

GENERIKUS QUETIAPIN* A SZKIZOFRÉNIA ÉS A SZKIZOAFFEKTÍV ZAVAR AKUT EPIZÓDJÁNAK KEZELÉSÉBEN

BARTKÓ GYÖRGY¹, KÁRPÁTI RÓBERT², CSEKEY LÁSZLÓ³, JUHÁSZ ANDREA⁴, KETILEPT® VIZSGÁLÓ MUNKACSOPORT⁵

¹MEDIC-CNS Kft, Budapest

²Fejér Megyei Szent György Kórház, Pszichiátriai Osztály, Székesfehérvár

³Dr. Kenessey Albert Kórház-Rendelőintézet, Pszichiátriai Osztály, Balassagyarmat

⁴Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet, Pszichiátriai Osztály, Eger

⁵Ketilept®-et Vizsgáló Munkacsoport lásd. 302. oldal

ÖSSZEFOGLALÁS

Célkitűzések. A vizsgálat célja volt az EGIS saját fejlesztésű generikus quetiapin készítményével, a Ketilept®-tel történő kezelés hatásosságának, tolerálhatóságának és biztonságosságának kiértékelése a szkizofrénia és a szkizoaffektív zavar akut epizódjában.

Módszerek. Ebben a multicentrikus, nyílt, nem összehasonlító, 12 hetes vizsgálatban a betegek kezelése generikus quetiapinnal (Ketilept®) történt, és a vizsgálatba 110 akut szkizofréniaiban vagy szkizoaffektív zavarban (DSM-IV) szenvedő beteget vontunk be.

A betegek az első napon 50 mg, a másodikon 100 mg, a harmadikon 200 mg, a negyediken 300 mg Ketilept®-et kaptak. A flexibilis adagolás (150-750 mg/nap) az ötödik napon kezdődött. A betegvizitek kiinduláskor, a 7., 14., 28. és 84. napon történtek. A fenti időpontokban történő ellenőrzéseken a következő skálákkal mértük fel a tüneteket illetve állapotváltozásokat: Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS), Globális Klinikai Benyomás a Betegség Súlyossága Alskála (CGI-S) és a Globális Javulás Alskála (CGI-I), Neuroleptikumok Melletti Szubjektív Jólét Skála (SWN), Simpson-Angus Extrapiramidális Tüneteket Becslő Skála (SAS) és a Barnes Akatízia Becslő Skála (BARS). A testsúlyban, testtömeg-indexben (BMI) és a haskörfogatban jelentkező változásokat szintén kiértékeljük.

Eredmények. A 12 hetes Ketilept® kezelés után minden tünetbecslő skála illetve alskála pontszám értékében szignifikáns javulást észleltünk. A CGI-I alapján a 12. héten 44 beteg (44%) állapota sokat vagy nagyon sokat javult. A SAS és BARS pontszám átlagértéke szignifikáns csökkenést mutatott a kezelés 12. hetén a kiindulási-vel összehasonlítva ($p=0.0001$, $p=0.001$). A 12 hetes kezelés során nem volt változás a testsúly, BMI és haskörfogat átlagértékekben. A leggyakoribb mellékhatás a szédülés és a szédülés volt. 6 betegben (5%) összesen 14 nem kívánatos esemény fordult elő, közülük 3 betegben (2,7%) 3 súlyos nemkívánatos eseményt észleltek. Az egyéb nemkívánatos események többnyire enyhék vagy mérsékelték, illetve átmenetiek voltak. 103 (93,6%) beteg fejezte be a vizsgálatot, 2 (1,8%) beteg esetében volt szükség a vizsgálat korai megszakítására súlyos nemkívánatos esemény (nem kielégítő klinikai válasz illetve aluszékonyság) miatt.

Következtetések. A vizsgálat kivitelezésében rejlő korlátok ellenére eredményeink azt sugallják, hogy a Ketilept® – a szkizofrénia és szkizoaffektív zavar akut epizódjában alkalmazva – az originális quetiapin készítménnyel terápia-ekvivalensnek tekinthető mind a hatásosság mind a tolerálhatóság és biztonságosság tekintetében.

KULCSSZAVAK: generikus quetiapin, szkizofrénia, szkizoaffektív zavar

* Az EGIS Nyrt. saját fejlesztésű generikus quetiapin készítménye KETILEPT® néven van forgalomban. A közlemény az EGIS Gyógyszergyár NyRT anyagi és szerkesztői támogatásával készült. A szerkesztés a szerzői jogokat és felelősséget nem érinti.

GENERIC QUETIAPINE IN THE TREATMENT OF ACUTE SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOAFFECTIVE DISORDER

Objectives. The aim of the study was to assess the efficacy, tolerability and safety of the own developed generic quetiapine, Ketilept® (EGIS Pharmaceutical Ltd, Budapest) in patients with an acute episode of schizophrenia and schizoaffective disorder.

Methods. These was a multicenter, non comparative, open label, 12-week trial on oral generic quetiapine conducted in 110 patients with DSM-IV acute schizophrenia or schizoaffective disorder. Patients received Ketilept® 50 mg on day 1, 100 mg on day 2, 200 mg on day 3, 300 mg on day 4. The flexible dosing (150-750 mg/day) started on day 5.

Patients were evaluated at baseline, at day 7, 14, 28 and 84. Baseline and outcome assessment included Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Clinical Global Impression Severity of Illness Subscale (CGI-S) and Global Improvement Subscale (CGI-I), Subjective Well-being on Neuroleptics Scale (SWN), Simpson-Angus Extrapyramidal Rating Scale (SAS), Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) and UKU Side Effects Rating Scale (UKU). Changes in overall body weight, body mass index (BMI) and ab-

dominal circumference were also evaluated.

Results. After 12 weeks on Ketilept® therapy, significant improvements were observed on all major symptoms measures and subscales. 44 (44 %) of patients were rated much or very much improved on CGI-I at week 12. The mean SAS and BARS score significantly reduced during the generic quetiapine treatment period ($p=0,0001$, $p=0,001$). No change was found in the body weight, BMI and abdominal circumference during treatment with Ketilept® for 12 weeks. The most common side effects were sedation, and dizziness. 14 adverse events occurred in 6 subjects (5%), of whom 3 patients (2,7%) encountered 3 serious adverse events.

The adverse events were mainly mild and moderate. 103 patients (93,6%) completed the study, 2 patients (1,8%) were discontinued from the study due to serious adverse events (insufficient clinical response, sedation).

Conclusion. Despite the limitations of the design, our results suggest that the generic quetiapine, Ketilept® in patients with acute schizophrenia and schizoaffective disorder is therapeutic equivalent to the innovator drug in terms of efficacy, tolerability and safety.

KEYWORDS: generic quetiapine, schizophrenia, schizoaffective disorder

A szkizofrénia súlyos, krónikus megbetegedés, mely mind egyéni mind társadalmi szempontból komoly gazdasági terhekkel jár. Több fejlett országban a szkizofrénia kezelésének direkt költsége a teljes egészségügyi kiadások 1,5-3%-át teszi ki. A munkaképesség csökkenése és a jelentős társadalmi transzfer szükségessége miatt a betegség indirekt költségei is jelentősek (1,2). A szkizofrén betegeknek aktív tünetek esetén az antipszichotikumra mindig szüksége van. A fenntartó antipszichotikus kezelés a relapszusok megelőzése céljából szükséges. A visszaesés és a kórházi újrafelvétel jelentősen hozzájárul a szkizofrénia költségterheihez (1). Németországi adatok szerint 2004-ben a gyógyszerköltség a szkizofrénia teljes kezelési költségének 5-15%-a volt (3).

Az új atípusos antipszichotikumok generikumainak kifejlesztése és szélesebb körben történő alkalmazása lehetőséget ad a szkizofrénia gyógyszerköltségeinek csökkentésére és ezáltal a korlátozott egészségügyi források kiterjedtebb és haték-

konyabb felhasználására (4,5). Bár a bioekvivalencia vizsgálatok eredményei alapján igazoltnak tekinthető, hogy az originális illetve a generikus készítmény azonos hatóanyag esetén azonos hatású, a mindennapi klinikai gyakorlatból nyert tapasztalatok ezt nem minden esetben támasztják alá. A generikus készítmények hatásának kezdete, tartama kissé módosulhat a vivőanyagoktól, a hatóanyag tisztaságától függően, ezzel esetleg megváltoztatva a tolerálhatóságot is. Ugyanazon hatóanyagot tartalmazó generikus készítmények között is különbségek lehetnek a klinikai hatásosság és a tolerálhatóság tekintetében (4,5,6).

A szkizofrén betegek átállítása egy originális antipszichotikumról annak generikumára nem minden esetben problémamentes. A generikumra átállítás/beállítás során a fő cél mind szakmai mind farmakoökonómia szempontból a terápiastabilitás biztosítása és így a megfelelő terápiás együttműködés fenntartása. A legnagyobb veszély a compliance csökkenése, ami akut epizódban a tünetek

javulásának elhúzódását, illetve rosszabbodását okozhatja és hosszabb távon a relapszus kialakulásához, következményképpen a kezelési költségek növekedéséhez vezethet. A generikus antipszichotikumokkal kezelt betegek terápiás együttműködését nehezítheti a nem megfelelő betegség-belátás, a „generikum” hatásosságával kapcsolatos kételyek, gyanakvás, az „után-követő” szer iránti negatív beállítódás. Ezért is ajánlott a generikum-szubsztitúciót szkizofrényiában szenvedő betegekben szoros monitorozás és pszichoedukáció mellett végezni (3,7).

Tehát egy originális antipszichotikum és annak generikumának bioegyenértékűsége nem szükségszerűen jelenti azt, hogy terápiás hatásosságuk és tolerálhatóságuk is azonos. Ezért fontos, hogy a generikumok ellenőrzött vizsgálati feltételek melletti jellemzőiről is megfelelő információkkal rendelkezünk.

A második generációs antipszichotikumok csoportjába tartozó quetiapin fumarat jól ismert és széles körben bevált, többszörösen igazoltan hatékony és biztonságos antipszichotikum a szkizofrény kórképek rövid és hosszú távú kezelésében (8). A hazánkban is hosszú évek óta forgalomban levő szer alkalmazásával a klinikai pszichiáterek hasznos tapasztalatokra tettek szert.

Három nagy betegszámú, placebo-kontrollált, 6 hetes vizsgálatot végeztek el akut szkizofrényiában és a quetiapin kezelési csoportban a hatásossági paraméterek (BPRS, CGI) következetesen javuló értékeket mutattak. A fenti randomizált, kontrollált vizsgálatok meta-analízisében a quetiapin a placeboval szemben már az első héten szignifikánsan csökkentette mind pozitív mind a negatív tünetek súlyosságát (9,10,11). A quetiapin akut pszichózisban történő alkalmazásakor – az ajánlott dózis tartományban – az extrapyramidális tünetek incidenciája hasonló volt a placeboéhoz (11,7 vs 7,3%) (9,10,11). Más atípusos antipszichotikumokkal (például riszperidon, olanzapin, ziprasidon) ellentétben quetiapin mellett nem észlelték az extrapyramidális tünetek incidenciájának dóziszfüggőségét (12). A quetiapin kezelés során nem jelentkezett prolaktinszint emelkedés, ami az endokrin mellékhatások kialakulásával lehet kapcsolatban (12). A testsúlygyarapodás a kezelés korai időszakára korlátozódott, 6 hetes alkalmazás során kialakult testsúly növekedés becsült értéke 2,18 kg volt. Hasonlóképpen kedvezőek voltak az eredmények a testtömeg-index változás kiértékelésekor (9,13). A quetiapin kezelés során je-

lentett mellékhatások: aluszékonyság (különösen a kezelés első két hetében fordulhat elő, később többnyire megszűnik), szédülés, szájszárazság, enyhe asthenia, székrekedés, ortosztatisz hipotónia (13,24).

Az EGIS független gyártó eljárást dolgozott ki a generikus quetiapin készítmény, a Ketilept® előállítására. Az EGIS eljárása az originátoréval összehasonlítva kémia szempontból könnyebben kézben tartható, jól definiált, stabil, új intermedierekben át halad. Az előállítás során alkalmazott reagensek kereskedelmi forgalomban kaphatóak és olcsók. Kevesebb a melléktermék képződési lehetőség, így igen kedvező a szennyezési profil. Az oldószer maradék esetében a minőség nagyságrendekkel jobb a hatásági elvárásoknál. Az EGIS-ben kidolgozott szintézis az originátor eljárásának egyedüli alternatívájaként szerepel (14).

A Ketilept® tabletták törzskönyvezése egyszeri adagolású, éhomi bioekvivalencia vizsgálat alapján történt (tesztkészítmény: Ketilept® 25 mg (EGIS), referens készítmény Seroquel® 25 mg (AstraZeneca), az aktuális EU hatósági követelményeknek megfelelően. A vizsgálat eredménye meggyőzően igazolta a Ketilept® bioegyenértékűségét a referens készítménnyel szemben. Mivel a hatóanyag farmakokinetikája lineáris, a különböző hatáserősségek tömegarányos összetételűek és az in-vitro kioldódási profilok is azonosak, a 25 mg-os hatáserősséggel végzett vizsgálat igazolja valamennyi hatáserősségnek az originális Seroquel® tablettával való bioekvivalenciáját (15).

A vizsgálat célja

Vizsgálatunk célja volt, hogy igazolja a Ketilept® kezelés hatásosságát, tolerálhatóságát és biztonságosságát szkizofrényia és szkizoaffektív zavar akut epizódjában, olyan betegek körében, akiknek kezelése közel áll a mindennapi klinikai gyakorlathoz. További cél volt, az így nyert adatok összehasonlítása az originális készítménnyel végzett nemzetközi, multicentrikus klinikai vizsgálatok eredményeivel a két szer terápiás egyenértékűségének kiértékelése céljából.

A vizsgálat elsődleges célkitűzése volt a pszichopatológiai tünetek javulásának kiértékelése, melyet a Pozitív és Negatív Szindróma Skála (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (16) összpontszámának illetve a Pozitív, Negatív és Általános Pszichopatológiai Alskálák pontszámának változása jelez 12 hetes kezelés során.

Ehhez csatlakozva annak meghatározása, hogy a betegek hány százaléka érte el az 50%-os vagy nagyobb mértékű javulást, a PANSS összpontszámában kifejezve a kezelés befejezésekor. További célkitűzés volt a klinikai kép súlyosságának vizsgáló szerinti megítélése a 12 hetes kezelés során a Globális Klinikai Impresszió a Betegség Súlyossága Alskálán (Clinical Global Impression Severity of Illness Subscale- CGI-S (17) és a globális klinikai változás vizsgáló szerinti megítélése a Globális Javulás Alskálán (Global Improvement Subscale-CGI-I) (17) a 12 hetes kezelés során.

A vizsgálat másodlagos célkitűzése volt a szubjektív életminőség változásának felmérése a Neuroleptikumok Melletti Szubjektív Jólét Skála (Subjective Well-being on Neuroleptics Scale, SWN) (18,19) alkalmazásával, továbbá a tolerálhatóság és biztonságosság meghatározása, az extrapyramidális tünetekben észlelt változások értékelése a Simpson-Angus Extrapyramidális Tüneteket Becslő Skála (Simpson-Angus Extrapyramidal Rating Scale, SAS)(20) és a Barnes Akatízia Becslő Skála (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS) (21) alkalmazásával, a mellékhatások incidenciájának és súlyosságának felmérése az UKU mellékhatás-értékelő skálával (UKU Side Effects Rating Scale) (22). Az alábbi paraméterek változásainak kiértékelése is a célok között szerepelt: testsúly, test-tömegindex, haskörfogat, vérnyomás és pulzus.

Kiegészítő cél volt a nemkívánatos illetve súlyos nemkívánatos mellékhatások felmérése, valamint a vizsgálatból visszavont betegek arányának meghatározása és a visszavonás okainak feltárása.

Módszerek

A vizsgálati terv egy IV. fázisú, 12 hetes, multicentrikus, nyílt, nem-komparatív, Ketilept® tabletta alkalmazásával történő klinikai vizsgálatot tartalmazott, melyet az ETT KFEB jóváhagyásával az OGYI engedélyezett.

A vizsgálatba való bevonás és kizárás fő kritériumai

A vizsgálatba olyan 18 és 65 év közötti nőket és férfiakat választottunk be, akiknél a DSM-IV (23) kritériumai alapján szkizofrénia vagy szkizoaf-

fektív zavar akut epizódja* diagnosztizálható volt és a vizsgáló megítélése szerint állapotuk miatt akut antipszichotikus kezelést igényeltek.

További beválasztási kritériumok voltak: PANSS összpontszám ≤ 60 , és az alábbi PANSS tételek közül legalább három pontszáma ≤ 4 : téveszmék, fogalmi gondolkodás zavara, hallucinációk, grandiozitás, gyanakvás/ellenségesség; a beteg előző pszichotikus epizódjának (epizódjainak) kezelése során konvencionális antipszichotikumra nem reagált megfelelően, illetve annak mellékhatását nem tolerálta; a beteg (korlátozott cselekvőképesség esetén törvényes képviselője is) megfelelő tájékoztatást követően a vizsgálatba írásbeli beleegyezését adta.

A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akik előző epizódjuknak kezelése során megfelelő ideig és dózisban quetiapint kaptak, de arra nem reagáltak kielégítően, illetve a szert a kialakult mellékhatások miatt nem tolerálták, továbbá az előzőleg klopapin kezelésben részesült terápia-rezisztens betegeket, ha azok a klopapin mellett tartósan stabil állapotban voltak.

További fő kizárási kritériumok voltak: alkohol és/vagy más pszichoaktív szer abúzus a bevonást megelőző 3 hónapban; súlyos szomatikus, neurológiai vagy szekunder pszichiátriai betegség fennállása; a betegség első epizódja, szuicidium és/vagy heteroagresszív cselekmények nagy rizikója.

Kezelés, adagolás

Ha a betegnél a korábbi antipszichotikum azonnali elhagyásának feltételei fennálltak, akkor a Ketilept®-re átállítás kimosási periódus nélkül történt és az első napon kezdődött a vizsgálati szer adása illetve titrálása. Ha betegnél a váltást keresztitralással volt célszerű elvégezni, akkor az átfedő adagolás legkésőbb a 14. napig (3. vizit) tartott.

A Ketilept® adagolása az alkalmazási előíratnak (24) megfelelően történt: első napon 2x25 mg, második napon 2x50 mg, harmadik napon 2x100 mg, negyedik napon 2x150 mg. Ezt követően a beteg állapotától függően, a kezelőorvos döntötte el, hogy szükség van-e a dózis módosítására? A Ketilept® napi adagját 150-750 mg tartományban állították be.

A beteg a vizsgálat kezdetét megelőző egy hónapban, vagy korábban alkalmazott hangulatstabilizáló, antidepresszívumok, antiparkinson sze-

* A Ketilept® alkalmazási előíratának változása után protokoll módosítás történt, így a vizsgálatba 2008 áprilisától szkizoaffektív kórképekben szenvedő beteget nem vontunk be és a korábban bevont szkizoaffektív betegek a 12. hét után nem folytathatták a Ketilept szedését az opcionális utánkövetés során.

rek, szorongásoldók, altatók szedését folytatta, ha erre állapotától függően szükség volt. A vizsgálat során más antipszichotikumot a beteg nem kaphatott. A kiegészítő kezelést (például szorongásoldók, altatók, antiparkinson szerek stb. szedését) a kezelőorvos szabadon választotta meg a szakmai irányelveknek és a gyógyszer alkalmazási előiratban foglaltak figyelembe vételével.

A beteg a vizsgálat során minden olyan gyógyszerét folyamatosan tovább szedte, amire szomatikus betegsége(i) miatt szüksége volt.

A vizsgálat kiértékelésének fő kritériumai

Elsődleges hatékonysági kritérium volt a PANSS összpontszám és alskálák (pozitív, negatív és általános pszichopatológiai tünetek) pontszámai a kiindulás és a 84. nap között bekövetkezett változásának kiértékelése. Ehhez kapcsolódóan azon betegek arányának meghatározása, akiknél a PANSS összpontszámában a kezelés 84. napján a kiindulási értékhez képest legalább 20%-os csökkenést észleltek.

További hatékonysági kritériumok voltak: a CGI-S kiindulás és a kezelés 84. napja között bekövetkezett pontszámváltozásának kiértékelése; a CGI-I alapján a klinikai javulás értékelése a kezelés 28. és 84. napján a kiinduláshoz képest.

A másodlagos hatékonysági kritérium volt az SWN kiindulás a kezelés 84. napja között bekövetkezett pontszámváltozásának kiértékelése.

A biztonságossági kritériumok közé tartozott a SAS és BARS skálák kiindulástól a kezelés 84. napjáig bekövetkezett változásának kiértékelése; a mellékhatások felmérése az UKU (UKU Side Effects Rating Scale) alkalmazásával a tervezett viziteken és a vizsgáló megítélése szerint a kezeléssel összefüggésben levő tünetek incidenciájának és súlyosságának kiértékelése; a testsúly, testtömeg-index, haskörfogat, vérnyomás és pulzus változás kiértékelése a kiindulástól a kezelés 84. napjáig.

Statisztikai módszerek

A statisztikus a szükséges bevonandó esetszámot 10%-os kiesési aránnyal számolva 190 betegre tervezte.

A biztonságossági elemzést az összes bevont betegben (110) – akik a vizsgálati szer legalább egy dózist megkapták – elvégeztük. Az elemzés többi része csak a bevonási feltételeket mindenben teljesítő 107 betegre vonatkozik. A kezelés korai megszakítása illetve hiányos adatok miatt a

fenti betegszámok módosulhattak, ezért ezeket minden kiértékeléskor külön is megadtuk.

A PANSS skálán mért legalább 50%-os tüneti javulást elért betegek arányának meghatározása 15%-os relatív pontossággal a vonatkozó gyakorisági táblázat előállításával történt a 12 hetes kezelés után.

A PANSS, CGI-S, CGI-I, SAS, BARS pontszámváltozások statisztikai szignifikanciáját egy mintás t próbával vizsgáltuk. A változást statisztikailag szignifikánsnak tekintettük a fenti skálák esetén, ha a származtatott p érték nem haladta meg a 0,05-t. Az SWN skála pontszámváltozásának statisztikai szignifikanciáját szintén a fent említett próbával vizsgáltuk, ebben az esetben a származtatott p érték nem haladta meg a 0,1-et.

A fizikális vizsgálatok (testsúly, test-tömegindex, haskörfogat, vérnyomás, szívfrekvencia) paraméterei ugyancsak egy mintás t-próbával kerültek összehasonlításra (szignifikanciaszint: 0,05).

Eredmények

A betegek jellemzői

A vizsgálatba 110 beteget vontunk be, de a beválasztási, kizárási kritériumok teljesülésének és a kísérő gyógyszerelésnek a felülvizsgálata során csak 107 (62 férfi és 45 nő) beteg felelt meg a protokoll szerinti feltételeknek. A betegek bevonása 13 hazai centrumban történt. A betegek átlagéletkora 44,7 év (szórás:10,45) volt. A DSM- IV alapján a betegek közül 86-nál (80,3%) szkizofrénia, 21-nél (19,6%) szkizoaffektív zavar diagnózisát állították fel. A betegeknek szkizofrénia illetve a szkizoaffektív zavar diagnózisának felállítása óta a vizsgálat megkezdéséig átlagosan 10,8 év telt el. A korábbi epizódtól a vizsgálat megkezdéséig eltelt idő átlagosan 1,3 év (tartomány 1-12 év) volt. A korábbi kórházi felvételek száma átlagosan 6,7 (szórás: 8,5- tartomány 0-55) volt.

A betegek közül 55 (51,4%) volt dohányzó és 19 (17,6%) számolt be „konvencionális mértékű” alkoholfogyasztásról.

A fizikális vizsgálat során tapasztalt gyakoribb eltérések (betegek száma): elhízás (5), krónikus bronchitisre utaló jelek (2), májmegnagyobbodás (2), parkinsonos tünetek (6). Leggyakoribb szomatikus kórképek/tünetek, melyek a beteg bevonásakor többnyire gyógyszeres kezelés mellett stabil állapotban voltak (betegek száma): hipertónia (8), tachycardia (4), krónikus bronchitis (2), diabetes mellitus (2), gastrointesztinális betegség

(3). A betegek a jelen akut epizód kialakulása előtti egy évben az alábbi antipszichotikumokat kapták (betegek száma): hagyományos per os antipszichotikum (20), hagyományos depot (8), riszperidon (35), olanzapin (18), klozapin (5), aripiprazol (10), egyéb atípusos antipszichotikum (14). A fentiekben leírt antipszichotikus kezelést a betegek közül 36 (33,6%) a jelen epizód kialakulását megelőző 6 hónapon belül elhagyta (non-compliance).

A Ketilept® kezelés megkezdése előtti kísérő gyógyszerelést az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat. Kísérő gyógyszerelés a kiinduláskor valamint a kezelés 28. és 84. napján (betegek száma, %)

Gyógyszercsoport	kezelés előtt n=107	a kezelés 28. napján n=104	a kezelés 84. napján n= 101
Hangulatstabilizálók	4 (3,7%)	4 (3,8%)	3 (2,9%)
Antidepresszívumok	14 (13%)	14 (13%)	13 (12%)
Altatók	8 (7,4%)	7 (6,7%)	7 (6,9%)
Szorongsoldók	55 (51,4%)	53 (49,5%)	51 (50%)
Antiparkinson szerek	7 (6,5%)	7 (6,5%)	4 (3,9%)

A klinikai kép súlyosságát a vizsgálat megkezdésekor a 2. ábra mutatja be.

A kezelés megkezdése előtti átlagos testsúly, test-tömegindex és háskőfogat értékek a 2. táblázatban találhatóak.

2. táblázat. Testsúly, testtömeg-index és háskőfogat értékek a kezelés előtt és a kezelés 14., 28. és 84. napján

	kezelés előtt n=106	kezelés 14. napján n=104	kezelés 28. napján n=102	kezelés 84. napján n=102
Átlag (szórás)				
Testsúly (kg)	75,4 (15)	76 (14,5)	75,9 (14)	75,4 (13,4)
Testtömeg-index (kg/m ²)	26,3 (4,7)	26,5 (4,7)	26,5 (4,6)	26,4 (4,8)
Háskőfogat (cm)	90 (14,9)	90,5 (14,8)	90 (14,4)	89,9 (14)

A betegek diszpozíciója

A vizsgálatba bevont 110 beteg közül a protokoll szerinti feltételeknek csak 107 beteg felelt meg. Két esetben a kizárási kritériumok nem teljesültek, egy beteg a protokollban nem engedélyezett gyógyszert kapott. 2 beteg visszavonta beleegyezését a vizsgálat során. 2 beteg súlyos nemkívána-

tos esemény miatt a tervezett befejezés előtt megszakította vizsgálatot. Tehát a 12 hetes vizsgálatot 103 beteg fejezte be, azaz 7 beteg morzsolódott le. Közülük 73 beteg folytatta a Ketilept® szedését és jelezte a részvételét egy opcionális utánkövető viziten.

A biztonságosság értékelését az összes bevont személynél (110) elvégeztük, a többi elemzés 107 beteg adatainak felhasználásával történt.

Elsődleges kritériumok

A kiindulástól a Ketilept® kezelés 84. napjáig bekövetkezett PANSS összpontszám változásokat az 1. ábra mutatja. A kiindulási értéktől a vizsgálat 84. napjáig bekövetkezett pontszámváltozás statisztikailag szignifikáns ($p=0,0001$) volt. A PANSS Pozitív, Negatív és Általános Pszichopatológiai Alskálák pontszám csökkenései a kiindulástól a vizsgálat 84. napjáig hasonlóképpen szignifikánsak ($p<0,0001$).

A betegek 26,7%-a legalább 50%-os csökkenést ért el a PANSS összpontszámában a kiindulás és a Ketilept® kezelés 84. napja között.

A CGI-S alskálán a klinikai kép súlyosságának a vizsgáló szerinti megítélését a kezelés előtt és a Ketilept® kezelés 28. illetve 84. napján a 2. ábra mutatja. A kiinduláskor a résztvevők 37%-a enyhén, 48%-a kifejezetten betegnek minősült. A kezelés 84. napján a vizsgálók megítélése szerint a betegek 32%-a normál állapotú illetve 38%-a határeset volt. A CGI-S alskála átlagos 4,4 értéke (szórás: 1.2) 2,8 (szórás:1,1)-ra csökkent a kiindulástól a kezelés 84. napjáig ($p=0,0013$).

A klinikai kép változását a vizsgáló megítélése szerint a kiindulástól a kezelés 28. és 84. napjáig a CGI-I alskálán a 3. ábra mutatja. A kezelés 28. napján a betegek 28%-a, 84. napján 44%-a nagyon sokat illetve sokat javult. A CGI-I-n értékelt változás a 84. napon szignifikáns volt ($p=0,001$).

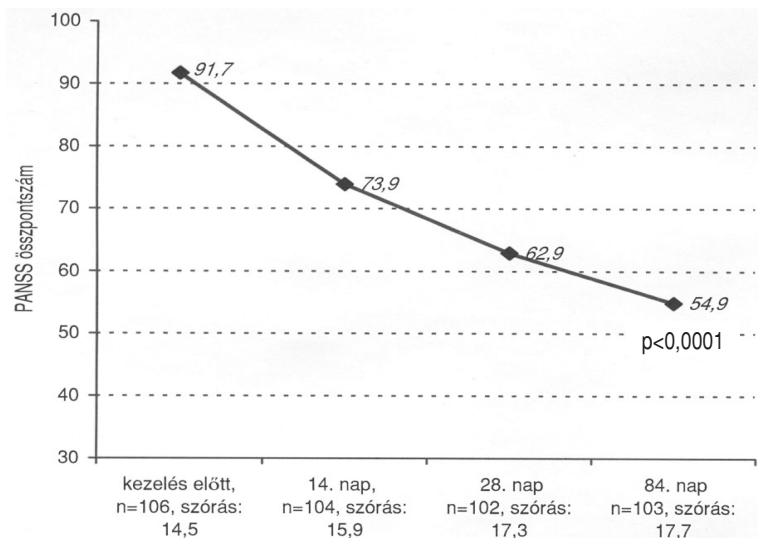
Másodlagos kritériumok

Az SWN pontszámváltozásait a kiindulástól a kezelés 84. napjáig a 4. ábra mutatja be. A kiindulási és a 84. napi pontszámértékeket összehasonlítva a változás statisztikailag szignifikáns ($p=0,001$) volt.

A SAS összpontszám változásait a kiindulástól a kezelés 84. napjáig a 5. ábra mutatja. A kiindulási és a 84. napi értékeket összehasonlítva a változás szignifikáns volt ($p=0,0001$).

A BARS pontszám változásait a kiindulástól a kezelés 84. napjáig a 6. ábra adja meg. A kezelés

1. ábra. A PANSS összpontszám változásai a kiindulástól a Ketilept kezelés 84. napjáig



előtti és a 84. napi értékeket összehasonlítva a változás statisztikailag szignifikáns (p < 0,0001) volt.

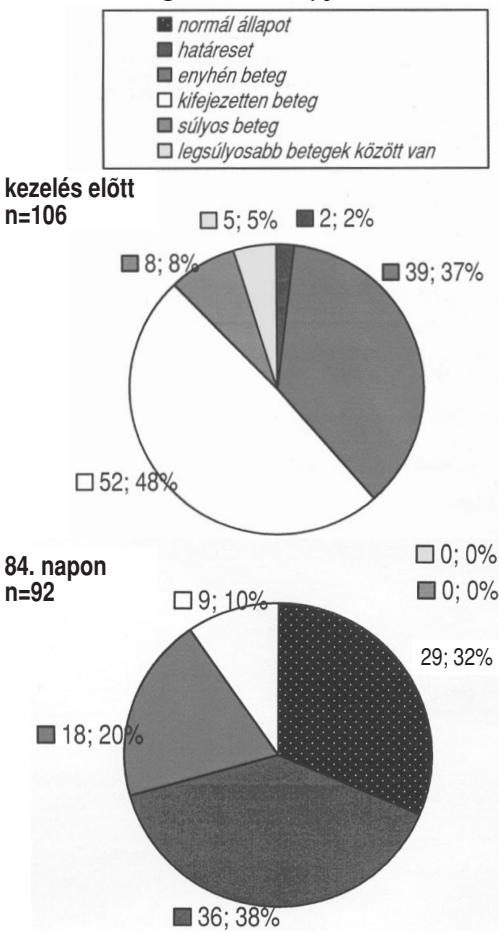
A betegek testsúlya, testtömeg indexe, haskörfogata a kiindulási értékhez képest nem változott szignifikánsan a kezelés 84. napjáig (p = 0,3) (2. táblázat).

A szisztolés és diasztolés vérnyomás és pulzus értékek az első vizitex képest nem változtak szignifikánsan a kezelés 84. napjáig (p = 0,3; p = 0,7; p = 0,6).

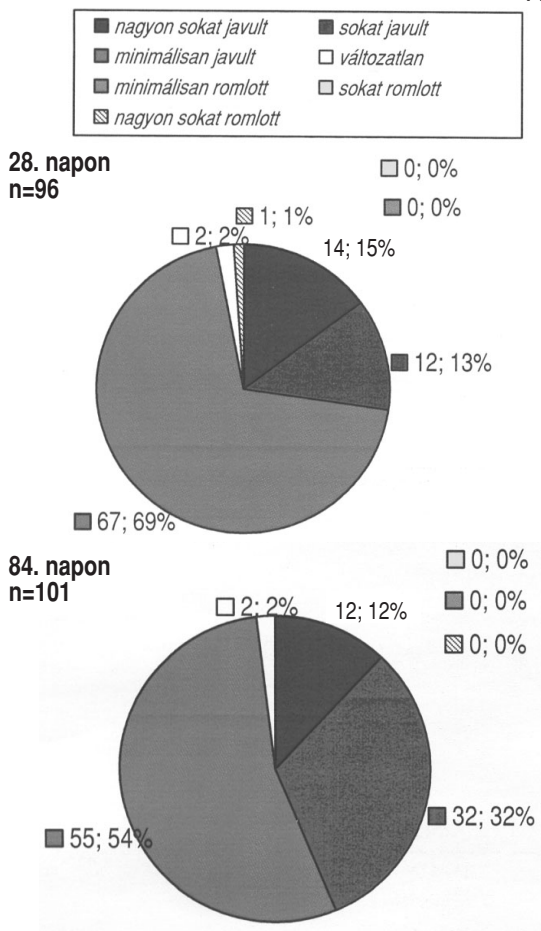
Biztonságosság és tolerálhatóság

A 110 beteg közül 6 beteg esetében 14 nemkívánatos esemény történt.

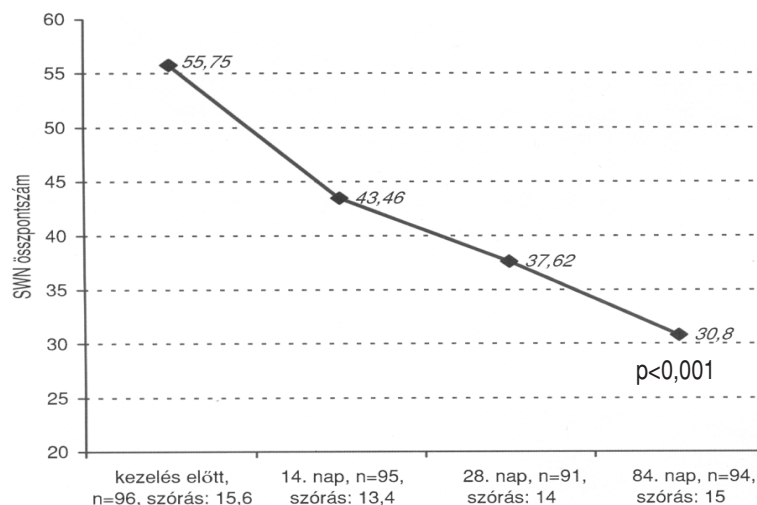
2. ábra. A klinikai kép súlyossága kiinduláskor és a kezelés 84. napján a vizsgáló megítélése alapján CGI-S alskálán



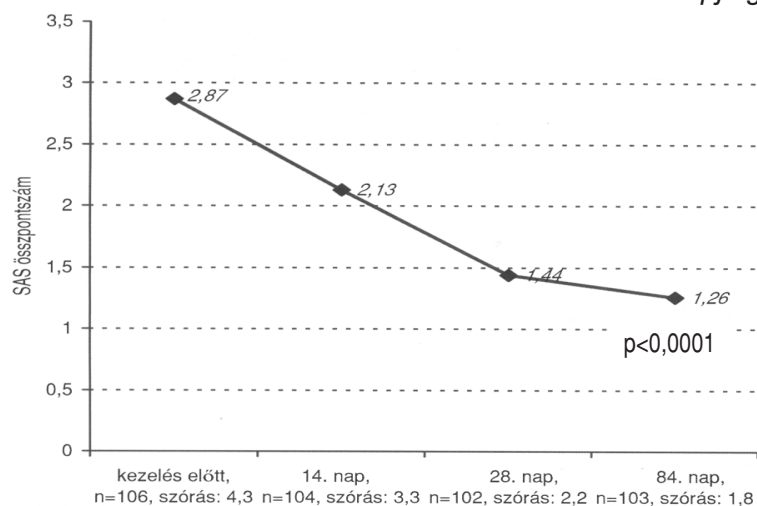
3. ábra. A klinikai kép változása a kezelés 28. és 84. napján a vizsgáló megítélése szerint a CGI-I alskála alapján



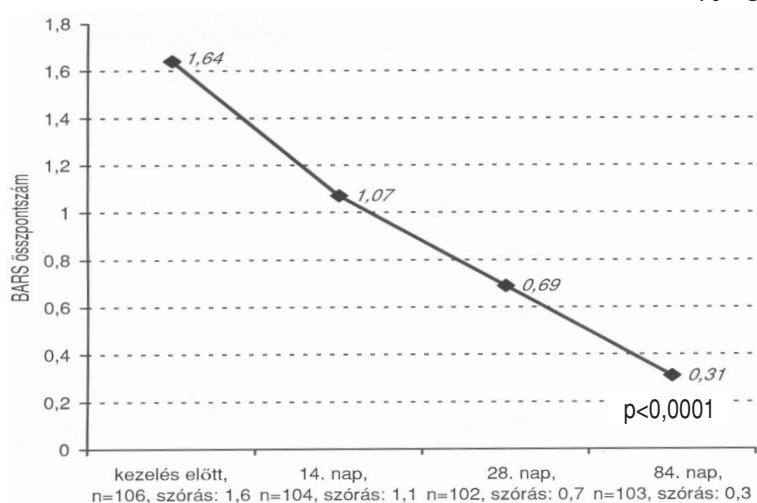
4. ábra. A szubjektív jóllétet becslő SWN skála pontszámváltozása a kiindulástól a kezelés 84. napjáig



5. ábra. A Simpson-Angus Extrapyramidális Tüneteket Becslő Skála (SAS) pontszámváltozásai a kiindulástól a kezelés 84. napjáig



6. ábra. A Barnes Akatízia Becslő Skála (BARS) pontszámváltozásai a kiindulástól a kezelés 84. napjáig



Három súlyos nemkívánatos esemény került jelentésre. Két esetben került sor a kezelés korai megszakítására.

Az UKU mellékhatás értékelő skála alapján 72 esetben észleltek olyan tüneteket, melyek a vizsgáló szerint összefüggésben álltak a kezeléssel. Az esetek mindegyikében egy-egy betegnél több tünet jelentkezett. A leggyakoribb tünetek a Ketilept® szedatív hatásával voltak összefüggésben: álmoság/aluszékonyság (18 eset), fáradékonyság (18 eset), meghosszabbodott alvás (14 eset), melyek együtt fordultak elő. Szédülést négy esetben észleltek. A tünetek egy beteg esetének kivételével enyhék és 3 beteg esetétől eltekintve átmenetiek voltak, a kezelés 28. vagy 84. napjáig megszűntek.

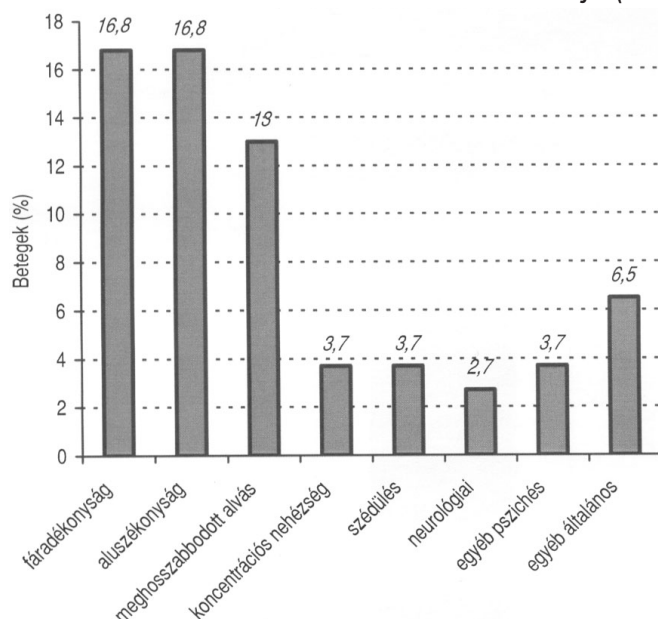
Az UKU skálával felmért, a vizsgáló megítélése szerint a vizsgálati készítménnyel összefüggő mellékhatások incidenciáját a 7. ábrán adtuk meg.

Súlyos nemkívánatos események

A 3 súlyos nemkívánatos esemény közül egyben valószínűsítették a vizsgálati készítménnyel való összefüggést. Ebben az esetben 600 mg /nap Ketilept® dózis mellett relapszus tünetei jelentkeztek, a 8. héten a vizsgáló megítélése szerint nem elégséges hatás miatt a beteg a vizsgálatból kivonásra került.

Egy másik beteg esetében a vizsgálat 2. napján 100 mg /nap Ketilept® dózis mellett súlyos aluszékonyság jelentkezett. A betegnél közvetlenül a vizsgálatot megelőző néhány napban kezdték el hangulatstabilizáló szer, anxiolitikum és altató együttadását. A beteget a vizsgálatból kizárták, a fent említett szerek elhagyása után a mellékhatások megszűntek, a beteg állapota rendeződött. Egy szkizoaffektív pszichó-

7. ábra. A vizsgáló megítélése szerint a Ketilept® kezeléssel összefüggésben levő mellékhatások (UKU alapján) incidenciája (n=108)



ziban szenvedő beteget a 12 hetes vizsgálat befejezésekor a vizsgáló javult állapotúnak minősített, a beteg a Ketilept® kezelést folytatásába beleegyezett, az opcionális utánkövetés során otthonában violens szuicidiumot követett el, ami halálhoz vezetett. A vizsgáló véleménye szerint nem volt összefüggés a szuicidium és a gyógyszeres kezelés között.

Megbeszélés

Több vizsgálat eredménye és számos klinikai tapasztalat alapján egy originális antipszichotikum és annak generikumának bioegyenértékűsége nem szükségszerűen jelenti azt, hogy a terápiás hatássosságuk és a tolerálhatóságuk is azonos. Az EGIS saját fejlesztésű generikus quetiapin készítménye a Ketilept®, melynek az originális Seroquel® tablettával való bioekvivalenciája meggyőzően bizonyított.

A vizsgálatunk célja volt a Ketilept® hatásosságának, tolerálhatóságának és biztonságosságának igazolása szkizofréniában és szkizoaffektív kórképekben szenvedő betegek akut epizódjában, továbbá az így nyert adatok összehasonlítása az originális készítménnyel végzett nemzetközi, multicentrikus vizsgálatok eredményeivel. Hazai multicentrikus vizsgálatunkat a mindennapi klinikai gyakorlathoz közelebb álló betegek körében

végeztük és a kezelés illetve az adagolás az alkalmazási előíratnak megfelelően történt.

A Ketilept® kezelés 12. hetében a pszichopatológiai tünetek súlyosságában szignifikáns csökkenést találtunk és ez a javulás a pozitív, negatív és az általános pszichopatológiai tünetekben is megnyilvánult. A vizsgáló megítélése szerint a kezelés 12. hetében a kiindulási állapothoz képest a betegek 44%-a sokat vagy nagyon sokat javult.

Az állapotjavulás kedvező változással járt a szubjektív életminőség területén is. A Ketilept® kezelés csökkentette az extrapyramidális tünetek incidenciáját és súlyosságát az alapértékhez viszonyítva és az akatízia tüneteiben is javulás jelentkezett.

A betegek testsúlya, testtömeg indexe és haskörfogata a kiindulási értékhez képest nem változott szignifikánsan a kezelés 12. hetéig. A leggyakoribb mellékhatás a fáradékonyság, aluszékonyság volt, melyek a betegek 16,8%-ában fordultak elő. Szédülést a betegek 3,7%-a jelzett. A mellékhatások egy beteg kivételével enyhék és 3 beteg esetétől eltekintve átmenetiek voltak, a kezelés 4. vagy 12. hetéig megszűntek. A vizsgálat során nem jelentkezett olyan mellékhatás, mely karakterében és súlyosságában eltért volna az originális készítménnyel végzett nemzetközi vizsgálatokban közöltektől illetve a Ketilept® alkalmazási előíratában szereplőktől. A 110 bevont beteg közül a vizsgálatot 103 fejezte be. Három súlyos nemkívánatos esemény került jelentésre. Ebből egy esetben a szkizofrényia tüneteinek rosszabbodását észlelték, ami terápia korai megszakításához vezetett. A másik két esetben nem volt összefüggés a szer és a súlyos nemkívánatos esemény között.

Tehát a Ketilept® hatásosságára, tolerálhatóságára és biztonságosságára vonatkozó eredményeink összeecsengenek az originális készítménnyel végzett nemzetközi, multicentrikus vizsgálatok adataival. Vizsgálatunk korlátai ellenére is bizonyítékokkal támasztja alá a Ketilept® terápiás egyenértékűségét az originális quetiapin készítménnyel.

Célszerű lenne további vizsgálatokat is lefolytatni – például az originális szerről történő átállítást a generikus készítményre és hosszabb távon a fenntartó kezelésben – a terápiás egyenértékűség további bizonyítása érdekében.

Ajánlatos lenne hasonló vizsgálatok elvégzése más generikus antipszichotikumokkal is.

Levelezési cím:

Bartkó György dr.

1026 Budapest, Pasaréti út 122/B. II/1.

Email: h9318bar@mail.iif.hu

A statisztikai elemzést a MedrepeD Kft partnereként a Planiméter Kft végezte.

A vizsgálatot az EGIS Gyógyszergyár Nyrt. szponzorálta.

Köszönetnyilvánítás

A vizsgálat megszervezésében, adatainak feldolgozásában és összeállításában nyújtott tevékenységükért ezúton mondunk köszönetet dr. Kalóczkai Andreának és dr. Lengyel Margitnak (MedrepeD Kft).

A Ketilept®-et Vizsgáló Munkacsoport:

Dr. Tüzkő Judit, dr. Ramez Abu Shaba, dr. Király Vitalij (Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Egyetemi Oktatókórház); dr. Csiszér Nóra, dr. Borbély László, dr. Farkas Ágnes, dr. Szilágyi Simon, dr. Déry Judit (Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet, Pszichiátriai Osztály, Budapest); dr. Nagy

Katalin, dr. Juhász Andrea, dr. Balogh Ákos (Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet, Pszichiátriai Osztály Eger); dr. Ozsváth Anna, dr. Sipos Zsófia, dr. Vaitsuk Liliana (Zala Megyei Kórház, Pszichiátriai Osztály, Zalaegerszeg); dr. Szilágyi András, dr. Barta Ildikó, dr. Almási Krisztina (Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórháza, Pszichiátriai Osztály, Budapest); dr. Kassai-Farkas Ákos, dr. Novák András (Fővárosi Önkormányzat Nyíró Gyula Kórháza, I. Pszichiátriai Osztály, Budapest); dr. Móri Éva, dr. Csucsai Borbála, dr. Almásy Csaba, dr. Pincze Zsuzsanna (Fővárosi Önkormányzat Nyíró Gyula Kórháza, II. Pszichiátriai Osztály, Budapest); dr. Kelemen Oguz, dr. László Tamás (Bács Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Pszichiátriai Osztály, Kecskemét); dr. Mór E. Csaba, dr. Hódi Szilvia, dr. Hanyu Titanilla, dr. Nagy Andrea (Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Pszichiátriai Szakkórház, Nagykálló); dr. Horváth József, dr. Repka Piroska, dr. Szilágyi Róbert (Dr. Kenessey Albert Kórház-Rendelőintézet, Pszichiátriai Kórház, Balassagyarmat); dr. Vincze Gábor, dr. Szlávik Győző, dr. Ábrahám Magdolna (Békés Megyei Képviselő Testület Pándy Kálmán Kórház, Pszichiátriai Osztály, Gyula); prof. Degrell István, dr. Gál Erzsébet, dr. Fehér Márk (Kenézy Kórház-Rendelőintézet Egészségügyi Szolgáltató Kft, Pszichiátriai Osztály, Debrecen); dr. Sümegi András, dr. Kliment Edit, dr. Szabó Mihály, dr. Varga Éva (Markusovszky Lajos Általános Rehabilitációs és Gyógyfürdő Kórház, Oktató Kórház, Pszichiátriai Osztály, Szombathely).

IRODALOM

- Knapp M, Mangalore R, Simon J: The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004, 30: 279-293
- Davies LM, Drumon MF: Economics and schizophrenia: The real cost. *Br J Psychiatry*, 1994, 165 (suppl 25): 18-21
- Fritze J, Füsgen I, Möller HJ: Generikasubstitution in der Schizophrenietherapie und bei Alterspatienten mit psychotischen Symptomen. *Psychopharmakotherapie extra* 2008, 32: 2-6
- Nuss P, Taylor D, De Hert M, Hummer M: The generic alternative in schizophrenia: opportunity or threat? *CNS Drugs* 2004, 18(12): 769-765
- Kumet R, Gelenberg AJ: The effectiveness of generic agents in psychopharmacologic treatment. *Essent Psychopharmacol* 2005, 6(2): 104-11.
- Borgheni G: The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther* 2003, 25(6): 1578-92
- Blume H, Brauer K, Dingerman T et al: für die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft Leitlinie Gute Substitutionspraxis, 2002
- Meats P: Quetiapine: an effective and well tolerated atypical antipsychotic. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1997, 1: 231-239
- Arvanitis LA, Miller BG, the Seroquel Trial 13 study group.: Multiple fixed doses of Seroquel (quetiapine) in patient with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997, 42: 233-246
- Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA et al: Quetiapine in patient with schizophrenia: high- and low-dose double blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54: 549-557
- Small JG, Kolar MC, Kellams JJ: Quetiapine in schizophrenia: onset of action within the first week of treatment. *Curr Med Res Opin* 2004, 20: 1017-1023
- Zhong X, Sweitzer D, Hamer RM et al: Comparison of quetiapine and risperidone in treatment of schizophrenia, randomized, double-blind, flexible dose, 8 week study. *J Clin Psychiatry* 2006, 67: 1093-1103
- Arango C, Bobes J: Managing acute exacerbations of schizophrenia focus on quetiapine. *Curr Med Res Opin* 2004: 20: 619-626
- Li JJ, Johnson DS, Slickovic, Roth BD: The Budapest synthesis of quetiapine fumarate. In: *Contemporary Drug Synthesis, 8.4 Synthesis of quetiapine fumarate*, Wiley-IEEE, 2004
- EGIS Pharmaceuticals Ltd: *Clinical Overview /Module 2.5. Quetiapine*

- fumarate (Ketilept®) 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg and 300 mg Tablets
16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987; 13: 261-276
17. Guy W (ed): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville NIMH: 1976: 218-22
18. Naber D, Moritz S, Lambert M: Improvement of schizophrenic patients subjective wellbeing under atypical antipsychotic drugs. Schizophr Res 2001; 30:79-88
19. Simon Mária és mtsai: Az életminőség mérésének problémái krónikus szkizofrényiában. Psychiat Hung 2003; 18 (1):17-26
20. Simpson GM, Angus JWS : A rating scale for extrapyramidal side effects Acta Psychiat Scand Suppl 1970(4/5 suppl 212):11-19
21. Barnes TRE: A rating scale for drug-induced akathisia. Br J Psychiatry 1989; 154:672-676
22. Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations (UKU): The UKU Side Effects Rating Scale for the registration of unwanted effects of psychotropics. Acta Psychiatr Scand 1987;76(334 Suppl): 81-94
23. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition. Washington DC, APA:2004:32
24. KETILEPT – Gyógyszer alkalmazási előirat. www.informed.hu (2008. 11.24)

Felhívás

Tisztelt Olvasóink!

Kérjük, hogy postai címváltozásait folyamatosan tudassák szerkesztőségünkkel. Kérjük továbbá, hogy pszichiáter vagy pszichiáter rezidens illetve neurológus kollégák – akik érdeklődnek a neuropszichofarmakológia iránt és rendszeresen szeretnék olvasni a Neuropsychopharmacologia Hungarica folyóiratunkat – címét küldjék vagy küldessék el Szerkesztőségünkbe, hogy küldési címlistánk állandóan aktuális legyen.

Segítségüket tisztelettel köszönjük.

Szerkesztőségünk címe:

1052 Budapest, Vitkovics u. 3-5.
1364 Budapest, Pf. 357 e-mail: mppt@mppt.hu