

A szkizofrénia fenntartó gyógyszeres kezelése – a szakirodalmi adatok rövid áttekintése

BALLA PETRA ÉS FRECSKA EDE

Pszichiátriai Tanszék, Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

Jelen tanulmány az antipszichotikumok szerepét tekinti át a szkizofrénia hosszú távú kezelésében. Bemutatásra kerülnek a lefolyás különböző formái, a fenntartó kezelés és relapszus-kockázat összefüggése, a depóadagolás és adherencia hatása a prognózisra, valamint a kimenetelt befolyásoló egyéb tényezők. Megfogalmazódik az igény, hogy szükség volna olyan meta-analízisre, amely a különböző vizsgálatok élettartam-táblázatait összegezné és megrajzolná a kompozit túlélési görbéket. Ily módon a visszaesés kockázatának időbeli lefolyása részleteiben lenne elemezhető és egyértelműen adódnának a 'number needed to treat' (kezelési minimum) adatok.

(Neuropsychopharmacol Hung 2012; 14(3): 197-200; doi: 10.5706/nph201209005)

Kulcsszavak: első generációs antipszichotikumok, fenntartó kezelés, második generációs antipszichotikumok, szkizofrénia

A szkizofrénia többnyire krónikus lefolyású, heterogén tünetegyüttes. Kezelésében az első (EGA) és második (MGA) generációs antipszichotikumok alkalmazása alapvető fontosságú. Ezt számos vizsgálat alátámasztotta az elmúlt évtizedekben (Leucht és mtsai, 2012). A legtöbb vizsgálat áttekintése alapján nincs meggyőző hatékonyságbeli különbség a két gyógyszercsoport között, az eredmények jelentős mértékben a vizsgálati kritériumok függvényei (Meyer, 2010).

A szkizofrénia kezelésében megkülönböztetjük az akut fázis kezelését, illetve a fenntartó antipszichotikus terápiát (relapszusprevenció). Az akut fázis terápiájával kapcsolatban az ajánlások hasonlóak, mivel azonos evidenciákra épülnek (kettős-vak, randomizált kontrollált vizsgálatok vagy meta-analízisek). A fenntartó terápiával kapcsolatos ajánlások ellentmondásosak, mivel kevesebb az evidencia, amely alapján összeállítják azokat (Altamura és mtsai, 2001). Az elmúlt közel 40 év során a kimenetel kritériumait eleinte dichotomizáló tendenciára (krónikus, progrediáló betegség vagy teljes remisszió), majd inkább egy spektrum koncepcióra alapozott kontinuumra helyezték (Strauss és Carpenter, 1972; Vaillant, 1963, 1964, 1978) fokozottabb hangsúllyal a kimenetel heterogenitására és komplexitására (Carpenter és Strauss, 1991; Harding, 1992; Strauss, 1969; Strauss és Carpenter 1977).

EGY EPIZÓDOS ESETEK

A fentiekkel együtt számos alkalommal leírták az ún. egy-epizódos betegek csoportját, akik teljes remisszióval épülnek fel és második epizódon nem esnek át. Ennek becsült aránya 12-22% között változik a követés időtartamától függően (Rosen és Garety, 2005). Carpenter és Strauss (1991) kimutatta, hogy azok a betegek, akik a második évben jól voltak, nagy valószínűséggel a tizenegyedik évben is jól lesznek. Vitatják a kizárólagos progresszív kimenetelt, előfordulhat késői javulás is, de a legtöbb beteg a betegség korai szakaszában elér egy plató fázist (Rosen és Garety, 2005). Jablensky és mtsai-nak (1992) rövid, két éves utánkövetéses vizsgálatában 50,3% volt egy epizódos; Shepherd-éknél (1989) öt év alatt 22% ; Mason-éknél (1995, 1996, 1997) 13 év alatt 18%; Wiersma-éknél (1998) 15 év alatt 12,2% volt az egy-epizódos hányad. Értelemszerűen az egy epizódosok aránya csökken az utánkövetési idő növekedésével.

RELAPSZUS KOCKÁZAT ÉS FENNTARTÓ KEZELÉS

A vizsgálatok alapján megállapítható, hogy akik visszaesnek, azok öt éven belül visszaesnek (az össz minta kb. 70%-a) és a relapszus kockázata kilenc év után közel nullára csökken (Rosen és Garety, 2005). Leucht és mtsai-nak (2012) megállapítása szerint is a betegek

80%-a visszaesik öt éven belül, 20%-nak sosem lesz következő schubja. Az idézett vizsgálat meta-regressziós analízise azt mutatta, hogy az antipszichotikumok hatékonysága csökkenhet idővel; mi hasonló következtetésre utaló adatokat találtunk bipoláris fenntartó kezelés esetében (Frecska és mtsai, 2012). Takeuchi és mtsai (2012) szisztematikus guideline-áttekintés után a diszkontinuációt és az intermittáló terápiát alapvetően ellenzik, de összességében a relapszusprevencióval kapcsolatban a fenti szerzők is leírják, hogy kevesebb bizonyíték áll rendelkezésre, mint akut fázis kezelésében. A 14 vizsgált szakmai útmutatóból tizenegy fokozatos dózisredukciót javasol az akut fázis adagjaihoz képest, antipszichotikus osztálytól függetlenül.

DEPÓ KEZELÉSEK ÉS ADHERENCIA

Fenntartó terápiával kapcsolatban az adherencia kérdésköre és ezzel együtt a depó készítmények igényelnek még említést. Ezzel kapcsolatban két tanulmányra (Leucht és mtsai, 2003, 2011) tudunk hivatkozni. Leuchték 2011-es vizsgálatában a depó készítményekkel kezelt csoportban szignifikánsan kevesebb (21.6%) relapszus volt, mint az orális csoportban (33.3%). Az MGA-kat placebóval és/vagy EGA-val összehasonlító randomizált, kontrollált korábbi vizsgálatukban az MGA-k csoportjában mérsékelten, de szignifikánsan alacsonyabb relapszusrátát és kezelési eredménytelenséget találtak (Leucht és mtsai, 2003). Egyelőre nem tisztázott, hogy ez részben a jobb terápiás adherenciával magyarázható-e. Bár az antipszichotikus fenntartó kezelés csökkenti a relapszusrátát, a betegek egy jelentős csoportja visszaesik a gyógyszeresedés mellett, vagy non-adherenssé válik. A mellékhatások hozzájárulhatnak az adherencia romláshoz. Összességében az MGA-kat szedő betegek 43%-a, a placebót szedőknek pedig 72%-a hagyta abba a vizsgálatokat relapszus, terápiás hatástalanság, mellékhatások vagy felülvizsgálatról való elmaradás következtében. Az MGA-k össztolerálhatósága a placebóval egyező mértékű. A kevesebb mellékhatás jobb adherenciához és következményesen alacsonyabb relapszus rátához vezet. Az eddig elvégzett direkt összehasonlító vizsgálatok nem mutattak ki konzisztens hatékonyságbeli különbséget az egyes MGA-k között, de az MGA-k egy csoportként kezelve szignifikánsan hatékonyabban védtek ki a relapszust. Ugyanakkor mindkét csoportban magas volt a sikertelenségek száma (Leucht és mtsai, 2011). Geddes és mtsai (2000) mutattak rá arra, hogy a meta-regresszió tekintetében az MGA-k hatékonyságbeli előnye eltűnik, ha 12 mg haloperidol-ekvivalenst használnak összehasonlításként.

KIMENETELT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

Korai (Stephens 1970; Vaillant 1964, 1978) és későbbi (Carpenter és Strauss, 1991; Drake és mtsai, 2000; Geddes és mtsai, 1994; Harrison és mtsai, 1996; Jablensky és mtsai, 1992; Leff és mtsai, 1992; Loebel és mtsai, 1992; Murray és van Os, 1998; Moriarty és mtsai, 2001; Shepherd és mtsai, 1989; Watt és mtsai, 1983; Wiersma és mtsai, 1998) irodalmi áttekintések számos, a kimenetelt befolyásoló faktort találtak. Jó prognózisra utal az akut kezdet, a kifejezett affektív tünetek jelenléte, jó premorbid funkcionálás, szociális kapcsolatok (házasság, érzelmi kifejezési lehetőség, reflexiós felület), magasabb iskolai végzettség, munkahely, női nem, kiváltó tényező jelenléte, szkizofréniára negatív családi anamnézis, organikus agyi eltérés hiánya, rövidebb DUP (duration of untreated psychosis = kezeletlen pszichózis időtartama), későbbi életkorban kezdődő betegség, betegségbelátás, és segít a kognitív-viselkedés terápia alkalmazása. Az előzőek ellentéte, illetve a droghasználat, stressz a prognózist rontó, kronicizálódást elősegítő tényezőket jelent.

Fenton és McGlashan (1987) vizsgálta számos prognosztikai skála prediktív értékét szkizofréniában, és kimutatták, hogy a rossz prognosztikai skála majdnem mindig garantálta a kedvezőtlen kimenetelt, míg egy jó prognosztikai skála nem feltétlenül jelentett kedvező kimenetelt: a legjobb prognózisú betegek egy része perzisztáló korlátozottság veszélyének volt kitéve. Arra a következtetésre jutottak, hogy sokkal könnyebb a kedvezőtlen kimenetelt előrejelezni, mint a kedvezőt.

A kezeletlen pszichózis időtartama az első pszichotikus tünet manifesztációja és az adekvát kezelés elindítása között eltelt időt jelenti. Feltételezik, hogy hosszabb DUP kedvezőtlen prognózist vetít előre, ami az idő előrehaladtával egyre több jellemzőnél (tünetek, életminőség, szociális funkcionálás) szignifikánsan kimutathatóvá válik. A pszichózis okozta hosszú távú károsodás főleg az első néhány hónapban jelentkezik. Ennek megfelelően a kimenetelt befolyásolhatjuk korai felismeréssel és terápiával. A DUP és kimenetel között megfigyelt összefüggést nem magyarázták a premorbid jellemzők. Marshall és mtsai (2005) a több epizódos betegeknél korábbi betegségkezdetet és hosszabb DUP-ot találtak. A DUP volt a legfontosabb előrejelzője a kimenetelnek. Ez aláhúzza a korai terápia fontosságát. Ráadásul a relapszusok száma korrelál a funkcióhanyatlás súlyosságával (Altamura et al, 2001; McGlashan, 1988).

Az első 2-4 hétben észlelt terápiás hatás a hosszú távú válasz kifejezett prediktora (Derks és mtsai, 2010;

Kinon és mtsai, 2010; Lambert és mtsai, 2010). Az anti-pszichotikumra adott válaszkészség függ a betegség stádiumától, az első epizódos betegek gyorsabban reagálnak és nagyobb arányban, mint a későbbi stádiumokban (Lieberman és mtsai, 1993; Robinson és mtsai, 1999; Salimi és mtsai, 2009; Tandon és mtsai, 2010).

A KÖZVETLEN JÖVŐ KÖRVONALAI

Az irodalmi adatok áttekintése közben nem találtunk olyan meta-analízist, amely a szkizofrénia hosszú távú kezeléseinek élettartam-táblázatait összegezte volna úgy, hogy megkapja a túlélési görbék kompozit diagramját. Márpedig az egyes vizsgálatok Kaplan-Meier ábrái önmagukban nem hordoznak annyi statisztikai erőt, hogy a visszaesések rátáinak időbeli alakulása is vizsgálható lenne finom részletekben. A különböző kezelések összehasonlítását sokban segítené a megfigyelt (Kaplan-Meier vizsgálat által adott) és becslült (Cox regresszióból következtetett) kumulatív túlélési arányok kompozit analízise és 'number needed to treat' (kezelési minimum) adatok kiszámítása. Egy, a vázolthoz hasonló kompozit analízis eredménye nemcsak matematikai, de vizuális meggyőző erővel is rendelkezik. Ebben a számban külön cikkben mutatunk be egy ilyen megközelítést a bipoláris zavar fenntartó kezeléseinek követéséhez és hasonlóan dolgozunk a szkizofrénia vonatkozásában.

Rövidítések: DUP=duration of untreated psychosis, EGA=első generációs antipszichotikum, MGA=második generációs antipszichotikum

Levezető szerző: Balla Petra, Pszichiátriai Tanszék, Debreceni Egyetem OEC, Nagyverdei krt. 98., 4012 Debrecen.
e-mail: ballapetra@hotmail.com

IRODALOM

- Altamura, A. C., Bassetti, R., Sassella, F., Salvadori, D., Mundo, E. (2001) Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome of first-episode schizophrenia: retrospective study. *Schizophr Res*, 52:29-36.
- Carpenter, W. T., Strauss, J. S. (1991) The prediction of outcome in schizophrenia: IV. Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort. *J Nerv Ment Dis*, 179:517-25.
- Derks, E. M., Fleischhacker, W. W., Boter, H., Peuskens, J., Kahn, R. S., EUFEST Study Group. (2010) Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol*, 30:176-80.
- Drake, R. J., Haley, C. J., Akhtar, S., Lewis, S. W. (2000) Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 177:511-5.
- Fenton, W. S., McGlashan, T. H. (1987) Prognostic scale for chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13:277-86.
- Freckska, E., Kovacs, A. I., Balla, P., Falussy, L., Ferencz, A., Varga, Zs. (2012) The message of the survival curves: I. Composite analysis of long-term treatment studies in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol Hung*, in press.
- Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P., Bebbington, P. (2000) Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*, 321:1371-6.
- Geddes, J., Mercer, G., Frith, C. D., Macmillan, F., Owens, D. G. C., Johnstone, E. C. (1994) Prediction of outcome following a first episode of schizophrenia: a follow-up study of Northwick Park first episode study subjects. *Br J Psychiatry*, 165:664-8.
- Harding, C. M., Zubin, J., Strauss, J. S. (1992) Chronicity in schizophrenia: revisited. *Br J Psychiatry*, 161:27-37.
- Harrison, G., Croudace, T., Mason, P., Glazebrook, C., Medley, I. (1996) Predicting the long-term outcome of schizophrenia. *Psychol Med*, 26:697-705.
- Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J. E., Day, R., Bertelsen, A. (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med*, 20(Suppl):1-97.
- Kinon, B. J., Chen, L., Ascher-Svanum, H., Kollack-Walker, S., Jacob, J., Kapur, S. (2010) Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol*, 35:581-90.
- Lambert, M., Schimmelmann, B. G., Naber, D., Eich, F. X., Schulz, H., Huber, C. G., Karow, A. (2010) Early- and delayed antipsychotic response and prediction of outcome in 528 severely impaired patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry*, 42:277-83.
- Leff, J., Sartorius, N., Jablensky, A., Korten, A., Ernberg, G. (1992) The International Pilot Study of Schizophrenia: 5-year followup findings. *Psychol Med*, 22:131-45.
- Leucht, S., Barnes, T. R. E., Kissling, W., Engel, R. R., Correll, C., Kane, J. M. (2003) Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*, 160:1209-22.
- Leucht, S., Heres, S., Kissling, W., Davis, J. M. (2011) Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14:269-84.
- Leucht S., Tardy M., Komossa T., Heres S., Kissling W., Salanti G., Davis J. M. (2012) Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis *Lancet*, 379: 2063-71.
- Lieberman, J. A., Dody, D., Geisler, S., Alvir, J., Loebel, A., Szymanski, S., Woerner, M., Borenstein, M. (1993) Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 50:369-76.
- Loebel, A. D., Lieberman, J. A., Alvir, J. M., Mayerhoff, D. I., Geisler, S. H., Szymanski, S. R. (1992) Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 149:1183-8.
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., Croudace, T. (2005) Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 62:975-83.
- Mason, P., Harrison, G., Croudace, T., Glazebrook, C., Medley, I. (1997) The predictive validity of a diagnosis of schizophrenia. A report from the International Study of Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization and the

- Department of Psychiatry, University of Nottingham. *Br J Psychiatry*, 170:321-7.
22. Mason, P., Harrison, G., Glazebrook, C., Medley, I., Croudace, T. (1996) The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISOs) coordinated by the World Health Organization. *Br J Psychiatry*, 169:580-6.
 23. Mason, P., Harrison, G., Glazebrook, C., Medley, I., Dalkin, T., Croudace, T. (1995) Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years. *Br J Psychiatry*, 167:596-603.
 24. McGlashan, T. H. (1988) A selective review of recent North American long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14:515-42.
 25. Meyer, J. M. (2010) Antipsychotics and metabolics in the post-CATIE era. *Curr Top Behav Neurosci*, 4:23-42.
 26. Moriarty, P. J., Lieber, D., Bennett, A., White, L., Parrella, M., Harvey, P. D., Davis, K. L. (2001) Gender differences in poor outcome patients with lifelong schizophrenia. *Schizophr Bull*, 27:103-13.
 27. Murray, R. M., van Os, J. (1998) Predictors of outcome in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 18(Suppl1):2S-4S.
 28. Robinson, D. G., Woerner, M. G., Alvir, J. M., Geisler, S., Koreen, A., Sheitman, B., Chakos, M., Mayerhoff, D., Bilder, R., Goldman, R., Lieberman, J. A. (1999) Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 156:544-9.
 29. Rosen, K., Garety, P. (2005) Predicting recovery from schizophrenia: a retrospective comparison of characteristics at onset of people with single and multiple episodes. *Schizophr Bull*, 31:735-50.
 30. Salimi, K., Jarskog, L. F., Lieberman, J. A. (2009) Antipsychotic drugs for first episode schizophrenia: a comparative review. *CNS Drugs*, 23:837-55.
 31. Shepherd, M., Watt, D., Falloon, I. R. H., Smeeton, N. (1989) The Natural History of Schizophrenia: A Five-Year Follow-up Study of Outcome and Prediction in a Representative Sample of Schizophrenics. Cambridge University Press, Cambridge.
 32. Stephens, J. H. (1970) Long-term course and prognosis in schizophrenia. *Semin Psychiatry*, 2:464-85.
 33. Strauss, J. S. (1969) Hallucinations and delusions as points on a continua function. *Arch Gen Psychiatry*, 21:581-586.
 34. Strauss, J. S., Carpenter, W. T. (1972) The prediction of outcome in schizophrenia: I. Characteristics of outcome. *Arch Gen Psychiatry*, 27:739-46.
 35. Strauss, J. S., Carpenter, W. T. (1977) Prediction of outcome in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 34:159-63.
 36. Tandon, R., Nasrallah, H. A., Keshavan, M. S. (2010) Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res*, 122:1-23.
 37. Takeuchi, H., Suzuki, T., Uchida, H., Watanabe, K., Mimura, M. (2012) Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res*, 134:219-25.
 38. Vaillant, G. E. (1963) The natural history of the remitting schizophrenias. *Am J Psychiatry*, 120:367-75.
 39. Vaillant, G. E. (1964) Prospective prediction of schizophrenia remission. *Arch Gen Psychiatry*, 11:509-18.
 40. Vaillant, G. E. (1978) A 10-year followup of remitting schizophrenics. *Schizophr Bull*, 4:78-85.
 41. Watt, D. C., Katz, K., Shepherd, M. (1983) The natural history of schizophrenia: a 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardised clinical and social assessment. *Psychol Med*, 13:663-70.
 42. Wiersma, D., Nienhuis, F. J., Slooff, C. J., Giel, R. (1989) Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull*, 24:75-85.

Relapse prevention in schizophrenia – A brief review of the literature

This article reviews the role of the first and second generation antipsychotics in the long-term treatment of schizophrenia. The different forms of course, the relationship between maintenance treatment and relapse rates, the influence of depot antipsychotics and adherence on the outcome, and other predictive factors will be addressed in the paper. The necessity of a survival meta-analysis is emphasized for the calculation of the 'number needed to treat', and for a detailed analysis of the time course of recurrences.

Keywords: first generation antipsychotics, maintenance treatment, schizophrenia, second generation antipsychotics