

NYÍLT MEGFIGYELÉSES VIZSGÁLAT SZKIZOFRÉNIÁS JÁRÓBETEGEK KÖRÉBEN: HATÉKONYSÁGI ÉS BIZTONSÁGOSSÁGI ADATOK 6 HÓNAPOT KÖVETŐEN. A Nemzetközi Szkizofrénia Járóbeteg Egészségi Kihatás vizsgálat (The International Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study, IC-SOHO)

Szendi István,¹ Tóth Ágoston,² Treuer Tamás,³ Janka Zoltán¹

¹SZTE Pszichiátriai Klinika, Szeged; ²Lilly Hungária, Budapest; ³Eli Lilly Regional Operations, Vienna, Austria

ÖSSZEFOGLALÁS

A Nemzetközi Szkizofrénia Járóbeteg Egészségi Kihatás vizsgálat (IC-SOHO) egy 3 éves nemzetközi obszervációs tanulmány, mely az antipszichotikus kezelések klinikai és egészségi kihatásait vizsgálja. A vizsgálatba 7658 szkizofrénias járóbeteg kerül be, akiknél antipszichotikus terápia beállítására vagy váltására volt szükség. Elsődlegesen az olanzapint szedőket és a bármilyen más antipszichotikummal kezeltet, másodlagosan az olanzapinnal és a risperidonnal kezeltet hasonlította össze a Clinical Global Impression Scale of Severity (CGI-S) skála pontszám változása alapján, a teljes tüneti kép, valamint a pozitív, a negatív, a kognitív és a depresszív tünetek vonatkozásában. Értékeltek továbbá a nemkívánatos eseményeket is. Jelen elemzés a magyarországi 3 és 6 hónapos eredményeket közli. Hazánkban 200 beteg került a vizsgálatba, a terápiás csoportok demográfiai jellemzői nem különböztek egymástól. A vizsgálati csoportok között nem volt szignifikáns eltérés a teljes klinikai javulásában, a kognitív zavar tünetei azonban jobban csökkentek az olanzapint szedők, mint a más antipszichotikumot szedők esetében ($p < 0,05$). A már a vizsgálat indulásakor észlelhető Extrapiramidális Tünetek (EPS) az olanzapint szedők között nagyobb mértékben csökkent, mint a más antipszichotikumot szedők esetében (6 hónap után $p < 0,0001$). Fél év után szignifikánsan kevesebb betegnél észleltek nemkívánatos extrapiramidális eseményt ($p = 0,0007$), és a kezdetben meglévő EPS nagyobb mértékben szűnt meg az olanzapin csoportban ($p = 0,0016$) a risperidont szedőkhöz képest. A terápiás csoportok között nem volt különbség a szexuális működések, valamint a testsúly- és a Testtömeg Index (BMI) értékek változásában. Az olanzapin csoportban szignifikánsan kevesebb alkalommal volt szükség antipszichotikum váltására vagy kombinációra, mint a más antipszichotikumot szedők között. Az első 3 hónapban szignifikánsan több beteg működött együtt az olanzapin-terápiával, mint a más antipszichotikummal és ezen belül a risperidonnal folytatott kezeléssel. A hazai adatok jól illeszkednek a nagyobb elemszámú elemzési szintek eredményeihez. Az olanzapin kiemelkedően hatékonyak bizonyultak a szkizofréniahoz társuló kognitív zavar és a teljes klinikai tünetpektrum enyhítésében. Az olanzapinnal kezelt betegek extrapiramidális tünetei szignifikánsan jobban javultak, mint a más antipszichotikummal, illetve risperidonnal kezelt betegek esetén.

KULCSSZAVAK: antipszichotikum, olanzapin, risperidon, hatásosság, biztonságosság, költség-hatékonyság

A NATURALISTIC, OBSERVATIONAL STUDY OF OUTPATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA: EFFICACY AND SAFETY RESULTS AFTER 6 MONTHS. The International Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study, IC-SOHO

The International Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study, IC-SOHO is a three-year international observational study that investigates clinical and health outcomes of antipsychotic treatments. 7658 outpatients treated for schizophrenia were enrolled in the study, who

needed an antipsychotic therapy to initiate or switch. The primary analysis compared the group taking olanzapine with the group taking any other antipsychotics, while the secondary comparison was performed between those treated with olanzapine and those with risperidone. Efficacy analysis was carried out based on changes in Clinical Global Impression of Severity scale (CGI-S), which was performed at a global symptom level, as well as with respect to the patients' positive, negative, cognitive and depressive symptoms. In addition, adverse events were also evaluated. Results of the analysis of the 3- and 6-month data from Hungary are disclosed in this publication. 200 patients were enrolled in the country. Demographics of the treatment groups were not significantly different. At 3 and 6 months after treatment initiation, there were no significant between-group differences in improvement of global symptomatology, however, cognitive symptoms improved more in the Olanzapine-group compared to those taking other antipsychotics ($p < 0.05$). In patients showing Extrapyramidal Symptoms (EPS) at baseline, these symptoms finished to a greater extent among those receiving olanzapine than in those receiving other antipsychotics (after 6 months $p < 0.0001$). Half a year later, significantly less

patients showed extrapyramidal adverse events ($p = 0.0007$), and the previous EPS terminated to a greater extent ($p = 0.0016$) in the olanzapine group, as compared to those taking risperidone. No between-group differences were found in changes of sexual functions, as well as of weight and Body Mass Index measures. Switching antipsychotic initiated at study baseline, and adding-on one or more other antipsychotic to the initial one, were significantly less frequent in the Olanzapine-group compared to those initiated other antipsychotics. In the first 3 months, treatment compliance was significantly higher with olanzapine therapy than with other antipsychotic treatments, and with risperidone respectively. Results from the Hungarian sample correspond with results from higher analysis levels of wider patient populations of IC-SOHO study. Olanzapine showed outstanding efficacy in lessening cognitive disturbances and global clinical symptomatology associated with schizophrenia. Extrapyramidal symptoms of patients treated with olanzapine improved significantly better compared with those patients who received other antipsychotics and risperidone respectively.

KEYWORDS: antipsychotics, olanzapine, risperidone, efficacy, safety, cost-effectiveness

BEVEZETÉS

A szkizofrénia antipszichotikus kezelése során az összehasonlító elemzések standard kísérleti módszere elsősorban a randomizált kontrollált vizsgálat. Ugyanakkor ezen vizsgálatok korlátai is nyilvánvalóak (Thornley és Adams, 1998). A kezelések valós élethelyzeti körülmények közötti hatásosságát is szükséges lehet értékelni, e célra a prospektív obszervációs – azaz megfigyeléses, tapasztalati, vagyis nem-kísérletes vizsgálatok a legalkalmasabbak.

A randomizált kontrollált vizsgálatokban a betegeket véletlen besorolás (randomizáció) alapján kezelik a vizsgált kísérleti terápiával vagy a kontrollként szolgáló placeboval illetve egy igazoltan hatékony referencia szerrel. A csoportokat szorosan követik, majd előre meghatározott idő után meghatározott kimeneteli változókkal értékelik a kezelés hatását. Előnyük, hogy a randomizálás következtében az értékelést torzító hatások kevésbé érvényesülhetnek. Ugyanakkor rendkívül költségesek, a randomizálás etikai problémákat vet fel,

és az eredmények általánosíthatósága problematikus. Ezzel szemben az obszervációs vizsgálatokba bevont betegek a kezelőorvosok független klinikai döntései alapján kapják a kezelést. A csoportok követése rendszerint kevésbé szoros, és közel áll a szokásos klinikai gyakorlathoz. A nyert adatok értékelése azonban ilyenkor is előre meghatározott kimeneteli szempontok alapján történik. Az obszervációs vizsgálatok előnye, hogy etikailag problémamentesek, kellő nagyságú esetszám és megfelelő elrendezés esetén a változások időbeli összefüggése nagy biztonsággal megállapítható, továbbá egyszerűbbek és kevésbé költségesek. Hátrányuk, hogy a kezelés nem véletlenszerű, ezért az eredmény kevésbé egyértelmű, mert az adott kezelés megválasztása kapcsolatos lehet előzetes feltételezésekkel. Ily módon az obszervációs vizsgálatok oksági összefüggés bizonyítására általában nem alkalmasak (Mucsi és Novák, 2000), azonban megfelelő statisztikai és tervezési változtatásokkal már ez is megoldható az újabb kutatások szerint (Rubin, 2007). Ezek miatt a randomi-

zalt és az obszervációs vizsgálatoknak egymást kiegészítő szerepük van. Az obszervációs vizsgálatok értéke ma már széles körben elfogadott a szkizofrénia kutatásában is. A korai vizsgálatoknak is gyakran megvoltak azonban a korlátai: főképp keresztmetszeti vagy retrospektív tervezésűek voltak, viszonylag kis esetszámot értek el, és a kimeneti változók köre korlátozott volt (Tsuang, 1999).

Széles körben elfogadott, hogy a második generációs (atípusos) antipszichotikumok mellékhatás profilja kedvezőbb, mint a hagyományos szereké. A randomizált, kontrollált vizsgálatok meta-analízise során továbbá az atípusos antipszichotikumok közül több gyógyszer hatékonyabbnak is bizonyult, mint a referenciaként szolgáló első generációs szerek (Davis és mtsai, 2003). A szkizofrénia kezelésében az olanzapin és a risperidon a leggyakrabban alkalmazott második generációs antipszichotikumok közé tartozik. Randomizált kontrollált vizsgálatok igazolták az olanzapin hatékonyságát a szkizofrénia teljes tüneti spektrumában, egyúttal előnyöket mutattak ki biztonságossági profiljában (Tollefson és mtsai, 1997; Beasley és mtsai, 1996). Igazolták, hogy csökkenti az öngyilkossági kísérletek arányát, az egészségügyi források igénybe vételét, és javítja a mindennapi funkcionálás szintjét, valamint az egészséggel összefüggő életminőséget (Beasley és mtsai, 1999). Kontrollált vizsgálatok hasonló eredményekkel szolgáltak a risperidon hatásaival kapcsolatban is (Chouinard és mtsai, 1993; Janicak és mtsai, 2001). Az olanzapin és a risperidon egyaránt nagyobb hatékonyságot és tolerálhatóságot mutatott hagyományos antipszichotikumokhoz képest (Tran és mtsai, 1997). Bár már végeztek az olanzapin kezelés hatásaival kapcsolatban természetes körülmények között is vizsgálatokat (Gomez és mtsai, 2000; Sacristan és mtsai, 2000; Kasper és mtsai, 2001; Garcia-Cabeza és mtsai, 2001; Knapp és mtsai, 2002), szükségesnek látszott olyan széleskörű, rendszerezett kutatás megszervezése, melyek a klinikai kimenetelt, a tolerabilitást és a betegek funkció-képességét átfogóan elemzi.

A Nemzetközi Szkizofrénia Járóbeteg Egészségi Kihatás vizsgálat (International Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study, IC-SOHO) 3 éves, prospektív, nagy esetszámú, nemzetközi obszervációs vizsgálat, mely valós terápiás körülmények között vizsgálja a klinikai és egészségi kimenetel számos aspektusát.

MÓDSZEREK

A vizsgálat felépítése

Olyan BNO-10 vagy DSM-IV alapján diagnosztizált, szkizofréniás járóbetegeket vontak a vizsgálatba, akiknél antipszichotikum beállítás vagy váltás volt szükséges. A betegek 18 év felettek, a részvételbe írásban beleegyeztek. Magyarországon – az akkori törvényi rendelkezéseknek megfelelően – a vizsgálat szervezője tájékoztatta az Országos Gyógyszerészeti Intézetet a tudományos adatgyűjtésről. Az antipszichotikus terápia beállítása a kezelőorvos saját klinikai döntése alapján történt. A vizsgálók kezelési döntéseiket a vizsgálatról függetlenül hozták meg, és csak ez után kezdeményezték a beteg vizsgálatba vonását. Az olanzapinra állított és a bármely más antipszichotikumra állított betegek felváltva kerülhettek a vizsgálatba. Így a betegek fele az „Olanzapint szedők” csoportjába, fele a „Más antipszichotikummal kezelték” csoportba került. Összesen 7.658 beteget vontak be Afrika, Kelet-Közép-Európa, Közel-Kelet és Latin-Amerika országaiból. Az adatgyűjtés 36 hónapig történt.

Jelen tanulmány a hazai betegek (N= 200) követésének időközi, 6 hónapos hatékonysági és biztonságossági adatait mutatja be a Kelet-közép Európai régió (N= 2252) (Treuer és mtsai, 2003) és az összesített adatok (Dossenbach és mtsai, 2004) tükrében.

A kezelések kihatásainak mérése

Az elsődleges elemzés az olanzapinnal és a bármely más antipszichotikummal kezelt csoportjait hasonlította össze. Másodlagos összevetés történt az olanzapinnal és a risperidonnal kezelt között. Az analízis alapját a Klinikai Súlyosság Összbenyomás Skála (CGI-S) értékei szolgáltatták, melyet felvettek a teljes klinikai állapot, valamint a pozitív, a negatív, a kognitív és a depresszív tünetek szempontjából külön-külön is. A terápiára adott kedvező klinikai válasz előre meghatározott kritériuma: CGI-S legalább 2 pontot javul, ha a kiindulási érték ≥ 4 , vagy legalább 1 pontot javul, ha a kiindulási érték ≥ 3 . Emellett összehasonlítást végeztek a kezeléssel járó nemkívánatos eseményeket illetően is. Az életminőséget az EuroQoL-skálával értékelték, mely kitér a betegek mobilitását, önellátását, szokásos tevékenységeit, diszkomfort-érzését és szorongásait, valamint az összegzett életminőséget érintő kérdésekre. Az egészségi állapot megítélését a vizsgált be-

tegek önbecslő Vizuális Analóg Skálán is elvégezték. A költséghatékonyság megítélésére az egyes terápiás formák alkalmazása során felmerülő kiadások összehasonlítása is a vizsgálat célja volt. Adatokat gyűjtöttek az egyes gyógyszerek dózisáról, a terápia megváltoztatásáról és a hozzáadott egyéb gyógyszerekről. A ráfordítások összevetéséhez a vizsgálok értékelték a különböző egészségügyi szolgáltatások és kezelési formák igénybevételét is.

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést az Eli Lilly and Company statisztikusai végezték előre meghatározott statisztikai terv alapján. A számítások során a SAS System for Windows (Release 8.02, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) programot alkalmazták. Mivel hatalmas adatbázison belüli sokszoros összehasonlítás volt a cél, az álpozitív eredmények szűrésére a szignifikancia szintjét előre – *a priori* – $p=0,001$ -ben határozták meg. A kisebb esetszámú, országonkénti elemzések során a $p=0,05$ értéket tekintették szignifikánsnak.

A statisztikusok a kezelési csoportok közötti összehasonlításokat leíró módszerekkel elemezték. A két csoport átlagainak összehasonlítására két-mintás t-próbát, két kategorikus változó közötti összefüggés meghatározására a χ^2 próbát alkalmazták, emellett ugyanerre, az aszimptotikus p-érték helyetti pontos számítás céljából, szükség szerint, a Fisher-féle egzakt tesztet is elvégezték. Ha az egyik változó kategorikus volt, a másik pedig sorrendet jelzett, a Cochran Mantel-Haenszel átlag értékszámítást alkalmazták.

A vizsgálat obszervációs jellege miatt egyes betegek antipszichotikus terápiája változhatott a vizsgálat során. Ez módszertani nehézségeket vet fel az elemzéskor. Az értékelés ugyanis történhet a kiinduláskor beállított, az aktuális vizit alkalmával szedett, vagy a vizsgált időszakban leghosszabb ideig szedett antipszichotikum alapján, valamint csak azokra a betegekre korlátozva, akiknél nem változtattak antipszichotikumot. Közle-

ményünkben főleg azokra az elemzésekre támaszkodtunk, melyek során a betegeket az adott vizitkor szedett antipszichotikum szerint csoportosították. Az ettől való eltérést külön jeleztük. A hazai adatokat az Eredmények fejezetben, a nagyobb esetszámon elvégzett értékelésekkel való összevetésüket a Megbeszélés fejezetben mutatjuk be.

EREDMÉNYEK

A betegpopuláció demográfiai jellemzői

A 200 magyarországi beteg közül kiinduláskor 103 az Olanzapin-, 97 beteg a Más antipszichotikum-csoportba került. A két csoport demográfiai jellemzői nem különböztek egymástól (1. táblázat). Az első 6 hónapban az Olanzapin-csoportban 3, a Más antipszichotikum-csoportban 2 beteg szakította meg a vizsgálatot.

A vizsgált betegek 40%-ának volt házastársa vagy élettársa. Csupán 15%-nak volt munkája, és 70% volt rokkantnyugdíjas. A vizsgálatot megelőző hetekben több mint 50%-uk nem vett részt társas tevékenységekben. Szociális helyzetüket a vizsgálat alatt is romlónak ítélte az olanzapint szedők 51,1%-a, a másfajta antipszichotikumot szedők 62,9%-a (különbség nem volt szignifikáns).

A vizsgálat kezdetekor alkalmazott antipszichotikumok: olanzapin 51,9%, quetiapin 11,5%, risperidon 10,3%, flupentixol 7,1%, haloperidol 5,1%, klozapin 4,5%, zuklopentixol 2,6%, szulpirid 2,6%, flufenazin 1,3%, pipotiazin 1,3%, tioridazin 1,3%, trifluoperazin 0,6%. Néhány antipszichotikum átlagos napi dózisát a 2. táblázat tartalmazza.

A KEZELÉSI CSOPORTOK KÖZÖTT MUTATKOZÓ KÜLÖNBSÉGEK

Hatékonyság

A hazai adatokban 3 és 6 hónap után a CGI-S alapján az Olanzapin-csoport kognitív tünetei szignifikánsan többet javultak, mint a más antipszichotikumot szedőké, és az olanzapin csoport kognitív

1. táblázat

| | Olanzapin | Más AP | Risperidon |
|---------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Betegszám | 103 | 97 | 21 |
| Férfiak / Nők (%) | 38/62 | 34/66 | 38/62 |
| Életkor (év) | 43,78 ($\pm 11,66$) | 43,46 ($\pm 11,90$) | 44,81 ($\pm 14,30$) |
| Antipszichotikumot korábban nem szedett (%) | 6,9 | 5,2 | 0,0 |

2. táblázat. Néhány leggyakrabban alkalmazott antipszichotikum átlagos dózisa (mg/nap)

| | induláskor | 3 hónapnál | 6 hónapnál |
|-------------|---------------|---------------|---------------|
| Olanzapin | 9,49±3,78 | 9,73±3,84 | 10,11±4,38 |
| Quetiapin | 239,29±127,37 | 322,32±181,47 | 314,58±161,16 |
| Risperidon | 3,25±2,29 | 3,67±2,08 | 3,33±1,77 |
| Haloperidol | 8,25±13,16 | 8,63±13,11 | 4,61±1,92 |
| Klozapin | | 30,36±96,98 | 142,13±103,61 |

tünetei 3 hónap után a risperidont szedőknél is jobban javultak. A szkizofrénia többi tüneti dimenziójában nem volt különbség az egyes terápiás csoportok között. A teljes tüneti kép a CGI-S skála alapján azonban az első 3 hónapban kifejezettebben javult az Olanzapin-csoportban, mint a más antipszichotikumokat szedők esetében (3. táblázat).

A kezelés megkezdését követő 6. hónap végére az olanzapint szedők 47,3%-a, a más antipszichotikumot szedők 31,5%-a mutatott előre meghatározott kritériumok alapján egyértelmű terápiás választ az adott kezelésre ($p=0,029$). A risperidonhoz képest nem volt megfigyelhető különbség. Az elemzés a kiinduláskor beállított antipszichotikum alapján történt.

Az EuroQoL skála pontszámai alapján olanzapint és a más antipszichotikumot szedők között nem voltak érdemi különbségek a kiindulási értékekben, majd a kezelés 3 és 6 hónapja folyamán bekövetkező javulás mértékében. Az életminőség összpontszáma a 3. hónap végén a Risperidon-csoporthoz képest az Olanzapin-csoportban nagyobb mértékben javult ($p=0,0377$); ez a különbség a 6. hónap végén már nem volt észlelhető. Az egészségi állapotot önbecslő Vizuális Analóg

Skálával mért javulásában nem észleltünk különbséget a terápiás csoportok között.

BIZTONSÁGOSSÁG

Extrapiramidális tünetek

A vizsgálat kezdetekor a nemkívánatos extrapiramidális események (EPS: disztónia, akatizia, parkinsonizmus) azonos gyakorisággal és intenzitással fordultak elő a különböző kezelési csoportokban. Nem volt EPS az esetek 65,6%-ában; klinikai jelentőség nélkül 21,9%-ban; klinikailag jelentős mértékben 10,9%-ban fordult elő; igen kifejezett, a korábbi kezelés terápiás hatását meghaladó súlyosságú EPS a betegek 1,6%-ban volt észlelhető (ez utóbbi 3 beteg a továbbiakban az olanzapint szedők csoportjába került).

Azok között, akiknél a kiinduláskor már észlelhető volt EPS, a más antipszichotikumot szedőkkel összevetve nagyobb mértékben szűntek meg ezek a tünetek az Olanzapin-csoportban (3 hónap után $p=0,0017$; 6 hónap után $p<0,0001$). Az extrapiramidális tünetek CGI-S pontszámában mért javulása 6 hónap után ugyancsak szignifikáns volt ($p=0,004$) az olanzapin javára. A tardív diszkinéziák (TD) előfordulásában nem találtunk külön-

3. táblázat
CGI-S pontszám változása az IC-SOHO magyarországi populációjában az első 6 hónapban

| | Kiinduláskor | 3 hónap után | 6 hónap után |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Teljes tüneti kép | | | |
| Olanzapin-csoport | 4,02±1,03 | -0,92* | -1,20 |
| Más antipszichotikum-csoport | 4,17±1,04 | -0,66 | -0,92 |
| Pozitív tünetek | 3,65±1,49 | -0,90 | -1,19 |
| Negatív tünetek | 3,85±1,23 | -0,67 | -0,89 |
| Depresszív tünetek | 3,32±1,30 | -0,58 | -0,80 |
| Kognitív tünetek | | | |
| Olanzapin-csoport | 3,76±1,21 | -0,92**/# | -1,20*** |
| Más antipszichotikum-csoport | 3,75±1,24 | -0,47 | -0,77 |
| Risperidon-csoport | 3,50±1,50 | -0,30 | -0,75 |

Ahol a terápiás csoportok között nem volt különbség, ott a teljes vizsgált beteg populáció adatai szerepelnek.

* $p=0,0336$ vs Más antipszichotikumok

** $p=0,0026$ vs Más antipszichotikumok

*** $p=0,0224$ vs Más antipszichotikumok

ségeket a kezelési csoportok között. TD előfordulása a vizsgált betegcsoport egészében alacsony, 5% alatti volt az első fél év során.

Az Olanzapin-csoportot külön is összehasonlítva a risperidont szedőkkel a következő különbségek voltak észlelhetők: a kezelés megkezdését követő 3. hónapban az Olanzapin-csoportban kevesebb volt az EPS ($p=0,0443$), kevesebb TD fordult elő ($p=0,0289$), a kezdeti EPS nagyobb arányban múlt el ($p=0,0228$). Ez a különbség 6 hónap után is kifejezett maradt: az olanzapint szedők között kevesebb betegnél volt észlelhető extrapiramidális adverz esemény ($p=0,0007$), és a kezdeti EPS körükben szignifikánsan nagyobb arányban múlt el ($p=0,0016$), mint a risperidont szedők között.

Más nemkívánatos események

A szexuális működészavarok több aspektusát elemezte a vizsgálat. Az egyes tünetek gyakoriságát a teljes hazai vizsgált betegpopulációban a 4. táblázat tartalmazza. A különböző terápiás csoportok között általában nem volt különbség a szexuális működések, illetve az antipszichotikus kezelésnek tulajdonított szexuális működészavarok vonatkozásában. Egyedüli eltérésként 6 hónap után az Olanzapin-csoportban ritkábban jeleztek impotenciát és más szexuális diszfunkciót, mint a Risperidon-csoportban ($p=0,0371$).

A kiindulási testsúly- és BMI-értékek változásában az első 3 és 6 hónap végére az egyes csoportok között nem mutatkozott szignifikáns különbség. A betegek testsúlya átlagosan 0,81 kg-mal emelkedett fél év alatt; (olanzapin: 0,78 kg, más antipszichotikum: 0,84 kg, ezen belül risperidon: 1,05 kg). 7%-nál nagyobb testsúly növekedés olanzapin mellett 14,3%-ban, más antipszichotikum mellett 13,6%-ban, ezen belül a risperidon szedés esetén 14,3%-ban fordult elő. Nem volt szignifikáns különbség a testsúly változásban akkor sem, ha az elemzést a kiinduláskor beállított antipszichotikum, vagy ha a leghosszabb ideig szedett antipszichotikum alapján végezték el. A csoportok közötti különbség hiánya az egy éven belül diagnosztizált betegekre, valamint az anti-

pszichotikumot korábban nem szedőkre is vonatkozott, bár az ő testsúlynövekedésük elérte a 1,93 kg-ot.

KÖLTSÉGHATÉKONYSÁG

Antipszichotikum-váltás és kombináció

Az Olanzapin-csoportban ritkábban volt szükség az antipszichotikum váltására, mint a más antipszichotikumot szedők között. Az első 3 hónap során a különbség 27,7% vs. 51,6% ($p=0,0008$), fél évnél 40,2% vs 60,0% ($p=0,0076$). Az Olanzapin-csoportban risperidonnal összehasonlítva is ritkábban történt antipszichotikum-váltás (3 hónap után $p=0,0027$, fél év után $p=0,028$).

A vizsgálat ideje alatt az eredeti antipszichotikumhoz a kezelőorvos kombinációban az Olanzapin-csoportban az esetek 6,8%-ában, a más antipszichotikum csoportban 28,9%-ban ($p<0,0001$) adott még hozzá egy vagy több antipszichotikumot. Risperidonnal szintén gyakrabban (33,3%-ban) kombináltak a kezelőorvosok más antipszichotikumot, mint olanzapinnal ($p=0,0005$). A dózismelések és -csökkentések gyakoriságában nem volt eltérés az egyes csoportok között.

Kiegészítő gyógyszerelés

A vizsgálat kezdetekor a betegek 63,5%-ban volt szükség kiegészítő gyógyszerelésre. Ezek: antikolinerg szer 11,5%-ban, antidepresszívum 27%-ban, anxiolitikum ill. altató 50%-ban, hangulat stabilizáló 5,5%-ban. A csoportok között nem volt különbség. 3 hónapot követően az Olanzapin- és a Más antipszichotikum-csoportokban nem volt kimutatható változás. Risperidon mellett azonban több antikolinerg szer felírására volt szükség, mint olanzapin esetén ($p=0,036$). A 6. hónap végére már a más antipszichotikummal kezeltek teljes csoportjában is több antikolinerg szert írtak fel a kezelőorvosok, mint az olanzapint szedők csoportjában ($p=0,0254$), és az olanzapin előnye a risperidonnal összevetve továbbra is szignifikáns maradt ($p=0,0107$).

4. táblázat. Szexuális működészavarok gyakorisága

| | Kiinduláskor | 3 hónap után | 6 hónap után |
|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Libidócsökkenés | 42,0% | 33,3% | 28,0% |
| Ginekomasztia | 2,3% | 1,7% | 3,0% |
| Impotencia/szexuális diszfunkció | 35,8% | 25,3% | 25,6% |
| Galaktorea | 2,4% | 0,6% | 1,2% |
| Amenorrea / más menstruációs zavar | 22,0% | 20,0% | 16,5% |

Compliance

A kiindulási értékekben nem mutatkozott különbség a csoportok között. A kezelőorvosok majdnem mindig együttműködőnek tartották a betegek 76,5%-át. Ugyanakkor a betegek 60,5%-a nyilatkozott úgy, hogy majdnem mindig bevette előírt gyógyszerét.

Saját bevallásuk szerint 3 hónap után szignifikánsan több beteg működött együtt a kezeléssel az Olanzapin-csoportban, mint a Más antipszichotikum-csoportban ($p=0,0036$), illetve mint a risperidont szedők csoportjában ($p=0,0002$). Fél év után a csoportok közötti kezdeti különbségek megszűntek.

Kórházi felvételek, ambuláns ellátás, egyéb erőforrások igénybe vétele, veszélyeztető viselkedés

A vizsgálat kezdetekor olanzapinra állítottak közül az első 3 hónapban a betegek 2,1%-a került kórházi felvételre, a más antipszichotikumot szedők közül 8,8% ($p=0,0433$), az első 6 hónap alatt a betegek 5,3%-a illetve 14,3%-a ($p=0,0375$). Az olanzapint és risperidont szedők között nem mutatkozott különbség a kórházi felvételek arányában. Az ambuláns konzultációk száma sem különbözött az olanzapint és a más antipszichotikumok szedők csoportjai között. A Risperidon-csoport betegei azonban gyakrabban fordultak meg ambuláns vizsgálaton mind az első 3 hónap során ($p=0,0339$), mind az első 6 hónap során ($p=0,046$).

Pszichoaktív szer (minden esetben alkohol-) függőség vonatkozásában nem volt különbség a kezelési csoportok között. A bevont betegek között igen kis számban, 0,5%-uknál (6 hónap után 1,1%-ban) azonosítottak függőséget.

A 6 hónap során az Olanzapin-csoportban nem végzetes öngyilkossági kísérlet 1 alkalommal fordult elő, és 2 esetet jelentettek a Más antipszichotikum-csoportban (ugyanannak a betegnek volt két kísérlete). A vizsgálatot megelőző fél évben a betegek 14%-ánál fordult elő nyílt agresszivitás; a csoportok között nem volt különbség. Az első 3 hónapban a betegeknek 4,3%-a, a 3-6 hónap között 3,3%-a mutatott nyílt agresszív viselkedést. Az olanzapint és a más antipszichotikumot szedők csoportjai között nem volt különbség. A Risperidon-csoportba soroltak között a vizsgálat második negyedében magasabb volt a veszélyeztető viselkedés előfordulása az olanzapint szedőkhöz képest ($p=0,0243$).

A vizsgálatot megelőzően 1 beteg volt börtönben, a vizsgálat során senki nem került elzárásra. A vizsgálatot megelőző fél évben a betegek 1%-a vált erőszakos cselekmény áldozatává, a csoportok között nem volt különbség. A vizsgálat során a betegek között 1 személy volt erőszakos cselekmény elszennvedője.

MEGBESZÉLÉS

A szkizofrénia kezelésével kapcsolatban a nagyszámú randomizált kontrollált vizsgálat mellett viszonylag kevés naturalisztikus, a kezelést valós körülmények között elemző kutatás található az irodalomban. Ezek többsége is viszonylag szűk szempontok szerint végezte elemzéseit. Ezek a vizsgálatok gyakran retrospektív vezetésűek voltak (Kasper és mtsai, 2001). Jellemzően a betegek egy kisebb csoportjára fókuszáltak, így az első epizódos esetekre (Bobes és mtsai, 2003; Gutierrez és mtsai, 2002), a hospitalizációt igénylő akut esetekre (Carrasco és mtsai, 2002; Alvarez és mtsai 2003), vagy a veszélyeztető esetekre (Swanson és mtsai, 2004). Általános, hogy mindössze néhány gyógyszeres terápia összevetésére összpontosítottak, pl. két (Pelagotti és mtsai, 2004) vagy három szer összehasonlítására (Sacristan és mtsai, 2000). Továbbá a kimeneti változóknak csak szűkebb körét mérték, így pl. a kiesési arányt (Pelagotti és mtsai, 2004), a Quality of Life skálával mért életminőséget (Prieto és Sacristan, 2004), a mellékhatásokat (Sacristan és mtsai, 2000), vagy a rehospitalizáció és a költséghatékonyság kérdéskörét (Ascher-Svanum és mtsai, 2004). Az eredmények a módszertani különbségek miatt gyakran nehezen összevethetők.

A Nemzetközi Szkizofrénia Járóbeteg Egészségi Kihatás vizsgálat (IC-SOHO) egy 3 éves, prospektív, nagy esetszámú, nemzetközi obszervációs vizsgálat, mely átfogóan vizsgálja a klinikai és egészségi kihatások számos aspektusát. A hazai adatok jól illeszkednek a nagyobb esetszámú nemzetközi feldolgozások eredményeihez.

Hatékonyság

A hazai eredményekhez hasonlóan az olanzapinnal kezelt betegek nagyobb arányban mutattak terápiás választ a teljes nemzetközi vizsgálati populációban is. A kiinduláskor monoterápiára állítottak ($N=5833$) között 6 hónap után az olanzapint szedők között volt a legmagasabb a kezelésre reagálók aránya a haloperidolhoz, a quetiapinhoz és a

risperidonhoz viszonyítva (odds-arány összevetésnél minden esetben $p < 0,001$) (Dossenbach és mtsai, 2004).

A hazai betegcsoportban a 3. hónap végére az olanzapint szedők csoportjában a más antipszichotikumot szedőkhöz képest nagyobb mértékben javult a teljes tüneti kép ($p = 0,034$). Közép- és Kelet-Európa egyesített adataiban, nagyobb esetszámon ($N = 2252$), ez a kezdeti különbség jelentős szignifikanciával ($p < 0,0001$) mutatkozott meg, és fél év után is észlelhető volt. Az olanzapin a risperidonnal szemben is hatásosabbnak mutatkozott ($p < 0,0001$) (Treuer és mtsai, 2004). Hasonlóképpen, a teljes nemzetközi vizsgálati populációban ($N = 5833$) az olanzapint monoterápiában szedők csoportjában lényegesen jobban javultak a betegek ($p < 0,001$) a teljes tüneti CGI-S pontszámon mérve, a risperidon, a quetiapin vagy a haloperidol monoterápiában részesülő betegekhez viszonyítva (Dossenbach és mtsai, 2004).

A hazai vizsgálati populációban az olanzapin előnyt mutatott a kognitív tünetek javításában a más antipszichotikumot, illetve a 3. hónap végén a risperidont szedőkhöz képest. Közép- és Kelet-Európa egyesített adataiban, nagyobb esetszámon ($N = 2252$) ez a különbség szintén megjelent. Az Olanzapin-csoportban a Más antipszichotikum-csoporthoz képest 3 és 6 hónap után jelentősebb javulás mutatkozott a kognitív működések területén ($p < 0,0001$) (Treuer és mtsai, 2004). Emellett a nagyobb esetszámú elemzésekben az olanzapin több összehasonlításban is szignifikáns előnyt mutatott haloperidollal, risperidonnal és quetiapinnal szemben a szkizofrénia pozitív, a negatív és a depresszív tüneteinek csökkentésében CGI-S skálán mérve (Treuer és mtsai, 2004, Dossenbach és mtsai, 2004). Ez a különbség a hazai vizsgálati populációban nem volt kimutatható.

Biztonságosság

Extrapiramidális tüneteket illetően a hazai vizsgálati csoportban az olanzapint szedőknél több vonatkozásban is előny mutatkozott a más antipszichotikumot, illetve a risperidont szedőkkel összehasonlítva. Hasonló eredményeket igazoltak Közép- és Kelet-Európa egyesített adatai ($N = 2252$) is, ahol mind 3, mind 6 hónap után az Olanzapin-csoportban szignifikánsan nagyobb mértékben nőtt azok száma, akiknél elmúltak a kezdeti extrapiramidális adverz események, mint a más antipszichotikumot szedők csoportjában, és ezen belül mint a Risperidon-csoportban ($p < 0,0001$)

(Treuer és mtsai, 2004). Ugyanakkor a közép- és kelet-európai betegpopulációban a tardív diszkinéziában szenvedők aránya is jelentősen csökkent az Olanzapin-csoportban ($p < 0,0001$) (Treuer és mtsai, 2004).

A teljes nemzetközi vizsgálati populációban (kiinduláskor monoterápiát kapott $N = 5833$) a 6. hónap végére az extrapiramidális tünetegyüttesek és a tardív diszkinéziák előfordulása az olanzapint, a quetiapint és a risperidont szedőknél a kezdeti szintről lecsökkent, a haloperidollal kezelt csoportjában viszont nőtt. Motorikus nemkívánatos események nagyobb eséllyel fordultak elő a Haloperidol- csoportban az Olanzapin-, a Quetiapin- és a Risperidon- csoporthoz képest, továbbá a Risperidon-csoportban az olanzapin és a quetiapin terápiához képest (minden esetben $p < 0,001$) (Dossenbach és mtsai, 2004). A risperidon hátránya ebben a tekintetben a másik két atípusos szerhez képest kimutatható volt mind a magasabb (?6 mg/nap: 36% EPS), mind az alacsonyabb dózistartományban (<6 mg/nap: 20% EPS) (Dossenbach és mtsai, 2004). Tardív diszkinéziák a kezelés során ritkábban alakultak ki az olanzapint szedőkben a risperidont és a haloperidolt szedőkhöz viszonyítva ($p < 0,001$) (Dossenbach és mtsai, 2004).

Szexuális adverz események vonatkozásában a hazai adatokban nem mutatkozott különbség a különböző terápiás csoportok között. Közép- és Kelet-Európa egyesített adataiban ($N = 2252$) szignifikánsan kevesebb libidó csökkenés és szexuális diszfunkció jelentkezett 3 és 6 hónap után az olanzapint szedők körében, mint a más antipszichotikummal kezelt csoportjában ($p < 0,0001$), és 6 hónap után a risperidont szedőkhöz viszonyítva is ($p < 0,001$) (Treuer és mtsai, 2004). A teljes nemzetközi vizsgálati populációban ($N = 5833$) az olanzapin ebben a vonatkozásban szintén mutatott előnyöket a risperidonhoz és a haloperidolhoz képest, míg a quetiapinhoz viszonyítva nem volt különbség (Dossenbach és mtsai, 2004).

Bár a hazai vizsgálati csoportban az első 6 hónap során a testsúly és BMI változásában nem volt szignifikáns különbség a terápiás csoportok között, Közép- és Kelet-Európa egyesített adataiban ($N = 2252$) mind 3, mind 6 hónapnál jelentősebb mérvű testsúlygyarapodás volt észlelhető az olanzapinnal kezelt csoportban. Köztük mind a testsúlynövekedés, mind a 7% feletti súlynövekedést mutatók aránya szignifikánsan nagyobb volt, mint a más antipszichotikumot szedők között, és ezen

belül a risperidont szedőkkel összehasonlítva is ($p < 0,001$) (Treuer és mtsai, 2004). Hasonlóképpen, a teljes nemzetközi vizsgálati populációban ($N=5833$) 6 hónap után nagyobb mértékű volt a testsúlygyarapodás az olanzapint szedők között, mint a risperidont, a haloperidolt vagy a quetiapint szedők esetében ($p < 0,001$) (Dossenbach és mtsai, 2004).

KÖVETKEZTETÉSEK

Az IC-SOHO vizsgálat hazai betegpopulációjának eredményei jól illeszkednek a nagyobb esetszámú elemzési szinteken határozottan megjelenő különbségekhez. Az adatok a hatásosság tekintetében azt tükrözik, hogy a betegek az olanzapin-kezelésre kiemelkedő terápiás választ mutatnak, az olanzapin kiemelkedően hatékony a teljes klinikai állapot javításában, a kognitív zavar és a szkizofrénia teljes tüneti spektrumának enyhítésében. A biztonságosság terén a kedvezőtlen testsúly-növekedéssel szemben határozott előnyök tapasztalhatók az extrapiramidális és szexuális ad-verz események terén.

A vizsgálat természetéből következnek az előnyök mellett a tanulmány alapvető korlátai is. A betegek beválasztása nem véletlenszerűen történt, és az ebből fakadó lehetséges torzításokat a nagy

esetszám és a korrekciós technikák sem tudják teljesen kiküszöbölni. Emellett a vizsgálat – feltáró és átfogó jellegéből fakadóan – összetett statisztikai elemzést alkalmazott, így az eredmények értékelésénél, különösen a kisebb esetszámú részadatok esetén óvatosság indokolt.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Nemzetközi Szkizofrénia Járóbeteg Egészségi Kihatás (IC-SOHO) vizsgálat magyarországi adatgyűjtésében közreműködő kezelőorvos kollégáknak, akik a következők voltak: Dr. Balczár Lajos, Dr. Bánki Eszter, Dr. Gál Gabriella, Dr. Hortobágyi Tibor, Dr. Kaskó Mária, Dr. Koffler Sándor, Dr. Kökényes Mariann, Dr. Lévai Edit, Dr. Molnár Béla, Dr. Molnár Éva, Dr. Pető Katalin, Dr. Roca Ágota, Dr. Simon Lajos, Dr. Szabó Sándor, Dr. Varga Mária, Dr. Závori Zsuzsa.

Levelezési cím:

Szendi István

Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika

6725 Szeged, Semmelweis u. 6..

Tel.: 62/545-942, Fax: 62/535-937

E-mail: szendi@neposy.szote.u-szeged.hu

IRODALOM

Alvarez E, Bobes J, Gomez JC, Sacristan JA, Canas F, Carrasco JL, Gascon J, Gibert J, Gutierrez M; EUROPA Study Group. Safety of olanzapine versus conventional antipsychotics in the treatment of patients with acute schizophrenia. A naturalistic study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13:39-48.

Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Ernst FR. A comparison of olanzapine and risperidone on the risk of psychiatric hospitalization in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Ann Gen Hosp Psychiatry.* 2004;3:11.

Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol. Acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology.* 1996;14:111-123.

Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN, Morgenstern H, Glazer WM, Ferguson K, Tollefson GD. Randomised

double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry.* 1999;174:23-30.

Bobes J, Gibert J, Ciudad A, Alvarez E, Canas F, Carrasco JL, Gascon J, Gomez JC, Gutierrez M. Safety and effectiveness of olanzapine versus conventional antipsychotics in the acute treatment of first-episode schizophrenic inpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27:473-481.

Carrasco JL, Gutierrez M, Gomez JC, Escobar R, Alvarez E, Canas F, Bobes J, Gascon J, Gilbert J: Treatment of severely psychotic inpatients with schizophrenia: olanzapine versus other antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17:287-295.

Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic pa-

tients. *J Clin Psychopharmacol.* 1993;13:25-40.

Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:553-564.

Dossenbach M, Erol A, Kessaci MM, Shaheen MO, Sunbol MM, Boland J, Hodge A, O'Halloran RA, Bitter I: Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: Interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:312-321.

Garcia-Cabeza I, Gomez JC, Sacristan JA, Edgell E, Gonzalez de Chavez M. Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study). *BMC Psychiatry.* 2001;1:7.

Gomez JC, Sacristan JA, Hernandez J, Breier A, Ruiz Carrasco P, Anton Saiz C, Fontova Carbonell E. The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of

- an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study). *Pharmacoepidemiologic Study of Olanzapine in Schizophrenia*. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:335-343.
- Gutierrez FM, Segarra ER, Gonzalez-Pinto AA, Martinez JG. Risperidone in the early treatment of first-episode psychosis: a two-year follow-up study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002;30:142-152.
- Janicak PG, Keck PE Jr, Davis JM, Kasckow JW, Tugrul K, Dowd SM, Strong J, Sharma RP, Strakowski SM. A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:360-368.
- Kasper S, Rosillon D, Duchesne I; RODOS Investigator Group. Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): efficacy and tolerability results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:179-187.
- Knapp M, Chisholm D, Leese M, Amaddeo F, Tansella M, Schene A, Thornicroft G, Vazquez-Barquero JL, Knudsen HC, Becker T. Comparing patterns and costs of schizophrenia care in five European countries: the EPSILON study. *European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs*. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105:42-54.
- Mucsi I., Novák M.: A szakirodalom kritikus értékelése. *Gyógyszerészet*. 2000;44:594-602.
- Pelagotti F, Santarlasci B, Vacca F, Trippoli S, Messori A. Dropout rates with olanzapine or risperidone: a multi-centre observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;59:905-909.
- Prieto L, Sacristan JA. What is the value of social values? The uselessness of assessing health-related quality of life through preference measures. *BMC Med Res Methodol*. 2004;4:10.
- Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med*. 2007 Jan 15;26:20-36.
- Sacristan JA, Gomez JC, Montejo AL, Vieta E, Gregor KJ. Doses of olanzapine, risperidone, and haloperidol used in clinical practice: results of a prospective pharmacoepidemiologic study. EFESO Study Group. *Estudio Farmacoepidemiologico en la Esquizofrenia con Olanzapina*. *Clin Ther*. 2000;22:583-599.
- Swanson JW, Swartz MS, Elbogen EB. Effectiveness of atypical antipsychotic medications in reducing violent behavior among persons with schizophrenia in community-based treatment. *Schizophr Bull*. 2004;30:3-20.
- Thornley B, Adams C: Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *Brit Med J*. 1998;317:1181-1184.
- Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry*. 1997;154:457-465.
- Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:407-418.
- Treuer T, Dossenbach M, Meder J, Herman E, Pecenek J, Tavcar R, Banki E, Tatu M, Peciukaitiene D, Bitter I: Observational study of outpatients with schizophrenia in the Central and Eastern Europe: 3- and 6-month efficacy and safety results. *The Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study*. *Social Psychiatry*, 2004;32:49-57.
- Tsuang M.: Observational versus experimental studies: Would the results be similar? *Psychosom Med*. 1999; 61:146-147.