

A QUETIAPIN NAPI EGYSZERI ADAGOLÁSÚ LASSÚ FELSZÍVÓDÁSÚ (XR) FORMULÁJÁNAK ALKALMAZÁSA SZKIZOFRÉN KÓRKÉPEKBEN

BARTKÓ GYÖRGY

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, I. Pszichiátriai és Pszichiátriai Rehabilitációs Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS

Ez a közlemény áttekinti a quetiapin új formulájának, az egyszeri adagolású, lassú felszívódású quetiapinnak (quetiapin XR) a szkizofrén betegek kezelésére vonatkozó publikált, klinikai adatait. A quetiapin XR fejlesztésének célja volt, hogy a quetiapin gyors felszívódású formulájánál (IR) előírt dozírozási gyakoriság az új formula egyszeri adagolásával csökkenthető legyen és a kezelés bevezetése egyszerűbbé váljon.

A quetiapin XR – 400-800 mg-os napi adagban – hatékony volt a placebóval szemben az akut szkizofrénia széles tüneti spektrumában és tolerálhatósága ugyanolyan jó volt, mint a gyors felszívódású (IR) formuláé. A quetiapin XR gyors dózisztitrálását (300 mg az első napon, 600 mg a második napon és 800 mg a harmadik napon) a betegek jól tolerálták, a hatékony terápiás dózis így már a második napon elérhető volt. A klinikailag stabil állapotú quetiapin IR (400-800 mg/nap) kezelésben részesülő betegek azonos dóziszú (napi egyszeri 400-800 mg) quetiapin XR-re történő átállítása nem okozott romlást a klinikai tünetekben és nem kockáztatta a szer tolerabilitását.

Egy klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a típusos vagy más atípusos antipszichotikumokra nem megfelelően reagáló vagy azok mellékhatásait nem toleráló szkizofrén betegek quetiapin XR-re átállítása a hatékonyság és a klinikai hasznosság javulását eredményezte.

A napi egyszeri adagolású quetiapin XR 400-800 mg-os dózisban hatékonynak bizonyult a placebóval szemben a visszaesések megelőzésében, klinikailag stabil állapotú betegekben és a betegek a kezelést hosszú távon is kedvezően tolerálták. Ebben a vizsgálatban a betegeket 4 nap alatt állították át a korábban kapott antipszichotikumról quetiapin XR-re a hatékonyság kockáztatása nélkül, így a 600 mg/nap és a 800 mg/nap dózis a második illetve harmadik napon elérhető volt.

A quetiapin napi egyszeri adagolású formulája új és értékes lehetőséget nyújt a pszichiáterek és a betegek számára a szkizofrénia rövid és hosszú távú kezelésének megválasztásában.

KULCSSZAVAK: quetiapin, napi egyszeri adagolás, lassú felszívódás, szkizofrénia

ADMINISTRATION OF ONCE-DAILY EXTENDED RELEASE QUETIAPINE IN SCHIZOPHRENIC DISORDERS

This article reviews the published clinical data on schizophrenic patients managed with the new formulation of quetiapine, the once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR). Quetiapine XR has been developed to reduce the frequency of quetiapine dosing by introducing once-daily administration and to simplify the treatment initiation schedule. Quetiapine XR (400 to 800 mg/day) was effective versus placebo across a broad range of symptom domains in acute schizophrenia and was as well tolerated as the immediate release (IR) formulation. Rapid dose escalation of quetiapine XR (300 mg on day 1, 600 mg on day 2, and 800mg on day 3) was also well tolerated, with a therapeutically effective dose reached by day 2. Clinically stable patients with schizophrenia receiving quetiapine IR (400-800 mg/day) can be switched to an equivalent once-daily dose of quetiapine XR (400-800 mg/day once-daily) without clinical deterioration or compromise in tolerability. Evidence from a clinical trial has shown that patients with schizophrenia who had a history of unsatisfactory treatment (tolerability or efficacy) on typical or atypical antipsychotic experienced improved efficacy and clinical benefit when switched to quetiapine XR. Once-daily quetiapine XR (400-800 mg/nap) was effective compared with placebo in preventing relapse in patients with clinically stable schizophrenia, and was well tolerated during long-term use. Patients could be

switched from their ongoing antipsychotic to quetiapine XR within 4 days without compromising efficacy, enabling a dose of 600 mg/day and 800 mg/day to be reached by Day 2 and Day 3 respectively. This new, once-daily formulation of

quetiapine offers psychiatrists and patients valuable new treatment options for the short and long-term treatment of schizophrenia.

KEYWORDS: quetiapine, once-daily, extended release, schizophrenia

BEVEZETÉS

A második generációs antipszichotikumok csoportjába tartozó quetiapin fumarat jól ismert és széles körben bevált, többszörösen igazoltan hatékony és biztonságos szer szkizofrénia rövid és hosszú távú kezelésében. Kiváló szubjektív elfogadhatósága és a neurokognitív funkciózavarra kifejtett kedvező hatása előnyös lehet a szkizofrén betegek együttműködési zavaraiiban. A hazánkban is hosszú évek óta forgalomban levő gyors felszívódású (IR) formula hátránya, hogy azt a gyors farmakokinetika miatt naponta kétszer kell adagolni. A lassú, fokozatos dózisztitrálás előírása, pedig a terápiás hatás kialakulását késleltetheti, és ez az akut pszichotikus állapotok kezelését kedvezőtlenül befolyásolhatja (Meats 1997, Emsley és mtsai 2000, Dev és Ranivalla 2000, Nasrallah és mtsai 2002, Schulz és mtsai 2003, Arango és Bobes 2004, Cheer és Wagstaff 2004, Larmo és mtsai 2005, Brecher és mtsai 2007).

A megfelelő terápiás együttműködés (compliance) biztosítása a szkizofrénia gyógyszeres kezelésének egyik kulcskérdése. Becslések szerint a szkizofrén betegek 40-60%-a nem vagy csak részlegesen követi a gyógyszeresedési utasításokat, ami rövidtávon a tünetek kiújulásához illetve rosszabbodásához és funkcióromláshoz vezet. Az antipszichotikumok több hétig tartó kihagyása jelentősen megnöveli a relapszus kialakulásának rizikóját. A visszaesések súlyos következményekkel és szövődeményekkel járhatnak és rontják a betegség hosszú távú kimenetelét. A hiányos terápiás együttműködésnek számos oka lehet, így a betegségbelátás hiánya, a nem megfelelő tüneti redukció, mellékhatások, a szociális támogatás hiánya. A gyógyszeresedési séma egyszerűsége, könnyebb megjegyezhetősége, a beteg életviteléhez való kedvezőbb illeszkedése (például napi egyszeri adagolás) jelentős mértékben javíthatja a compliance-t és így növelheti a terápia eredményességét (Fleischacker és mtsai 2003, Keith és Kane 2003, Montress és mtsai 2005, Weiden és mtsai 2004, Rettenbacher és mtsai 2004, Osterberg és mtsai 2005, Ascher-Svanum és mtsai 2006).

Jelen közlemény célja, hogy ismertesse a quetiapin XR fejlesztésének klinikai szempontjait és az új formula farmakokinetikai paramétereit, majd a quetiapin XR-rel végzett klinikai vizsgálatok publikált adatait és ebből következtéseket vonjon le a szer klinikai alkalmazására.

A QUETIAPIN XR FEJLESZTÉSÉNEK KLINIKAI SZEMPONTJAI

A quetiapin XR fejlesztésének az volt a célja, hogy az új formula napi egyszeri adagolásával csökkenthetővé váljon a gyors felszívódású quetiapin (IR) formulánál előírt dozírozási gyakoriság és egyszerűsíteni lehessen a kezelés bevezetését. A napi egyszeri adagolás kedvezően befolyásolhatja a terápiás együttműködést és a kezelés egyszerűbb indítása, pedig lehetővé teszi, hogy hamarabb érjük el a hatékony dózistolerabilitási agglályok nélkül.

A QUETIAPIN XR FARMAKOKINETIKÁJA

A farmakokinetikai vizsgálatok szerint quetiapin XR esetében a maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő hosszabb, mint az IR formula esetében (6 óra vs 1 óra). A steady state kialakulásakor ugyanazon dózis napi egyszeri (XR) illetve kétszeri (IR) adagolásakor a plazmakoncentráció-időgörbe alatti terület mindkét formula esetében ugyanaz. Az IR és XR formula felezési ideje is hasonló (data in file, AstraZeneca, Wilmington, Del).

QUETIAPIN XR AZ AKUT SZKIZOFRÉN EPIZÓD KEZELÉSÉRE

Kahn és mtsai (2007) egy 6 hetes multicentrikus vizsgálatba összesen 588 akut szkizofrén (DSM-IV) beteget randomizáltak egyenlő arányban négy fix dóziszú terápiás csoportba: quetiapin XR 400-600-800 mg/nap (napi egyszeri adagolás), quetiapin IR 400 mg/nap (napi kétszeri adagolás), placebo. A vizsgálatba kizárólag akut és közepes

mértékű pszichotikus tüneteket mutató betegeket vontak be. A terápiarezisztencia a kizáró kritériumok között szerepelt. A quetiapin XR céldózisát a második (400 és 600 mg) illetve a harmadik (800 mg) napon érték el. A quetiapin IR adagolása az előírásoknak megfelelően óvatos titrálással történt (1. táblázat).

Az elsődleges végpont a PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) skála összpontszám változása volt a kiindulástól a 6. hét végéig. A másodlagos hatásmérő változók között szerepeltek: a PANSS alsókálák pontszám változásai, a responder (PANSS skála összpontszám-csökkenés mértéke legalább 30%) betegek aránya, CGI (Clinical Global Impressions-Improvement) alapján javultnak tekintett betegek aránya.

Az aktív kezelést kapó betegek javulása szignifikánsan felülmúlta a placebo-csoportét (1. ábra). Hasonló eredményre jutottak a másodlagos hatásmérő változókkal történt kiértékelés során is. A quetiapin XR valamennyi dózisa mellett szignifikánsan nagyobb javulást észleltek a PANNS pozitív és általános pszichopatológiai tünetek és az agresszió-ellenségesség alsókálán, valamint napi 600–800 mg quetiapin XR dózis mellett a negatív és affektív tünetek alsókálán, mint a placeboval kezelteknél (2. ábra).

Napi 600 és 800 mg quetiapin XR kezelés hatékonyabbnak bizonyult a napi 400mg dózishoz képest. A 6 hetes kezelést a betegek 74-81%-a fejezte be a protokoll szerint. A leggyakoribb mellékhatás – valamennyi quetiapin csoportban- a szomnolencia és a szédülés volt, az extrapiramidális tünetek incidenciája hasonló volt a placebo csoportéhoz. A várttól eltérő karakterű mellékhatás(oka)t nem észleltek. Mellékhatások miatt csak 2 beteg esetében kellett a vizsgálatot megszakítani. A quetiapin XR gyors dózistitrálását a betegek jól tolerálták, és ez idő alatt terápia megszakítás nem történt.

Tehát a quetiapin XR napi 400-800 mg dózisban adva a placeboval szemben hatékonyabbnak bizonyult a szkizofrénia tüneti dimenzióinak kezelésében. A nagyobb (napi 600 és 800 mg) dózisok hatékonyabbak, mint a napi 400 mg. A kezelést és a gyors dózistitrálást (a 2. naptól teljes terápiás adag!) a betegek jól tolerálták.

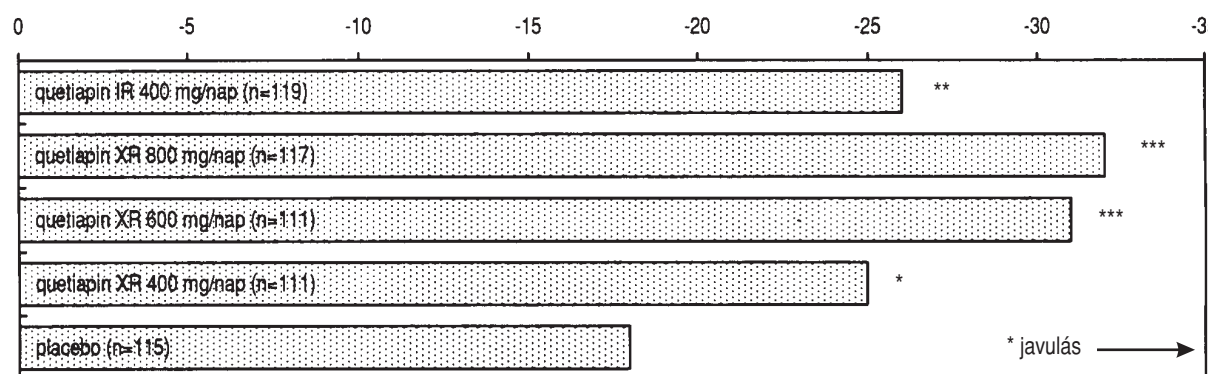
VÁLTÁS A QUETIAPIN IR FORMULÁRÓL AZ XR FORMULÁRA

Möller és mtsai (2007) multicentrikus, randomizált, párhuzamos csoportos, kettős- vak vizsgálatukban azt kívánták igazolni, hogy a quetiapin IR formuláról az XR formulára való váltás stabilizált

1. táblázat. A quetiapin IR és a quetiapin XR dozírozása egy randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatban akut szkizofrén epizódban (Kahn és mtsai 2007)

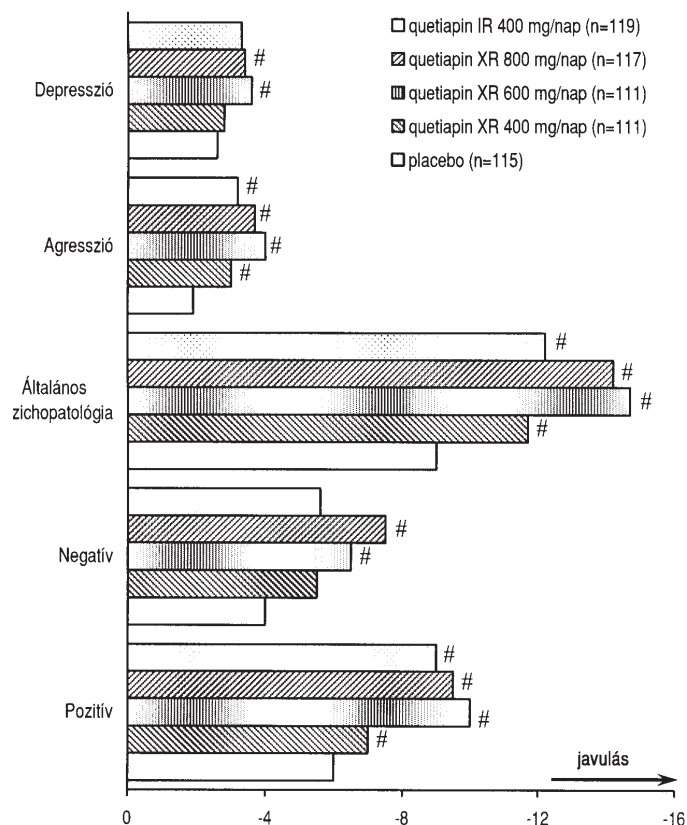
Nap	1	2	3	4	5	6-42
Quetiapin XR 400 mg	300	400	→			
Quetiapin XR 600 mg	300	600	→			
Quetiapin XR 800 mg	300	600	800	→		
Quetiapin IR 400 mg	50	100	200	300	400	→

□ céldózis



* p < .05 vs placebo; ** p < .01 vs placebo; *** p < .001 vs placebo. LSM – legkisebb négyzetek átlaga

1. ábra. PANSS összpontszám változás az alapértéktől a 6. hét végéig a quetiapin IR, quetiapin XR és placebo csoportokban (Kahn SR és mtsai 2007 nyomán)



LSM: legkisebb négyzetek átlaga

A placeboból való szeparáció 95% konfidencia intervallumon alapul Kahn SR és mtsai (2007) nyomán

2. ábra. A PANSS alszálakon mért pontszámváltozások (LSM) az alapértéktől a 6. hét végéig

állapotú szkizofrén betegekben problémamentes és a hatás az új formulára való áttérés után is fennmarad. Az összesen 6 hetes vizsgálatban 4 hetes fix dóziszú (400, 600, 800 mg/nap) quetiapin IR kezelés után a stabil állapotú (n=497) betegek egy csoportját (n=331) azonos adagú XR formulára állították át, míg a többi beteg (n=166) az előzőekben alkalmazott kezelést (IR formula) folytatta. A hatásmérő változó a PANNS pontszámában legalább 20%-os vagy annál nagyobb rosszabbodást mutató vagy hatástalanság miatt kieső betegek aránya volt.

A vizsgálatot a protokoll szerint befejező betegek (n=393) kiesési aránya XR formula esetében 5,3%, IR formula folytatólagos alkalmazása esetében 6,2% volt. A statisztikai elemzés szerint a két formula egyenértékűnek bizonyult. A teljes ITT populációban azonban a non-inferioritás statisztikai kritériuma nem teljesült. A PANNS pontszámok valamennyi kezelési csoportban tovább csökkentek és a két formulával történt kezelés között nem volt különbség (3. ábra). Mindkét csoportban alacsonyak és hasonlóak voltak a kiesési

arányok. A mellékhatások szempontjából sem volt különbség a két kezelési csoport között.

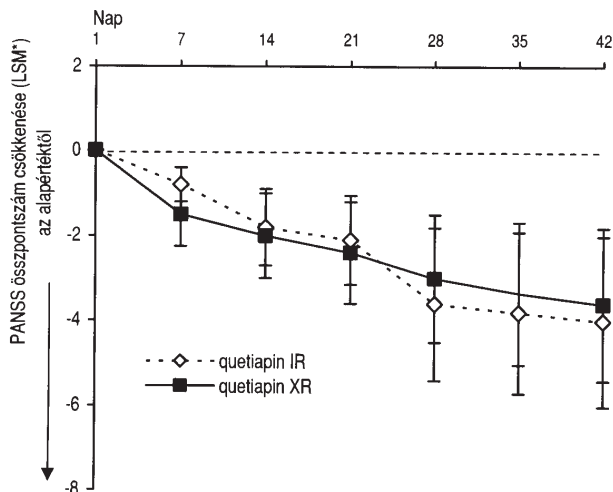
Tehát a klinikailag stabilizált állapotú szkizofrén betegeket a hatékonyság és a biztonságosság kockázatát nélkül lehet átállítani a quetiapin IR formuláról az azonos dóziszú, napi egyszeri adagolású XR formulára, mely további terápiás előnnyel (javuló compliance) járhat.

VÁLTÁS MÁS ANTIPSZICHOTIKUMOKRÓL QUETIAPIN XR FORMULÁRA

Egy 12 hetes, multicentrikus, nyílt vizsgálatban, olyan szkizofrén (DSM-IV) betegeket állítottak át quetiapin XR tablettára, akik a korábban alkalmazott konvencionális vagy atípusos antipszichotikumra nem reagáltak kielégítően vagy azok mellékhatásait nem tolerálták. A vizsgálat célja az volt, hogy a quetiapin XR-re 4 nap alatt történő átállítás klinikai hasznosságát kiértékeljék. Az előző szer fokozatos elhagyásával egyidejűleg az első napon 300 mg, a második napon 600 mg quetiapin XR dózist alkalmaztak, majd flexibilis adagolással a klinikai állapotnak megfelelően folytatták a kezelést napi 400-800 mg közötti dózissal. Az átlagos quetiapin XR adag a kezelés során 520-540 mg/nap között mozgott.

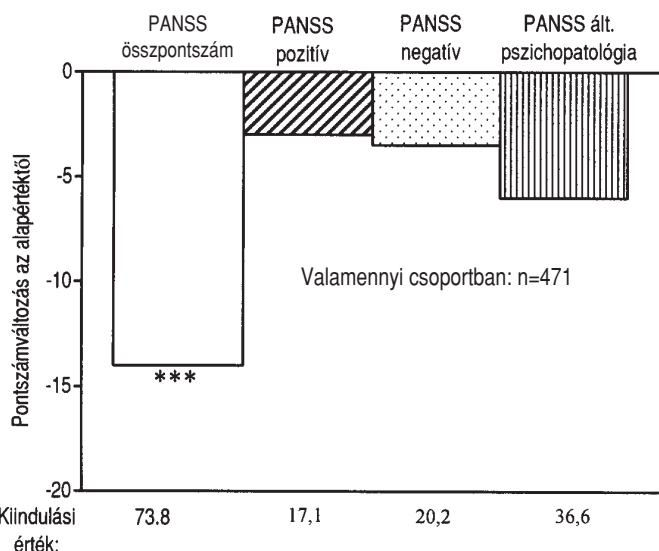
A 477 átállított beteg közül 370 fejezte be a kezelést. A klinikai hasznosság (CGI pontszámokból képzett) index a kezelés végére szignifikánsan javult. Az átlagos javulási pontszámot (2,8) jelentősnek minősítették. A PANNS összpontszámában szignifikáns csökkenést mutattak ki, és az alszálak pontszámai is csökkentek (4. ábra). A klinikai javulás és korábban alkalmazott antipszichotikum hatóanyaga között nem volt összefüggés. A váltást a betegek jól tolerálták, mellékhatás miatt a betegek 8%-a szakította meg a kezelést (Ganesan és mtsai 2007).

Tehát a quetiapin XR-re váltás olyan betegeknél is hatékony illetve klinikailag hasznos lehet, akik a korábbi antipszichotikumra nem reagáltak megfelelően illetve azt nem tolerálták. A gyors, 4 nap alatt történő kereszttránszicációs periódus és az átállítás további szakasza zavartalan és jól tolerálható volt.



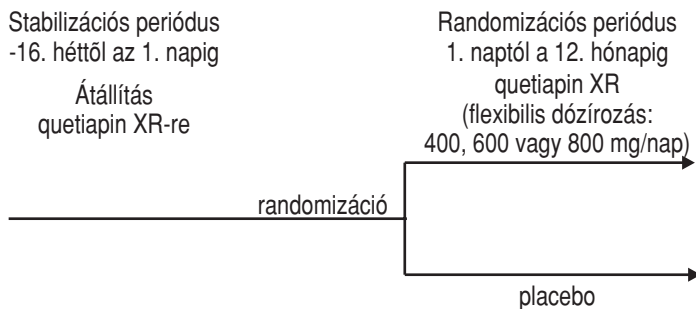
* legkisebb négyzetek átlaga
Möller AJ és mtsai (2007) nyomán

3. ábra. PANSS összpontszám csökkenés az alapértéktől a 42. napig a quetiapin IR-ről XR formulára átállított betegekben és a quetiapin IR kezelést folytató betegek csoportjában



Ganesan S és mtsai (2007) nyomán

4. ábra. PANSS pontszámváltozások az alapértéktől a 12. hét végéig más antipszichotikumról quetiapin XR-re váltás után



5. ábra. A quetiapin XR randomizált, placebo kontrollált vizsgálata relapszus prevencióban

QUETIAPIN XR A RELAPSZUS PREVENCIÓBAN

Egy multicentrikus, randomizált, párhuzamos csoportos, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatban a quetiapin XR relapszus megelőző hatását értékelték ki. A vizsgálatba stabil állapotú, legalább 2 éve diagnosztizált szkizofrén (DSM-IV) betegeket vontak be, akiket legalább 4 hete változatlan antipszichotikus dózissal kezeltek. Minden beteget először gyors dózistitrálással quetiapin XR-re állítottak át, majd ezt a kezelést 16 héten át flexibilis adagolással folytatták. Ezután a betegeket két csoportba randomizálták, az első csoport változatlan dózissal quetiapin XR-t, a második csoport placebót kapott (5. ábra).

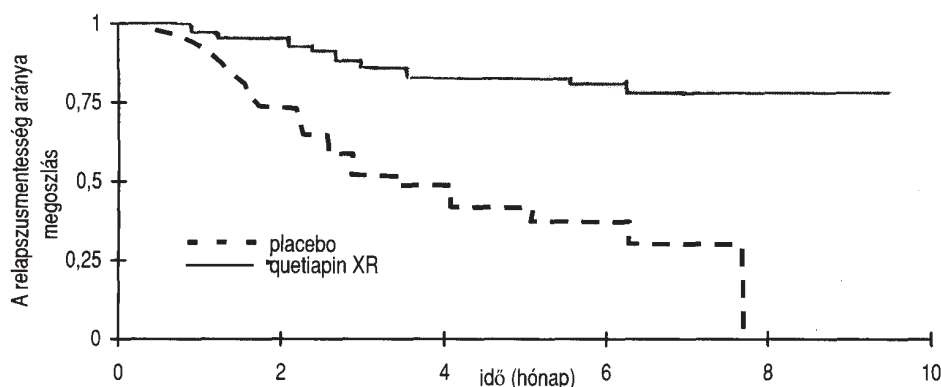
Az elsődleges hatásmérő változó a relapszusig eltelt idő volt. A relapszus kritériuma volt: tünetromlás miatti hospitalizáció vagy 30%-os PANSS összpontszám növekedés vagy a CGI pontszám állapot rosszabbodást jelez vagy más antipszichotikumra váltás szükséges. Másodlagos hatásmérő változók közé tartozott a PANSS pontszám, CGI pontszám, valamint a visszaesések aránya 6 hónap után. A vizsgálatot egy éves időtartamra tervezték, előzetes terv szerint a randomizált kezelést 45 relapszus után felülvizsgálták. A két csoport között már ekkor erősen szignifikáns különbség mutatkozott, így a vizsgálatot a tervezettnél előbb leállították.

A relapszusok számát a két betegcsoportban és a relatív házardot a 2. táblázat mutatja. A betegek 90%-ában a relapszus-mentesen eltelt idő quetiapin XR esetében 2.9 hónap, placebo mellett 0.7 hónap volt, mely statisztikailag szignifikáns különbséget jelez (6. ábra). A hat hónapon belüli várható relapszus ráta placebo mellett 68.2%, quetiapin XR mellett 14.3% volt. A másodlagos hatásmérő változók is a quetiapin XR előnyét igazolták. A quetiapin XR átlagdózisa 670 mg/nap volt, a

2. táblázat. A relapszusok száma és a relatív hazard a quetiapin XR randomizált, placebo kontrollált, relapszus prevenció vizsgálatában

	Interim ITT		Teljes ITT	
	Placebo (n=87)	Seroquel XR (n=84)	Placebo (n=103)	Seroquel XR (n=94)
Relapszusok száma	36	9	50	11
A kezelési csoportok összehasonlítása				
Relatív hazard		0,6		0,13
95% konfidencia intervallum		0,08, 0,34		0,07, 0,26
p-érték		<0,001		<0,001

ITT-intent to treat (duplajak fázisba randomizált betegek, akik vizsgálati szert kaptak) (Peusken J és mtsai 2007)



ITT-intent to treat (duplajak fázisba randomizált betegek, akik vizsgálati szert kaptak)
Peusken és mtsai 2007, nyomán

6. ábra. A relapszus-mentesen eltelt idő placebo és quetiapin XR kezelés mellett (ITT)

betegek többsége 600 vagy 800 mg napi dózist kapott. A mellékhatások aránya a két csoportban hasonló volt, a quetiapin ismert mellékhatás profiljától eltérő adverz esemény nem történt, a quetiapin XR csoportban a kiesési arány a kezelés során alacsony volt, a biztonságossági paraméterek kockázatot nem jeleztek (Peusken és mtsai 2007).

Tehát a vizsgálat meggyőzően igazolta a quetiapin napi 600-800 mg-os dózisának hatékonyságát a visszaesések megelőzésében. Kiemelendő, hogy quetiapin XR a relapszus rizikót a placebohoz képest kb. egyötödére csökkentette. Tolerabilitási probléma a quetiapin XR hosszú távú alkalmazása során sem merült fel. A betegek korábbi antipszichotikumokról 4 napon belül, gyors dózistitralással átállíthatók quetiapin XR-re a terápia hatékonyságának kockáztatása nélkül.

KÖVETKEZTETÉSEK

A quetiapin XR napi 400-800 mg dózisban adva hatékonyabb a placeboval szemben az akut szki-zofrénia széles tünetspektrumának kezelésében. A nagyobb (napi 600-800 mg) dózisok hatékonyab-
bak, mint a napi 400 mg. A quetiapin XR terápiás

hatékonysága megegyezik a gyors felszívódású IR formulával az akut epizód kezelésében. A napi kétszeri adagolású, gyors felszívódású (IR) quetiapin egyszerűen átváltható a napi egyszeri adagolású, lassú felszívódású XR formulára a hatékonyság és a tolerabilitás kockáztatása nélkül. A quetiapin XR-re váltás olyan betegeknél is hatékony illetve klinikailag hasznos lehet, akik a korábbi antipszichotikumra nem reagáltak megfelelően illetve azt nem tolerálták. A lassú felszívódású XR formula gyors dózistitralást (5 nap helyett 2 nap) tesz lehetővé, tolerabilitási problémák nélkül. Így a biztosan hatékony dózis korábban érhető el és a terápiás hatás is előbb jelentkezhet, mint az IR formulánál.

A quetiapin XR a relapszus rizikót a placeboval szemben egyötödére csökkentette.

A relapszus-mentesen eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt a quetiapin XR-rel kezelt betegekben, mint a placebo-csoportban. A vizsgálat a quetiapin XR napi 600-800 mg dózisának hatékonyságát a visszaesések megelőzésében meggyőzően igazolta. A quetiapin XR tolerabilitása rövid és hosszabb távon hasonló volt, mint a már jól ismert, gyors felszívódású formuláé.

A quetiapin XR-el elérhető gyors dózisztitrálás lehetővé teszi, hogy az antipszichotikus válasz a gyors felszívódású (IR) formuláénál korábban jelentkezzon, ami jelentős terápiás előnyt jelenthet a súlyos, agitációval járó, de per os kezelhető akut szkizofrén kórképek terápiájában. A quetiapin XR napi egyszeri adagolásával kényelmes, egyszerű és megbízható gyógyszerbevitel érhető el. Mindez párosulva a hatóanyag jó tolerabilitásával

és kiváló szubjektív elfogadhatóságával az új szer kedvezően befolyásolhatja a terápiás együttműködést, következményképpen csökkentheti a visszaesések rizikóját.

Levezései cím:

Dr. Bartkó György

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház

1204 Budapest, Köves u. 1.

email: gbartko@t-online.hu

IRODALOM

- Arango C, Bobes J: Managing acute exacerbations of schizophrenia: focus on quetiapine. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:619-626
- Arvanitis LA, Miller BG, the Seroquel Trial 13 study group.: Multiple fixed doses of „Seroquel” (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997; 42:233-246
- Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, et al: Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:453-460
- Brecher M, Leong R, Stening G, et al: Quetiapine and long-term weight change: a comprehensive data review of patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:597-603
- Cheer SM, Wagstaff AJ: Quetiapine: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18:173-199
- Dev V, Raniwalla J: Quetiapine: a review of safety in the management of schizophrenia. *Drug Saf* 2000; 23: 295-307
- Emsley RA, Buckley P, Jones AM, et al: Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003; 17:210-215
- Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M: Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(suppl 16):10-13
- Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, et al: Clinical benefit of switching patients with schizophrenia to once-daily quetiapine sustained release. Presented at the Association of European Psychiatrists' 15 th European Congress of Psychiatry, Madrid, Spain, 17-21 March 2007
- Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, et al: Efficacy and tolerability of once-daily extended release Quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:832-842
- Keith SJ, Kane JM: Partial compliance and risk of rehospitalization in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1308
- Larmo I, Nayer A, Windhager E, et al: Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia who switched from haloperidol, olanzapine or risperidone. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20:573-581
- Meats P: Quetiapine (‘Seroquel’): an effective and well-tolerated atypical antipsychotic. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1997; 1:231-239
- Nasrallah HA, Tandon R: Efficacy, safety, and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 13):12-20
- Moller HJ, Johnson S, Mateva T et al: Continued efficacy and tolerability in clinical stable patients switched from quetiapine immediate release to quetiapine sustained release. Presented at the Association of European Psychiatrists 15th European Congress of Psychiatry, Madrid, Spain, 17-21 March 2007
- Montross LP, Zisook S, Kasckow J: Suicide among patients with schizophrenia: a consideration of risk and protective factors. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17:173-182
- Osterberg L, Blaxchke T: Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497
- Peuskens J, Trivedi JK, Malyarov S, et al: Randomised, placebo-controlled, relapse-prevention study with once-daily quetiapine sustained release in patients with schizophrenia. Presented at the Association of European Psychiatrists' 15 th European Congress of Psychiatry, Madrid, Spain, 17-21 March 2007
- Schulz SC, Thomson R, Brecher M: The efficacy of quetiapine vs haloperidol and placebo: a meta-analytic study of efficacy. *Schizophr Res* 2003; 62:1-12
- Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, et al: Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patient with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004; 55:886-891