobu 24 měsíců. Dále byly zahrnuty údaje o závažnosti onemocnění dle CGI (Clinical Global Impression Severity).

Výsledky: V ČR bylo do studie zařazeno celkem 609 nemocných (prům. věk $37,2 \pm 12,6$ roků, prům. trvání nemoci $8,4 \pm 8,8$ roků). Hlavními důvody pro převedení léčby na Risperdal Consta byla nonadherence k léčbě (40,3 %) a nedostatečná reakce na předchozí léčbu (25,8 %). 84,2 % léčených začínalo s dávkou 25 mg, 11,3 % s 37,5 mg a 4,4 % s dávkou 50 mg každé 2 týdny. Po 24 měsících se procento nemocných na dávce 25 mg snížilo na 54,6 %, procento léčených dávkou 37,5 mg se zvýšilo na 27,2 % a dávkou 50 mg na 17,9 %. Při srovnání souhrnných výsledků z ostatních evropských zemí účastnících se e-STAR byly dávky v ČR nižší. V ČR byla průměrná iniciační dávka 27,5 mg ve srovnání s 32,8 mg, respektive 33,6 mg v ostatních evropských zemích. Po 24 měsících byla průměrná dávka v ČR 33,0 mg oproti 43,6 mg a 42,3 mg. Průměrné CGI-S skóre se významně snížilo z počáteční hodnoty $4,61 \pm 1,0$ na $2,96 \pm 1,01$ ($p > 0,001$).

Závěry: Údaje z e-STAR ukazují, že léčba přípravkem Risperdal Consta je v ČR zahajována nižší dávkou, která nebyla u dvou třetin léčených v průběhu 24 měsíců pozměněna. Také průměrná dávka na konci studie byla nižší ve srovnání s ostatními evropskými zeměmi. I přes nižší dávkování došlo k signifikantnímu snížení závažnosti onemocnění.

Klíčová slova: schizofrenie, dlouhodobě účinkující injekce antipsychotik, Risperdal Consta, dávkování.

Do we know how to dose Risperdal Consta?

Non-adherence was the main reason for development of depot (= long-acting injections, LAI) antipsychotics. Risperdal Consta is the first available LAI of 2nd generation antipsychotics. Czech Republic has participated at the study e-STAR (electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry), an international, prospective, observational study assessing use of Risperdal Consta in a normal clinical practice setting. This analysis deals with dosage of Consta and compares dosing patterns from e-STAR in Czech Republic with other European countries.

Methods: Treatment related data were collected at baseline and at 3 month intervals for 24 months. Further, illness severity as measured by Clinical Global Impression Severity (CGI-S) was included.

Results: In CR a total of 609 patients (mean age 37.2 ± 12.6 y; mean duration of disorder 8.4 ± 8.8 y) were included. The main reasons for switching to Consta were non-adherence (40.3 %) and insufficient response (25.8 %). At baseline 84.2 % of patients were initiated on 25 mg, 11.3 % on 37.5 mg and 4.4 % on 50 mg of Consta every 2 weeks. At 24 months the proportion of patients on 25 mg had decreased to 54.6 %, the proportion of patients on 37.5 mg increased to 27.2 % and on 50 mg to 17.9 %. When comparing with pooled results from other European countries participating in e-STAR the doses in CR were lower. In CR the mean dose per patient at baseline was 27.5 mg compared to 32.8 mg and 33.6 mg in other European countries. At 24 months the mean dose was 33.0 mg vs 43.6 mg and 42.3 mg in other European countries. Mean CGI-S score at baseline was 4.61 ± 1.0 and significantly improved to 2.96 ± 1.01 ($p > 0.001$) at 24 months.

Conclusions: Data from e-STAR shows that treatment with Consta in CR was usually initiated with a low dose and starting dose was not changed in two thirds of patients. Also the mean dose at 24 months was lower in comparison with other countries. Regardless lower dosage the severity of illness decreased significantly.

Key words: schizophrenia, risperidone long-acting injection, Risperdal Consta, dosing.

Psychiat. pro Praxi 2011; 12(1): 30–32

Úvod

U onemocnění schizofrenního okruhu je dlouhodobá kontinuální léčba antipsychotiky velmi důležitá. Problémem může být nedostatečný náhled choroby a neochota brát dlouhodobě léky. Částečná adherence k léčbě a vysazení medikace vedou ve většině případů k relapsu onemocnění. Každý relaps má zhoubný vliv na další průběh onemocnění (1). Pokrok v tomto směru

nepochybně přinesla depotní antipsychotika, dnes spíše nazývaná dlouhodobě účinkující injekční antipsychotika (long-acting injections, LAI). První LAI představovala antipsychotika I. generace. Prolongované uvolňování aktivní látky bylo dáno většinou esterifikací s mastnými kyselinami a rozpuštěním v olejovém vehikulu. S příchodem perorálních antipsychotik II. generace začala být užívána podstatně méně. Situace se změnila

s příchodem LAI antipsychotik II. generace. Dle nedávno publikovaných údajů tvoří LAI zhruba jednu čtvrtinu až jednu třetinu farmakoterapie v Anglii a Austrálii (2). V ČR bude zřejmě toto procento menší, přesně zmapovanou situaci v tomto směru nemáme. K důvodům patří nepochybně malá zkušenost mladší generace psychiatrů s LAI, přecenění adherence, stigma spojené s jejich podáváním, indikační omezení a cena.

Vývoj LAI antipsychotik II. generace šel ruku v ruce s koncepcí remise, které je předpokladem úzdravy. Remise spočívá v dlouhodobé minimalizaci příznaků. Úzdrava dále zahrnuje soběstačnost, sociální fungování, schopnost pracovního zařazení a uspokojující kvalitu života (1).

I s léčbou LAI je část nemocných nonadherentních (24 %) a u 20–25 % dochází i při plné adherenci k léčbě k relapsům. Tato čísla jsou nepochybně nižší než s perorální léčbou, kde je udávána částečná adherence nebo nonadherence u 40–60 % léčených. Velkou výhodou LAI je snadné odhalení nonadherence jako časté příčiny neúspěchu léčby (2, 3).

První dostupný LAI z antipsychotik II. generace je Risperdal Consta. Consta je prokazatelně účinná v dlouhodobé léčbě, bezpečnostní profil je podobný perorálnímu risperidonu. K pozvolnému uvolňování aktivní látky dochází na jiném principu než u depotních přípravků 1. generace. Jedná se o vodní suspenzi mikrosfér, které postupně podléhají hydrolýze. Toto umožňuje pomalé uvolňování aktivní látky a snižuje bolestivost v místě aplikace injekce.

Kromě klasických registračních studií s Constou a řady jejich dodatečných analýz byly provedeny postregistrační observační studie, ke kterým patří i studie e-STAR (electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry), elektronický registr adherence k léčbě u schizofrenie. Studie byla realizována v několika evropských zemích včetně ČR a SR. e-STAR srovnává léčbu Constou s předchozí medicací u schizofrenní a schizoafektivní poruchy v běžné klinické praxi. V uvedené práci jsme provedli analýzu dávkování u nemocných zařazených do studie e-STAR v ČR při klasickém doporučeném časovém schématu a provedli srovnání s dávkováním nemocných v dalších zařazených evropských zemích.

Metoda

Rozhodnutí o zařazení pacientů a převedení na Risperdal Consta, její dávkování včetně úpravy dávky v průběhu léčby bylo na zvážení psychiatra, který měl nemocného v péči. Pacienti byli rekrutováni z psychiatrických ambulancí i nemocničních zařízení. Sběr dat byl prováděn přes webový zabezpečený portál. K sledovaným parametrům patřily mimo jiné důvody pro zahájení nebo přerušení léčby, přídatná terapie, hospitalizace, klinický stav a fungování nemocného. Metodika byla již dříve detailněji publikována (4, 5). Uvedené údaje byly sbírány při zahájení sledování a pak ve 3měsíčních intervalech po dobu 2 roků. V této dílčí analýze bylo detailně

hodnoceno dávkování Risperdal Consta a jeho změny v průběhu studie a vliv léčby na celkovou závažnost onemocnění. Dávkování u nemocných zařazených v ČR bylo srovnáno s dávkami léčených v dalších evropských zemích, které se studie účastnily. Závažnost onemocnění byla hodnocena příslušnou položkou škály CGI (Clinical Global Impression, severity – CGI-S).

Výsledky

Charakteristika souboru

V ČR bylo zařazeno celkem 609 nemocných s průměrným věkem 37 roků a průměrným trváním onemocnění 8 roků, 76,4 % s diagnózou schizofrenie a 23,6 % se schizoafektivní poruchou. Ve studii bylo více mužů (54,7 %) a 92,3 % nemocných bylo v době vstupu do studie v ambulantní péči (tabulka 1).

Hlavním důvodem pro změnu na Risperdal Consta byla nonadherence k léčbě (40,3 % léčených) a nedostatečná odpověď na předchozí léčbu (25,8 %).

Dávkování

Průměrná iniciální dávka Risperdal Consta byla 27,5 mg, konečná 33 mg.

U 84,2 % nemocných byla iniciální dávka 25 mg podávaných v klasickém doporučeném časovém schématu, tj. jedenkrát za 2 týdny, u 11,3 % 37,5 mg a u 4,4 % 50 mg.

68,3 % léčených zůstalo po dobu studie na iniciální dávce. Na konci studie, po 2 letech procento nemocných, kteří začínali na 25 mg, se snížilo na 54,6 % a procento léčených iniciálně dávkou 37,5 mg se zvýšilo na 27,2 % a s dávkou 50 mg na 17,9 %. Tento vývoj je znázorněn na grafu 1.

Srovnání (nepřímé) s ostatními evropskými zeměmi

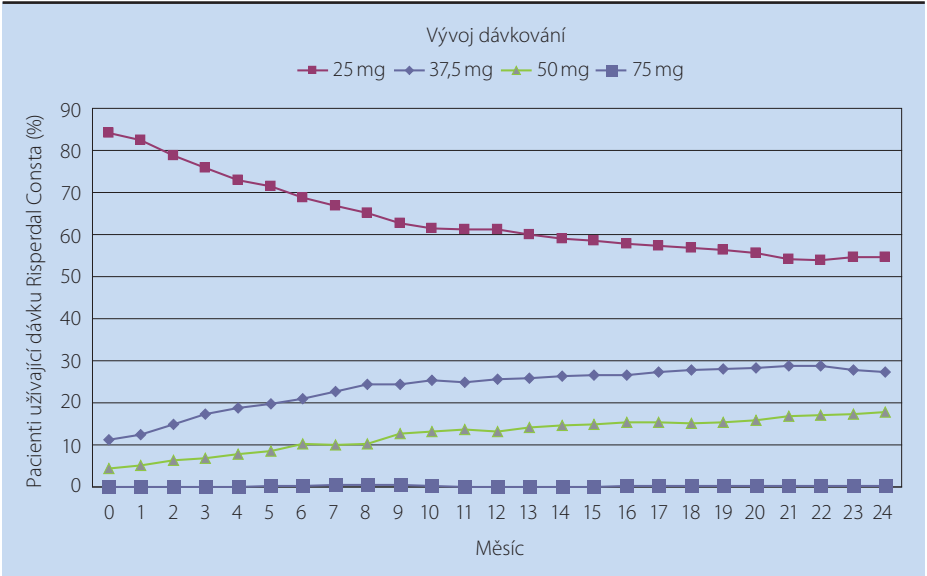
Srovnání bylo provedeno na základě publikovaných dat z ostatních zemí, které se účastnily studie e-STAR. Průměrná iniciální dávka v ČR činila 27,5 mg ve srovnání s 32,8 mg (6), respektive 33,6 mg v ostatních evropských zemích (7).

Po 2 letech činila průměrná dávka v ČR 33,0 mg oproti 43,6 mg a 42,3 mg v ostatních evropských zemích (graf 2).

Závažnost onemocnění

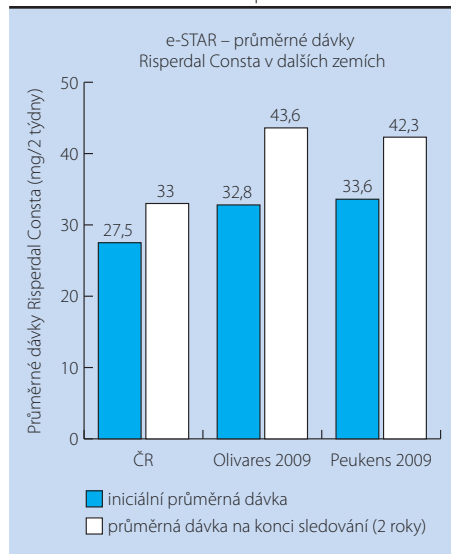
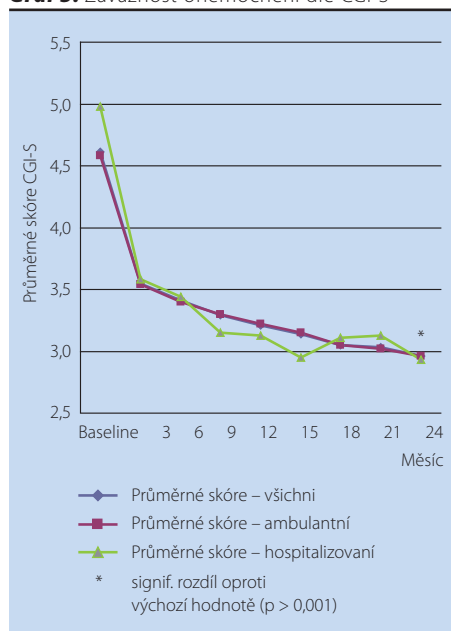
Průměrné skóre CGI-S významně pokleslo z výchozí hodnoty 4,61 ± 1,0 na 2,96 ± 1,01 (p > 0,001) po 2 letech trvání studie (graf 3).

Graf 1. Vývoj dávkování v průběhu léčby



Tabulka 1. Charakteristika souboru n 609 (ITT populace)

Pohlaví:	ženy	276 (45,3 %)
	muži	333 (54,7 %)
Diagnóza:	schizofrenie	465 (76,4 %)
	schizoafektivní porucha	144 (23,6 %)
Ambulantní pacienti		561 (92,4 %)
Hospitalizovaní pacienti		46 (7,6 %)
Prům. věk při vstupu do studie		37,2 (± 12,6)
Prům. doba trvání onemocnění		8,4 (± 8,8)

Graf 2. Srovnání dávek Risperdal Consta**Graf 3.** Závažnost onemocnění dle CGI-S

Diskuze

V české odborné psychiatrické literatuře byly zatím publikovány dvě práce, které hodnotily výsledky e-STAR v ČR. Zabývaly se zrcadlovým srovnáním 12 a 18 měsíců před a po aplikaci Risperdal Consta (4, 5). Obě práce poukázaly na vysokou retenci na léčbě a prokázaly lepší léčebné výsledky na Risperdal Consta ve shodě se zahraničními publikacemi (6, 7). V této práci jsme již hodnotili údaje po 24 měsících a detailněji jsme se zabývali dávkováním.

Charakteristika sledovaného souboru ukázala, že v ČR podáváme Risperdal Consta u těžších a chronicky nemocných, zřejmě v důsledku

indikačních omezení. Průměrný věk při vstupu do studie byl 37 roků a průměrné trvání nemoci více než 8 roků. I když průměrné bazální charakteristiky se v tomto směru příliš nelišily u našeho souboru od dalších evropských zemí, nebyli zařazováni nemocní v iniciální fázi onemocnění vzhledem ke zmíněné restrikci. Přednosti přípravku Risperdal Consta tak nejsou využity u nemocných, kteří by mohli z této léčby nejvíce profitovat, tj. u nemocných v iniciálních fázích onemocnění. Např. Olivares v nedávno publikované analýze údajů z e-STAR zjistil, že lepší výsledky byly dosaženy u recentní schizofrenie ve srovnání s chronickými formami, zejména u pacientů s kratší dobou onemocnění (6). Také prospektivní otevřená studie Emsleyho poukázala na velmi dobrý efekt Risperdal Consta u prvních epizod schizofrenie (8).

U většiny pacientů našeho souboru byla léčba zahájena v ambulantní péči (92 %). U zbývajících nemocných byl Risperdal Consta nasazen v průběhu hospitalizace, což odpovídá časté praxi, kdy u hospitalizovaných nemocných, u kterých předpokládáme nonadherenci, nasazujeme Risperdal Consta po akutní epizodě před propuštěním z lůžkového zařízení. Dobré zkušenosti s tímto postupem potvrzuje i práce De la Gánadara (9).

Ve sledovaném souboru byla hlavním důvodem převodu na Risperdal Consta nízká adherence u poloviny léčených. I historicky hlavním důvodem vývoje LAI byla nonadherence a jejich nástup počátkem 80. let minulého století nepochybně znamenal malou revoluci. S příchodem antipsychotik II. generace v této formě se LAI postupně stávají významnou komponentou v udržovací léčbě schizofrenních poruch.

Ve srovnání s ostatními evropskými zeměmi jsme v ČR zahajovali léčbu s nižšími dávkami Risperdal Consta a počáteční dávky nebyly změněny (zvýšeny) u dvou třetin léčených. Také průměrná dávka po 24 měsících byla nižší ve srovnání s ostatními zeměmi (33 mg vs. 43 mg). Tyto údaje napovídají, že naši psychiatři se příliš nesnažili o titraci dávkou Risperdal Consta a spíše řešili současnou situaci změnou přídatné léčby (4, 5). Tento postup může být dán cenou Risperdal Consta a nedostatkem zkušeností s její aplikací v praxi. Je však povzbuzující, že i přes nižší dávkování došlo k významnému snížení závažnosti onemocnění.

Závěr

V ČR mají psychiatři s prvním LAI z antipsychotik II. generace Risperdal Consta zatím méně zkušeností a mají tendenci spíše k nižšímu dávkování v relaci k ostatním zemím. I nižší dávky však prokázaly výbornou účinnost této nové perspektivní formy antipsychotické léčby. V budoucnosti lze očekávat vývoj nových LAI a jejich širší užití zejména v iniciálních fázích schizofrenní poruchy a u afektivních poruch.

Poděkování všem lékařům, kteří se studie e-STAR v ČR zúčastnili.

*Finančně podporováno výzkumným záměrem MŠ – MSM0021622404.
Podpořeno výzkumným grantem Janssen-Cilag CR.*

Literatura

1. Češková E. Schizofrenie a její léčba. 2. vydání. Praha: Jeseňius Maxdorf 2007.
2. Burns T. Knowledge about antipsychotic long-acting injections: bridging that gap. Br J Psychiatry 2009; 195: 5–6.
3. Young JL, Spitz RT, Hillbrand M, Danieri G. Medication adherence failure in schizophrenia: a forensic review of rates, reasons, treatments and prospects. J Am Acad Psychiatry Law 1999; 27: 426–444.
4. Tůma I, Pečeňák J, Mohr P, et al. Risperdal Consta – dlouhodobě působící injekce v léčbě schizofrenie a schizoafektivní poruchy: předběžné 12měsíční výsledky projektu e-STAR v České a Slovenské republice. Čes a slov Psychiatrie 2008; 104: 59–67.
5. Češková E. Poučení z e-STAR – historie se opakuje? Psychiatr. pro praxi 2009; 10: 45–46.
6. Olivares JM, Peuskens J, Pecena J, et al. Clinical and resource use outcomes of RLAI in recent and long-term diagnosed schizophrenia patients: results from a multinational electronic registry. Curr Med Res Opin 2009; 25: 197–206, 2197–2206.
7. Peuskens J, Olivares JM, Pecena J, et al. Treatment retention with risperidone long-acting injection: 24 months results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries. Curr Med Res Opin 2010; 26: 501–509.
8. 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.
9. De la Gánadara J, San Molina L, Rubio G, et al. Experience with injectable long-acting risperidone in long-term therapy after an acute episode of schizophrenia: the SPHERE Study. Expert Rev Neurother 2009; 10: 1463–1474.

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

