Πρόληψη της υποτροπής στη σχιζοφρένεια: οι θεραπείες μακράς δράσης σε όλο το φάσμα της

Dr Γ.Μ. Παπαγεωργίου
Ψυχίατρος
Διευθυντής ΕΣΥ
Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός»
Αθήνα

Δήλωση Συμφερόντων

- Μισθός : Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης
- Ερευνητικά Πρωτόκολλα
  - Pfizer, Φαρμασερβ Lilly, Servier, JnJ
- Ομιλίες σε συνέδρια
  - Φαρμασερβ Lilly,Novis Hellas,Servier,JnJ
- Υποστήριξη Ταξιδίων
  - Lundbeck, AstraZeneca,Janssen, Sanofi-Aventis, Φαρμασερβ Lilly, Pfizer, Servier, BMS, GAP, Anabiosis, Rafarm
- Εκπαίδευση
  - Novis Hellas, Boehringer Ingelheim, Rafarm , Novartis

Σχιζοφρένεια: 5ετής πορεία

- *Εξαιρετικά ποικίλη*
  - **13% : 1 επεισόδιο (μοναδικό)**
  - 30% πολλαπλά επεισόδια- ελάχιστη αναπηρία
  - 10% συχνές υποτροπές (και υφέσεις) , υπολειμματικά συμπτώματα
  - 47% υποτροπιάζουσα πορεία επί τα χείρω - σοβαρή αναπηρία και αρνητικά συμπτώματα

Hegarty JD et al., Am J Psychiatry, 1994

Αρα...μάλλον γνωρίζουμε το τί συμβαίνει στην πορεία της σχιζοφρένειας προς την χρονιότητα

- Αλλά δεν γνωρίζουμε σχεδόν τίποτε για τα *χαρακτηριστικά* και τον ρυθμό *επανεισαγωγής* ***νεοδιαγνωσθέντων*** με σχιζοφρένεια

Η φύση της υποτροπής στην σχιζοφρένεια

Είναι δύσκολο να αναγνωρισθούν οι προς υποτροπή

Ποσοστά υποτροπών υψηλά μετά από διακοπή θεραπείας ακόμη και σε ασθενείς 1ου επεισοδίου

Μακρά θεραπεία πρίν από την διακοπή της ***δεν μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής***

Πολλοί ασθενείς ***υποτροπιάζουν ΠΟΛΥ ΓΡΗΓΟΡΑ*** μετά από διακοπή θεραπείας

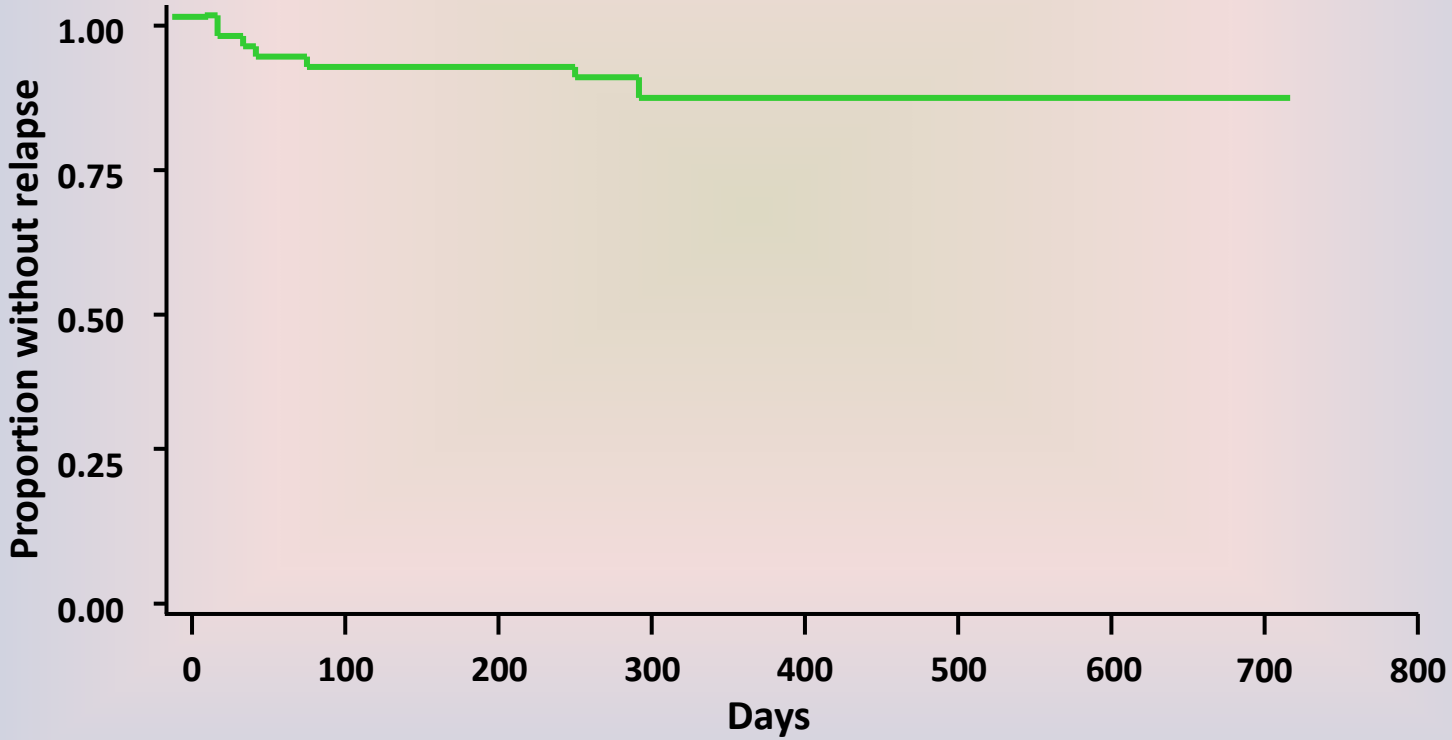
Η μετάβαση από την ύφεση στην υποτροπή μπορεί να είναι ***πολύ απότομη***

Οταν επενεμφανίζονται συμπτώματα αυτά ***μοιάζουν πολύ με τα συμπτώματα του πρώτου επεισοδίου***

Ενώ πολλοί ασθενείς ανταποκρίνονται , ο βαθμός της ποικίλλει . Αληθής ***αστοχία στην θεραπεία συμβαίνει σε μια υποομάδα ασθενών***

Ποσοστό υποτροπών σε πρόσφατα διαγνωσμένους ασθενείς υπό αντιψυχωτικά *

- Κλινική απάντηση με 20% τουλάχιστον μείωση της PANNS : 46/50 ασθενείς
  Μείωση τουλάχιστον 50% : 42 /50 (84%)
- 4 (8%) «υποτροπίασαν κατά την διάρκεια της μελέτης



*Patients treated with risperidone long-acting injectable;
†In three cases, relapse was related to clinical deterioration or hospitalization, and in one case, a suicide attempt
PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale

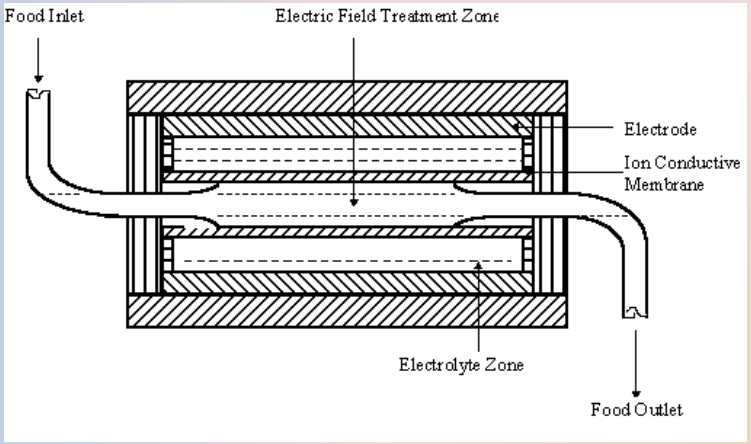
Emsley et al. J Clin Psychopharmacol 2008;28:210–213

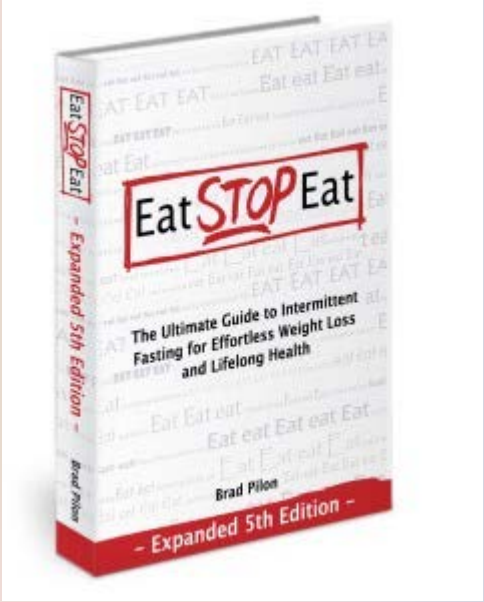
Συνέπειες της υποτροπής

- Απώλεια Αυτοεκτίμησης (στίγμα)
- Επικινδυνότητα για τον εαυτό και άλλους
- Αυξημένο κόστος φροντίδας
- Απώλεια της λειτουργικής βελτίωσης
- Η ασθένεια δυνητικά καθίσταται ανθεκτική
- Δυσκολία στην ανάκτηση της προτέρας καλύτερης κατάστασης
- Οικογενειακό βάρος Αποξένωση
- Δυνητικές νευροβιολογικές συνέπειες
- Κοινωνικός Στιγματισμός Διακρίσεις

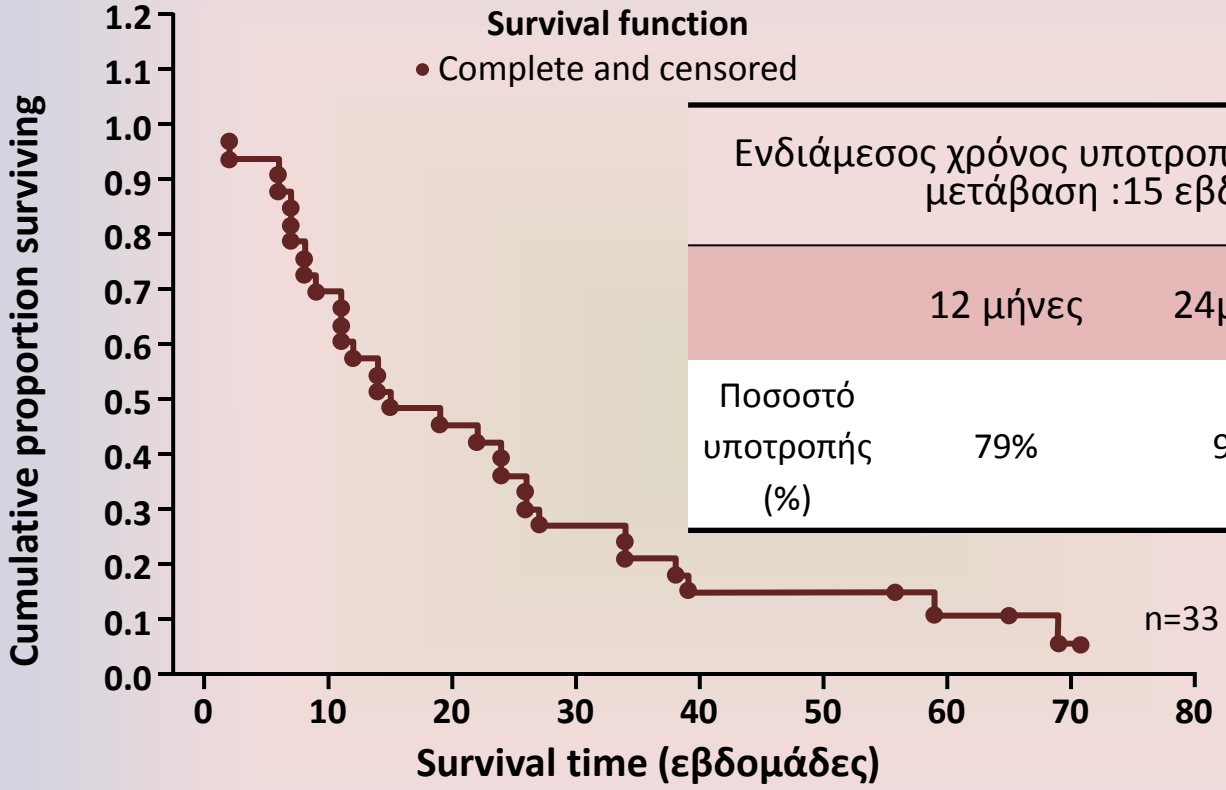
Kane. CNS Spectr 2007;12(10 suppl 17):21–26; Robinson et al. Arch Gen Psychiatry 1999;56: 241–247; Law et al. J Clin Psychiatry 2008;69:47–53; Thornicroft et al. Lancet 2009;373:408–415

Συνεχής ή διακεκομμένη θεραπεία ?





Ποσοστά υποτροπής ύστερα από μετάβαση σε διακοπτόμενη θεραπεία μετά από δύο έτη συνεχούς θεραπείας

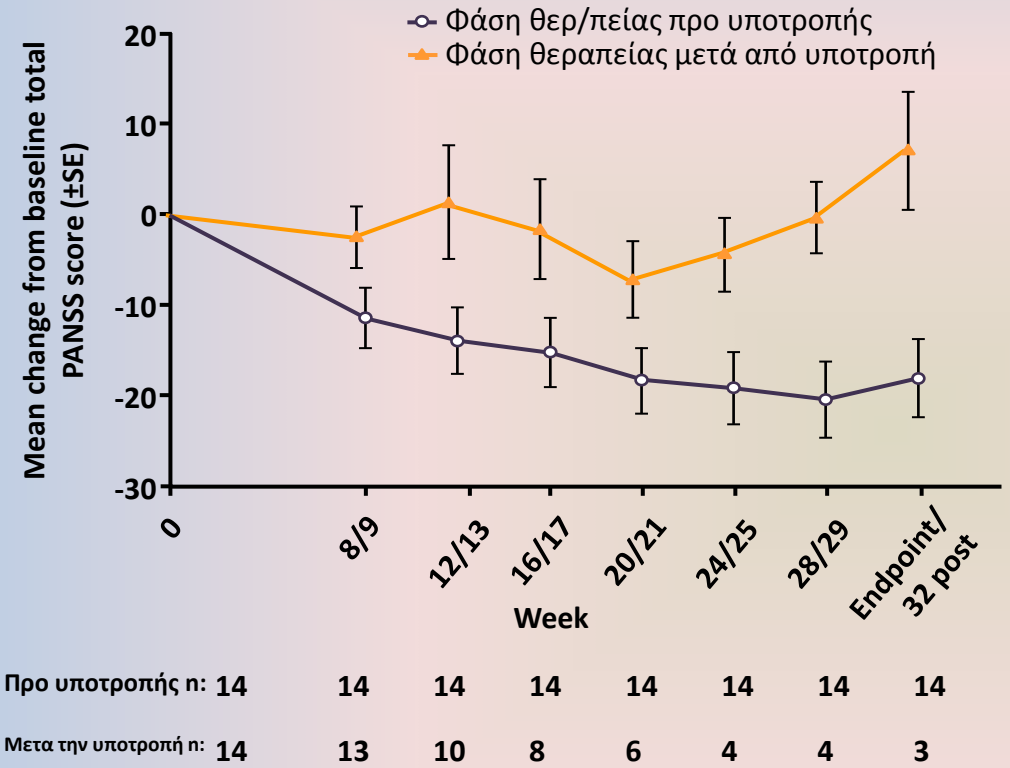


Ενδιάμεσος χρόνος υποτροπής ύστερα από την μετάβαση :15 εβδομάδες			
	12 μήνες	24μήνες	36 μήνες
Ποσοστό υποτροπής (%)	79%	94%	97%

94% των ασθενών υποτροπιάζουν ύστερα από δύο χρονια διακοπτόμενης Θεραπείας

Adapted from Emsley et al. J Clin Psychiatry 2012;73:e541–e547

Απάντηση μετά από υποτροπή : ποσοστά ανθεκτικότητας στην θεραπεία σε υποομάδα ασθενών (14.4%)



Προ υποτροπής n:	14	14	14	14	14	14	14	14
Μετα την υποτροπή n:	14	13	10	8	6	4	4	3

- *Post hoc* ανάλυση 97 ασθενείς που υποτροπίασαν υπό placebo στην διάρκεια μελέτης πρόληψης υποτροπής
- Οι υποτροπιάσαντες είχαν μία μικρήαλλά σημαντική αύξηση (2.2 βαθ.) στην PANSS total μετά από 8 μήνες
- 14/97 ασθενείς αναγνωρίσθηκαν ως μη απαντήσαντες στην θεραπεία στην φάση μετά την υποτροπή

Οι ασθενείς ενεφάνισαν μακράς διαρκείας δυσπραγία μετά την υποτροπή με μία υποομάδα να παρουσιάζει εκεσεσημασμένη έλλειψη απάντησης στην θεραπεία

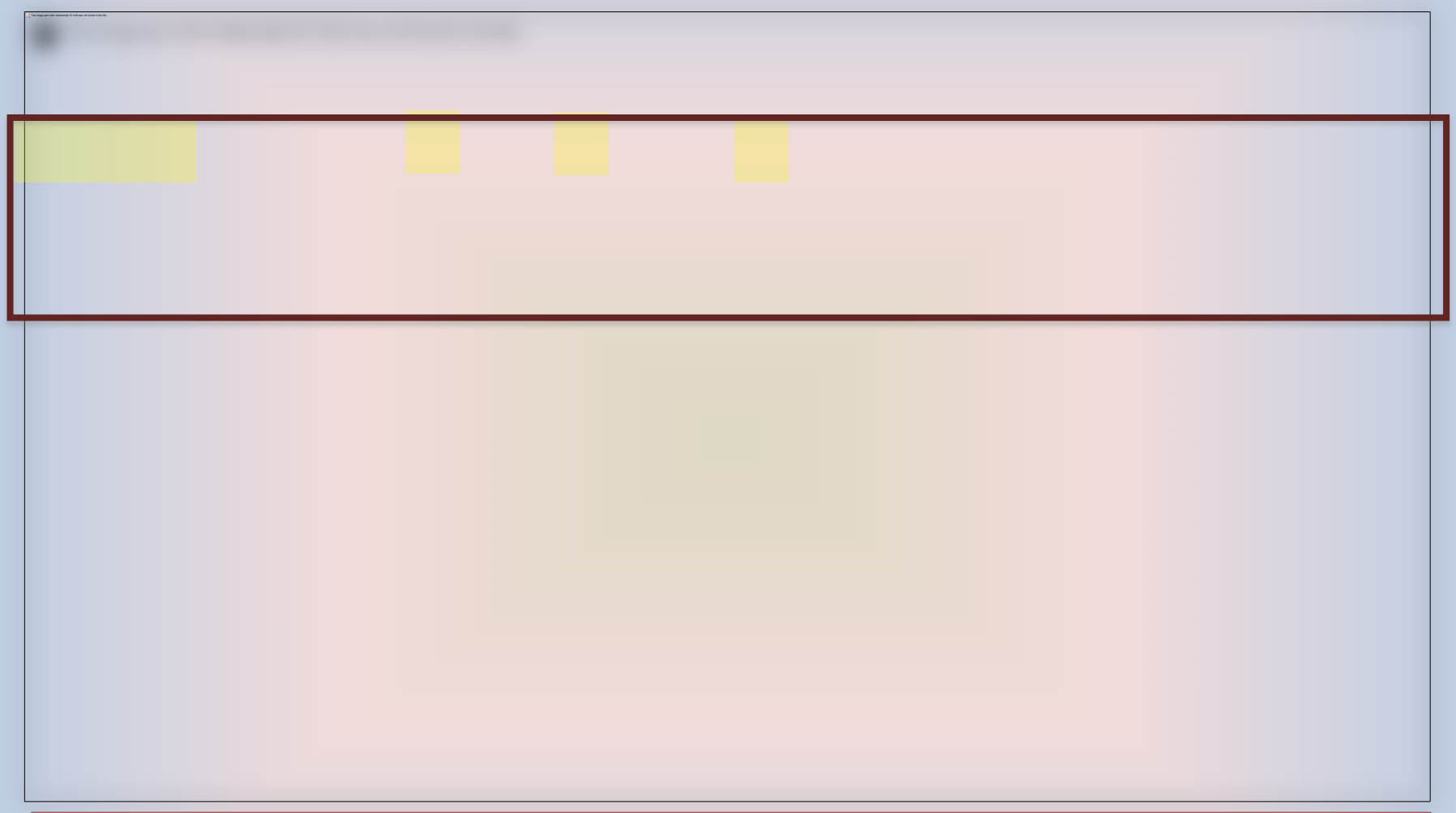
PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SE, standard error

Emsley et al. Schizophr Res 2012;138:29–34

Αποφυγή των υποτροπών πάση θυσία



Αντιψυχωτική θεραπεία : πρόληψη υποτροπής



Τα ποσοστά υποτροπής μετά από 7-12 μήνες ηταν 64% ασθενείς υπό placebo και 27% για ασθενείς υπο αντιψυχωτική θεραπεία (μετανάλυση, N=24)

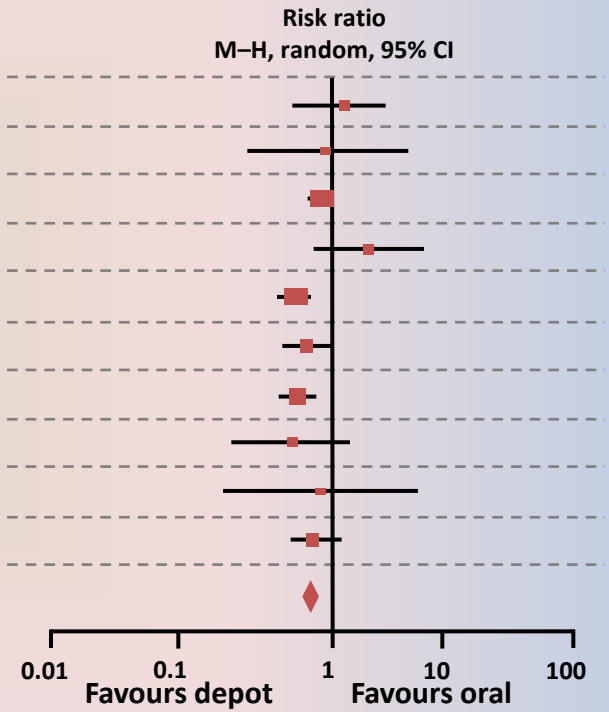
CI, confidence interval; NNTB/H, number needed to treat to benefit or harm; AE, adverse event; MD, movement disorder
*Weighted by sample size of individual trials;†Because of space limitations, the authors did not use the display suggested by Altman

Leucht et al. Lancet 2012;379:2063–2071; Leucht et al. Cochrane Database Syst Rev 2012;5:CD008016

Ποσοστά υποτροπής μεταξύ LAI και P.Os θεραπεάς

Study or subgroup	LAI/depot†		Από του στόματος‡		
	Events	Total	Events	Total	Weight (%)
Arango 2005	10	26	6	20	5.2
Barnes 1983	3	19	3	17	1.9
Del Guidice 1975	21	27	30	31	22.8
Falloon 1978	8	20	5	24	4.2
Gaebel 2010	54	355	102	355	18.6
Hogarty 1979	22	55	32	50	14.8
Li 1996*	32	155	52	137	15.1
Potapov 2008	4	20	8	20	3.6
Rifkin 1977	2	23	3	28	1.4
Schooler 1979	26	143	35	147	12.4
Total (95% CI)		843		829	100.0
Total events	182		276		

Reproduced with permission

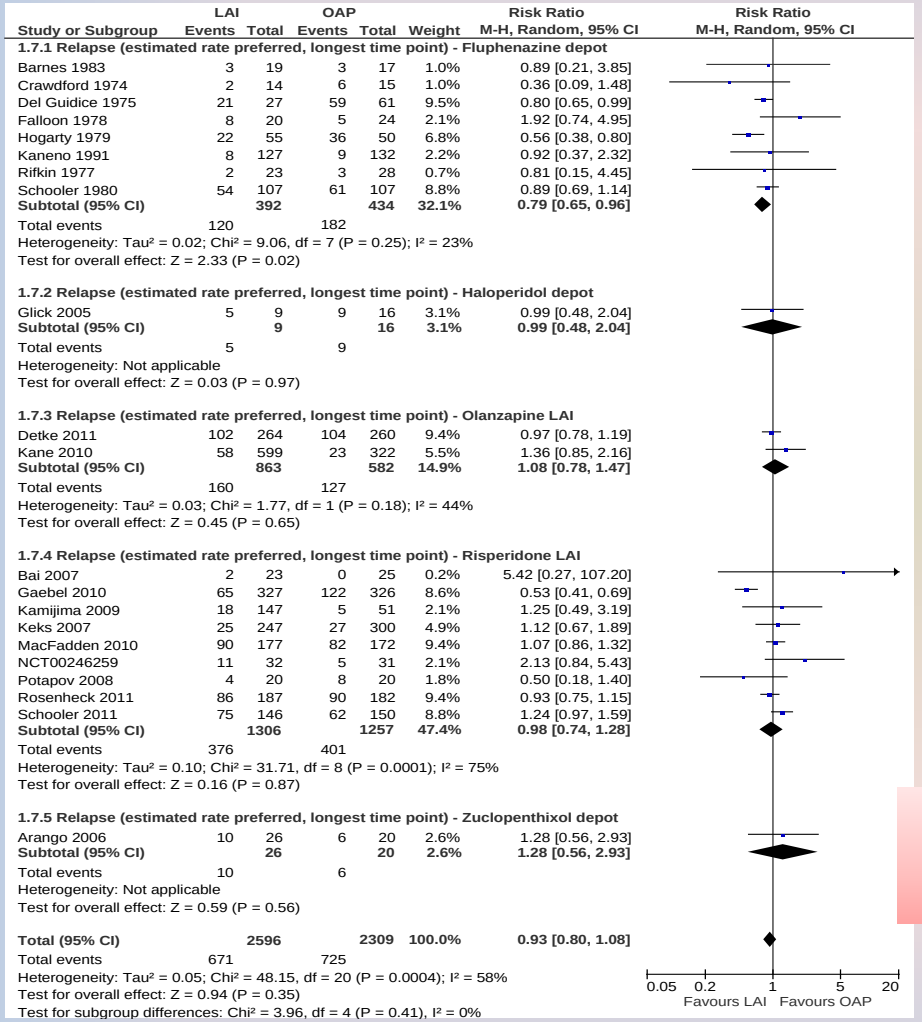


Λιγότεροι ασθενείς υπο depot (21.6%)
υποτροπίασαν σε σύγκριση με αυτούς υπο θεραπεία από του στόματος (33.3%)

*In Li et al. the allocation of 28 out of 320 participants was unclear, reducing the total number of participants from 1700 to 1672; †Fluphenazine depot, risperidone long-acting injectable, haloperidol decanoate and zuclopenthixol depot; ‡Fluphenazine, pimozide, zuclopenthixol, quetiapine, olanzapine and any antipsychotic; LAI, long-acting injectable; M–H, Mantel–Haenszel estimate; CI, confidence interval

Leucht et al. Schizophr Res 2011;127:83–92

Μεταναλύση (νεώτερα πλέον εμπλουτισμένα στοιχεία) των υποτροπών στο απώτερο χρονικό σημείο της μελέτης



Στις λιγότερο αντιπροσωπ[ευτικ]ές για τις πραγματικέ[ς] RCTs , ο κίνδυνο[ς] υπό LAI/depot [ή] ήταν ***ο ίδιο*** [με] ***OAPs***

Σφάλμα κοορτής

(Studies=21, n=[2]950, RR=0.93, 95% CI 0.80–1.08, p=0.35)

LAI, long-acting injectable; OAP, oral antipsychotic; M-H, Mantel–Haenszel estimate; CI, confidence interval; Random, random effects model; RR, relative risk

Kishimoto et al. Schizophr Bull 2013. Jan 2 [Epub ahead of print]

Νατουραλιστική μελέτη ασθενών που νοσηλεύθηκαν με πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένειας

- Προοπτική μελέτη κοορτής με 2588 ασθενείς πρώτου επεισοδίου (μεταξύ 2000 και 2007 στην Φινλανδία); Μ.Ο. follow-up έτη
- AHR διακοπής θεραπείας και επανανοσηλείας για ασθενείς που του χορηγήθηκαν τα τέσσερα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιψυχωτικά LAI σε σύγκριση με ισοδύναμη από του στόματος μορφή του ιδίου φαρμάκου

Depot vs oral medication	Οιασδήποτε αιτίας διακοπή		Ξανά νοσηλεία (AHR)	
	AHR	p value	AHR	p value
Any depot vs any oral	**0.41**	**<0.0001**	**0.36**	**0.007**
Haloperidol	0.27	0.03	0.12	0.06
Perphenazine	0.32	<0.0001	0.53	0.16
Risperidone	0.44	<0.0001	0.57	0.09
Zuclopenthixol	0.75	0.54	0.49	0.35

Ο κίνδυνος της επανανοσηλείας σε ασθ. υπό depot φάρμακα ήταν περίπου το 1/3 του κινδύνου για ασθενείς υπο από του στόματος θεραπεία

AHR, adjusted-hazard ration; LAI, long-acting injectable

Tiihonen et al. Am J Psychiatry 2011;168:603–609

Μελέτη παρατήρησης ασθενών 1ου επεισοδίου

- Μελέτη κοορτής ασθενών 1ου σχιζοφρενικού επεισοδίου (N=2588) διαρκείας 2 ετών
- AHR (Adjusted Hazard Ratio) για διακοπή θεραπείας και επανεισαγωγή
- Χρήση τεσσάρων LAIs vs. P.Os ΑΨ

Depot vs oral medication	All-cause discontinuation		Rehospitalization (AHR)	
	AHR	p value	AHR	p value
Any depot vs any oral	0.41	<0.0001	0.36	0.007
Haloperidol	0.27	0.03	0.12	0.06
Perphenazine	0.32	<0.0001	0.53	0.16
Risperidone	0.44	<0.0001	0.57	0.09
Zuclopenthixol	0.75	0.54	0.49	0.35

Ο κίνδυνος επανεισαγωγής για ασθενείς υπό Depot : το 1/3 έναντι αυτών υπό P.Os θεραπεία

AHR, adjusted-hazard ration; LAI, long-acting injectable

Tiihonen et al. Am J Psychiatry 2011;168:603–609

Preventing relapse in schizophrenia

- Preventing relapse is a key goal highlighted in many international clinical guidelines[1–3]
- Medication discontinuation is the top predictor of relapse in schizophrenia[4]
  - Treatment discontinuation increases relapse risk five-fold[4]
- Other risk factors include:[3]
  - Substance abuse
  - Residual symptoms
  - Poor insight

Relapse prevention strategies should ensure periods of non-adherence to medication are minimized[3]

1. NICE Schizophrenia full guidelines CG82 (update) September 2010, http://guidance.nice.org.uk/CG82/Guidance; 2. APA Practice Guidelines, 2004. http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/loadGuidelinePdf.aspx?file=Schizophrenia2ePG_05-15-06;
3. Barnes. J Psychopharmacol 2011;25:567–620;
4. Robinson et al. Arch Gen Psychiatry 1999;56:241–247

Οι απόψεις των φροντιστών για την υποτροπή

982 φροντιστές ασθενών σχιζοφρενικού ή διπολικού φάσματος



World Federation of Mental Health. Keeping care complete: Caregivers' perspectives on mental illness and wellness. An international survey. World Federation of Mental Health 2006, available at http://www.wfmh.org/03keepingcare.htm accessed May 2013

Πρόγνωση της υποτροπής : παράγοντες που συντελούν μη συμμόρφωση στην θεραπεία

Σχετιζόμενοι με τον ασθενή

- Προηγούμενη μη συμμόρφωση
- Πτωχή εναισθησία
- Υποκειμενική αίσθηση ευζωίας
- Γνωστική διαταραχή
- Ψυχιατρικές κ.α. συννοσηρότητες
- Κατάχρηση ψυχοτρόπων
- DUP
- Στίγμα

Σχετιζόμενοι με την θεραπεία

- Αποτελεσματικότητα και ανοχή των ΑΨ
- Περιπλοκότητα του θεραπευτικού σχήματος
- Θεραπευτική συμμαχία

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

- Βαθμός κοινωνικής υποστήριξης
- Setting υπηρεσιών ψυχικής υγείας

Ascher-Svanum et al. BMC Psychiatry 2010;10:2; Robinson et al. Arch Gen Psychiatry 1999;56:241–247
San et al. Int J Psychiatry Clin Pract 2013;17:2–9; Thornicroft et al. Lancet 2009;373:408–415

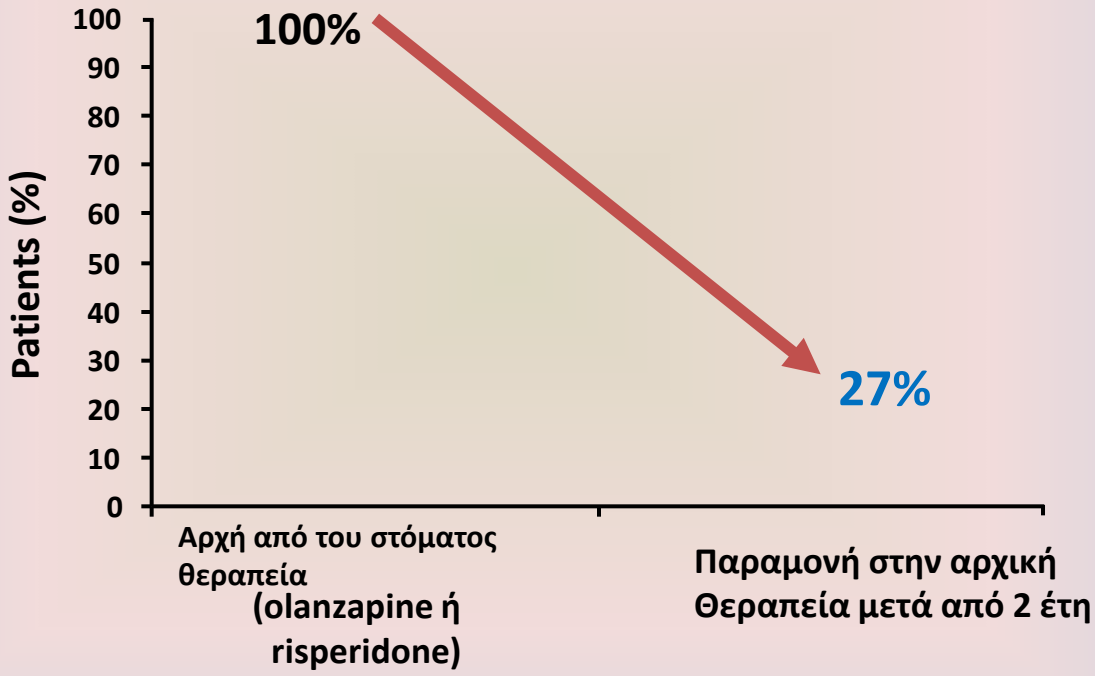
Αναγνώριση των προγνωστικών παραγόντων κακής έκβασης



Robinson et al. Am J Psychiatry 2004;161:473–479; Emsley et al. J Clin Psychiatry 2006;67:1707–1712

Οι ασθενείς που διακόπτουν την θεραπεία το κάνουν χωρίς ιατρική παρακολούθηση

Νατουραλιστική μελέτη ασθενών σε κέντρο βετεράνων



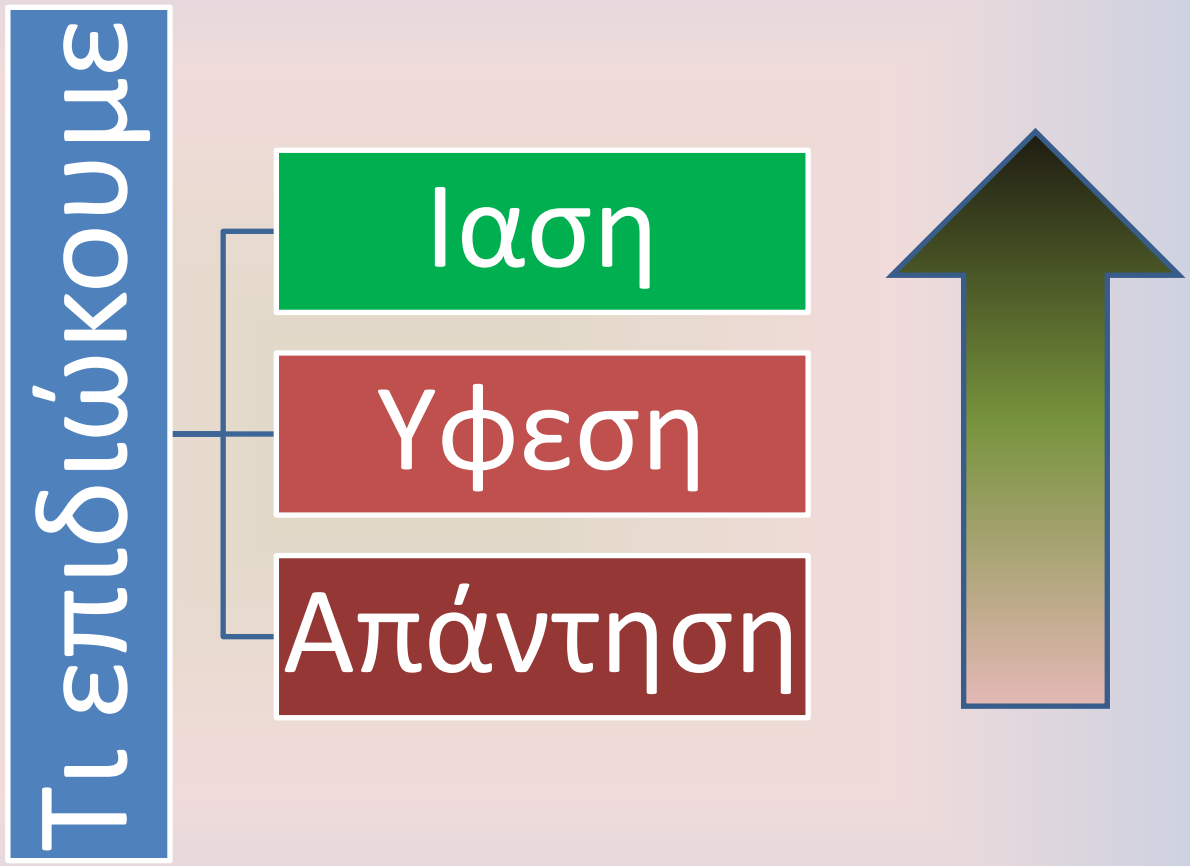
n=495

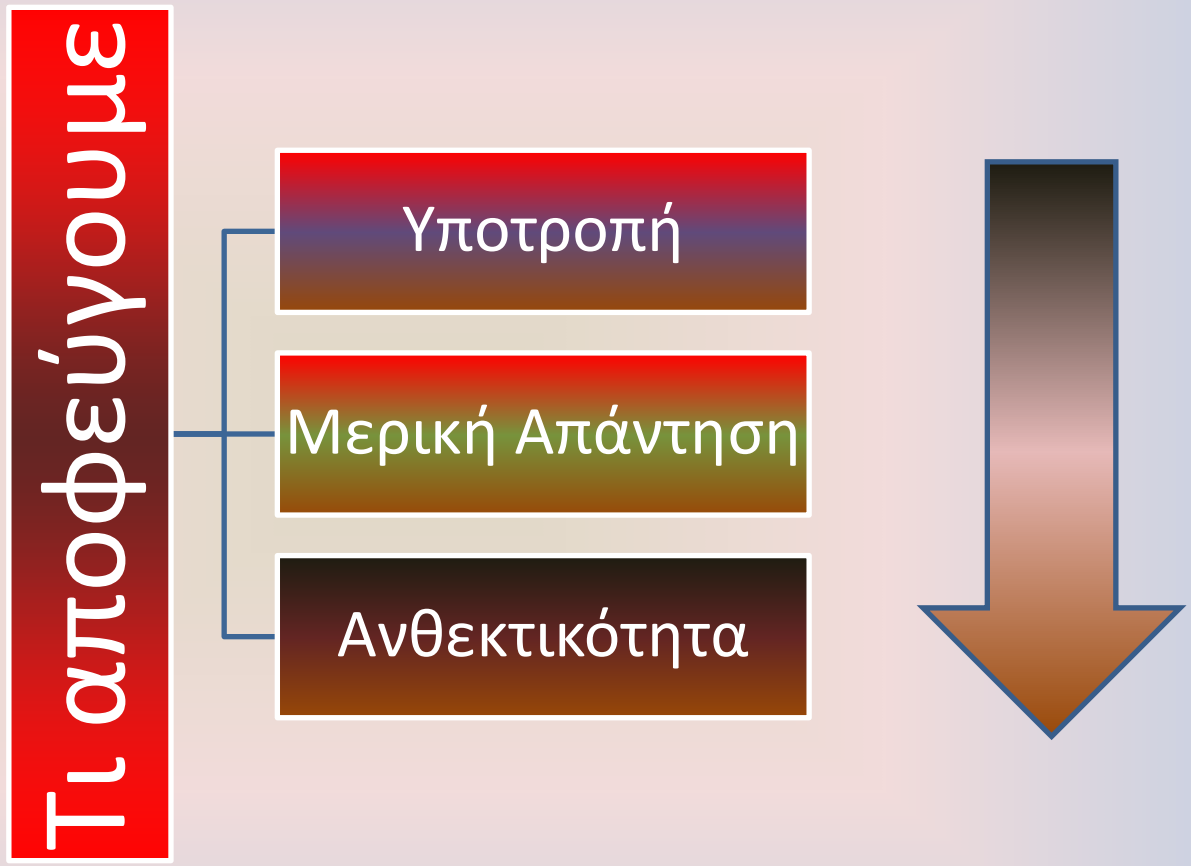
48 %των ασθενών διακόπτουν μόνοι τους την θεραπεία*

*Medication discontinuation defined as switch between antipsychotics, or self-discontinuation when a patient is without medication supply for longer than 1 month

Προσαρμοσμένο από Kilzieh et al. J Clin Psychopharmacol 2008;28:74–77

Σκοπός της ΑΨ θεραπείας


Τι επιδιώκουμε
Ιαση
Υφεση
Απάντηση


Τι αποφεύγουμε
Υποτροπή
Μερική Απάντηση
Ανθεκτικότητα

Επανεισαγωγή μετά το πρώτο σχιζοφρενικό επεισόδιο παράγων κακής έκβασης



Ψυχοκοινωνικές συνέπειες της υποτροπής

- Ταλαιπωρία στους ασθενείς και φροντιστές
- Διακοπή στην εκπαίδευση, απασχόληση , σχέσεις
- Αυτό- και ετεροκαταστροφική συμπεριφορά
- Στιγματισμός
- Αυξημένα οικονομικά βάρη

Παράγοντες που προβλέπουν την μη συμμόρφωση

Τρείς ανεξάρτητοι παράγοντες συνεισφέρουν στην μη συμμόρφωση



Ηλικία

Νεώτεροι ασθενείς δυσκολότερο να συμμορφωθούν



ΑΕ : ασθενείς που αναφέρουν ότι οι ΑΕ τους αποτρέπουν από την λήψη φαρμάκου συμμορφούνται δυσκολότερα



Πρόσβαση σε ψυχίατρο

Δυσκολότερη η επίσκεψη σε ειδικό : ευκολότερη η μη συμμόρφωση

McCann ,2008

Θεραπευτικές επιλογές : ασθενείς πρώτου επεισοδίου vs. πολλαπλών επεισοδίων

Πρώτο επεισόδιο

- Ασθενείς που δεν έχουν ξαναπάρει φαρμακοθεραπεία
- Προσοχή στην χορήγηση αντιψυχωτικών

Πολλαπλά επεισόδια

Ποιοί παραγοντες συνεισφέρουν στην υποτροπή , που μπορεί να επηρεάσει την επιλογή του αντιψυχωτικού ?

- Μη συμμόρφωση στην θεραπεία
- Στρεσσογόνα γεγονότα
- Κατάχρηση ψυχοτρόπων

Δεδομενου ότι το 80% των σχιζοφρενικών υποτροπιάζουν μέσα σε 5 έτη...

Και συνήθως δεν προσκολλώνται στην θεραπεία....

Υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιούνται θεραπευτικά σχήματα , ***όπως τα LAIs*** που να εξασφαλίζουν :

- **Βελτιωμένη φαρμακοκινητική**
- **Καλύτερη συμμόρφωση**



Robinson et al. Arch Gen Psychiatry 1999;56:241–247)

Τα αποτελέσματα των θεραπειών μακράς δράσης ειναι ευαίσθητα στο σχεδιασμό της εκάστοτε μελέτης.

- Αυξημένο ενδιαφέρον για το πώς δρούν τα LAIs σε πραγματικές συνθήκες σε νεοδιαγνωσθέντες σχιζοφρενικούς
  - *Που μπορούν να ωφεληθούν από την ενέσιμη μακράς διαρκείας θεραπεία*

Γιατί ενέσιμες LATs ?

Διότι....λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς επανέλαβαν την συνταγή εξόδου από το νοσοκομείο μέσα στον πρώτο μήνα

- Συνήθως η χρήση τους περιορίζεται σε ασθενείς που δεν συμμορφώνονται επαρκώς
- Με μακρό ιστορικό μη συμμόρφωσης με τα από του στοματος
- ***Δεν υφίσταται επαρκής γνώση για την χρήση των ενεσίμων σε ασθενείς σε οξεία φάση***

Tiihonen ,2011

EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, 2016
VOL. 17, NO. 8, 1043–1053
http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2016.1174692

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL RESEARCH

OPEN ACCESS

Once-monthly paliperidone palmitate in recently diagnosed and chronic non-acute patients with schizophrenia

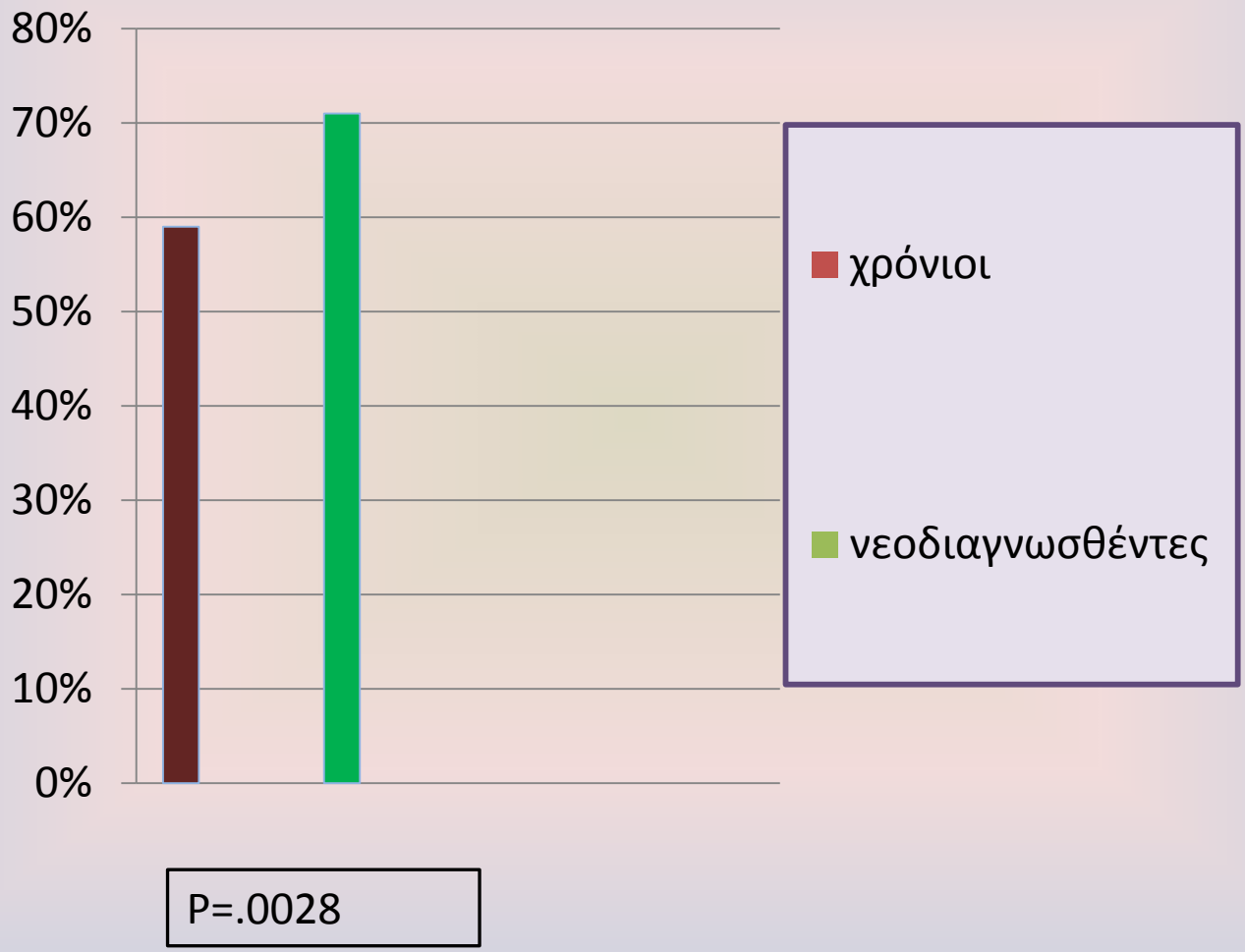
L Hargarter[a], P Bergmans[b], P Cherubin[c], S Keim[d], A Conca[e], A Serrano-Blanco[f], I Bitter[g], N Bilanakis[h] and A Schreiner[a]

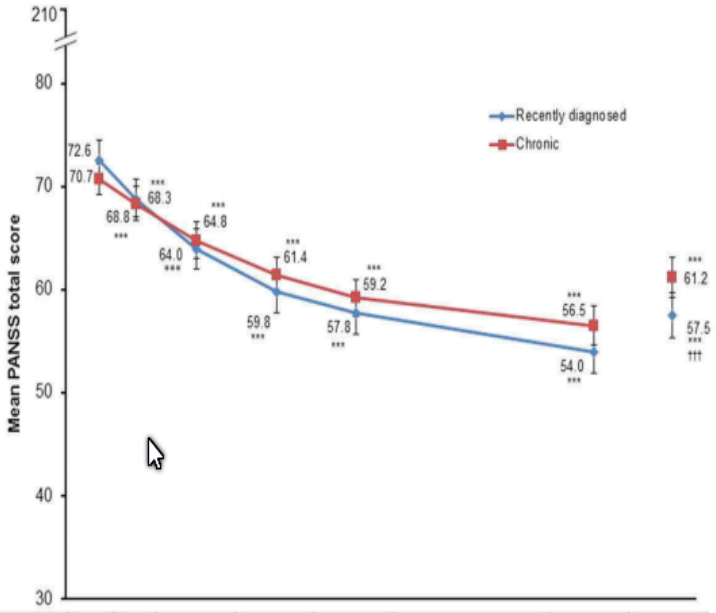
[a]Medical & Scientific Affairs, Janssen Cilag EMEA, Neuss, Germany; [b]Biometrics & Reporting, Janssen Cilag Benelux, Tilburg, The Netherlands; [c]Medical Affairs, Janssen Cilag EMEA, Issy-les-Moulineaux, France; [d]Global Clinical Operations EMEA MAO, Janssen Cilag, Barcarena, Portugal; [e]Department of Psychiatry, General Hospital, Bolzano, Italy; [f]Acute Inpatient Unit, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain and redIAPP, Spain; [g]Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungary; [h]Department of Psychiatric, General Hospital of Arta, Arta, Greece

Post Hoc ανάλυση πολυκεντρικής, προοπτικής ,εξη μηνών, , ενός σκέλους , ανοικτής μελέτης σε νεοδιαγνωσθέντες { < 3έτη} (N=233) και χρόνιους {>3 έτη} (N=360) σχιζοφρενείς.

Κριτήριο αποτελέσματος : >20 % βελτίωση PANNS - non inferiority at endpoint

Μείωση PANNS





Patients switching to once-monthly paliperidone palmitate	Day 1 (BL)	Day 8	Month 1	Month 2	Month 3		Month 6	Endpoint
Recently diagnosed, n	231	231	221	211	198		180	231
Chronic, n	358	356	341	315	302		258	358

Figure 1. Mean PANSS total score over time (efficacy ITT population).
***$p < 0.0001$ vs. baseline.
†††$p < 0.0001$ for mean change from baseline in PANSS total score for recently diagnosed vs. chronic patients.
Error bars represent 95% confidence intervals.
BL: baseline; ITT: intent-to-treat; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.

Βελτίωση στην λειτουργικότητα

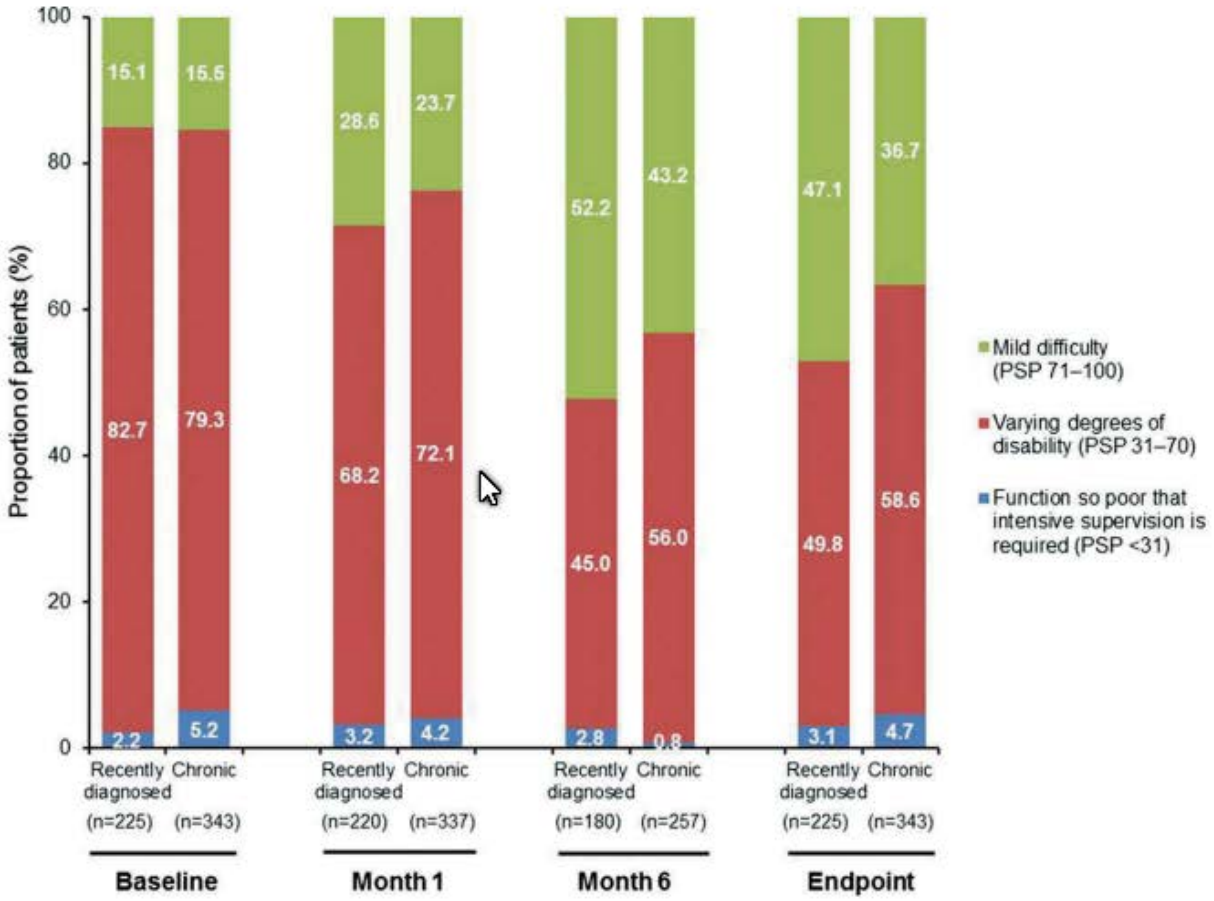


Figure 3. Functioning outcomes in non-acute schizophrenia patients. Changes in frequency distribution by PSP category over time in recently diag chronic patients.
PSP: Personal and Social Performance

Παρατηρηθείσες ΑΕ

Table 5. TEAEs occurring in ≥5% of patients in any group (safety ITT population).

	Recently diagnosed (≤3 years) (n = 233)	Chronic (>3 years) (n = 360)
	Number of patients (%)	
Injection-site pain	30 (12.9)	43 (11.9)
Insomnia	23 (9.9)	28 (7.8)
Anxiety	15 (6.4)	25 (6.9)
Headache	14 (6.0)	19 (5.3)
Akathisia	13 (5.6)	15 (4.2)
Somnolence	12 (5.2)	14 (3.9)
Weight increased	12 (5.2)	7 (1.9)
Depression	12 (5.2)	6 (1.7)
Psychotic disorder	11 (4.7)	25 (6.9)

ITT: intent-to-treat; TEAEs: treatment-emergent adverse events.

Ανάλογες με τις RCTs

Συμπεράσματα Μελέτης

Πρόσφατα διαγνωσμένοι σχιζοφρενικοί είχαν γενικά καλύτερη θεραπευτική απάντηση και λειτουργικότητα με την PP1M σε σύγκριση με πλέον χρόνοιυς ασθενείς

Συνεχής και αποτελεσματική αντιψυχωτική θεραπεία έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην πορεία της σχιζοφρένειας

Υφίσταται ελάχιστη γνώση για την χρήση των LATs σε οξείς σχιζοφρενικούς ασθενείς σε σύγκριση με πλέον σταθεροποιημένους

Μη τυχαιοποιημένη ,πολυκεντρική , ενός σκέλους , ανοικτή επεμβατική μελέτη 6 μηνών σε σχιζοφρενείς ***σε οξεία φάση { PANNS > 80}*** μη επαρκώς απαντήσαντες στην από του στόματος θεραπεία (N=212, ITT)

Ως απάντηση στην θεραπεία : > 30 μείωση στην PANNS
Δευτερευόντως , βελτίωση στην λειτουργικότητα (PSP)

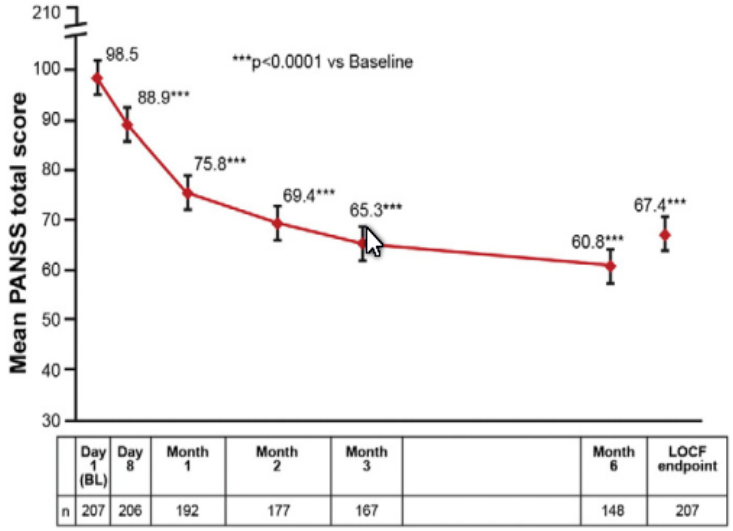


Fig. 2. Change in mean PANSS total score over time. Error bars represent 95% CI. BL, baseline; CI, confidence interval; LOCF, last observation carried forward; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale.

Ασθενείς πραγματικής κλινικής πράξης (συννοσηρότητες κ.λ.π.)

Table 2

Secondary efficacy outcomes*.

	Baseline (SD)	LOCF endpoint (SD)	Change from baseline to LOCF endpoint (SD)	95% CI, of mean change	p value†
Mean PANSS total score, (n = 207)	98.5 (20.1)	67.4 (24.0)	−31.0 (29.0)	−35.0, −27.1	<0.0001
Mean CGI-S score, (n = 205)	5.0 (0.8)	3.5 (1.3)	−1.5 (1.3)	−1.7, −1.3	<0.0001
Mean SWN-S score, (n = 207)	73.8 (15.5)	83.5 (17.9)	9.7 (20.6)	6.6, 12.7	<0.0001
Mean TSQM global satisfaction score, (n = 170)	48.7 (22.4)	61.9 (25.5)	13.2 (30.3)	8.6, 17.7	<0.0001
Mean quality of sleep score, (n = 203)‡	6.5 (2.6)	7.3 (2.5)	0.8 (3.1)	0.4, 1.2	<0.0001
Mean daytime drowsiness score, (n = 203)§	4.5 (2.9)	3.0 (2.7)	−1.5 (3.6)	−2.0, −1.0	<0.0001
Mean PSP total score, (n = 197)	43.9 (15.0)	62.9 (17.1)	19.0 (18.7)	16.4, 21.6	<0.0001
Mini-ICF-APP total score, (n = 207)	26.5 (8.5)	18.5 (9.8)	−8.0 (10.4)	−9.5, −6.5	<0.0001

CGI-S, Clinical Global Impression – Severity; CI, confidence interval; LOCF, last-observation-carried-forward; Mini-ICF-APP, mini International Classification of Functionality, Disability and Health (ICF) Rating for Activity and Participation Disorders in Psychological Illnesses; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; PSP, Personal and Social Performance; SD, standard deviation; SWN-S, Subjective Well-being under Neuroleptics Scale; TSQM, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication.

*Only patients with a baseline measurement and at least one follow-up assessment were included.

†Wilcoxon signed-rank test.

‡A higher score indicates improvements in the quality of sleep.

§A lower score indicates improvements in the level of drowsiness.

Ουσιαστική βελτίωση με την χρήση LAIs σε πρόσφατα διαγνωσθέντες σχιζοφρενείς με πλημμελή ανταπόκριση με από του στόματος ΑΨ

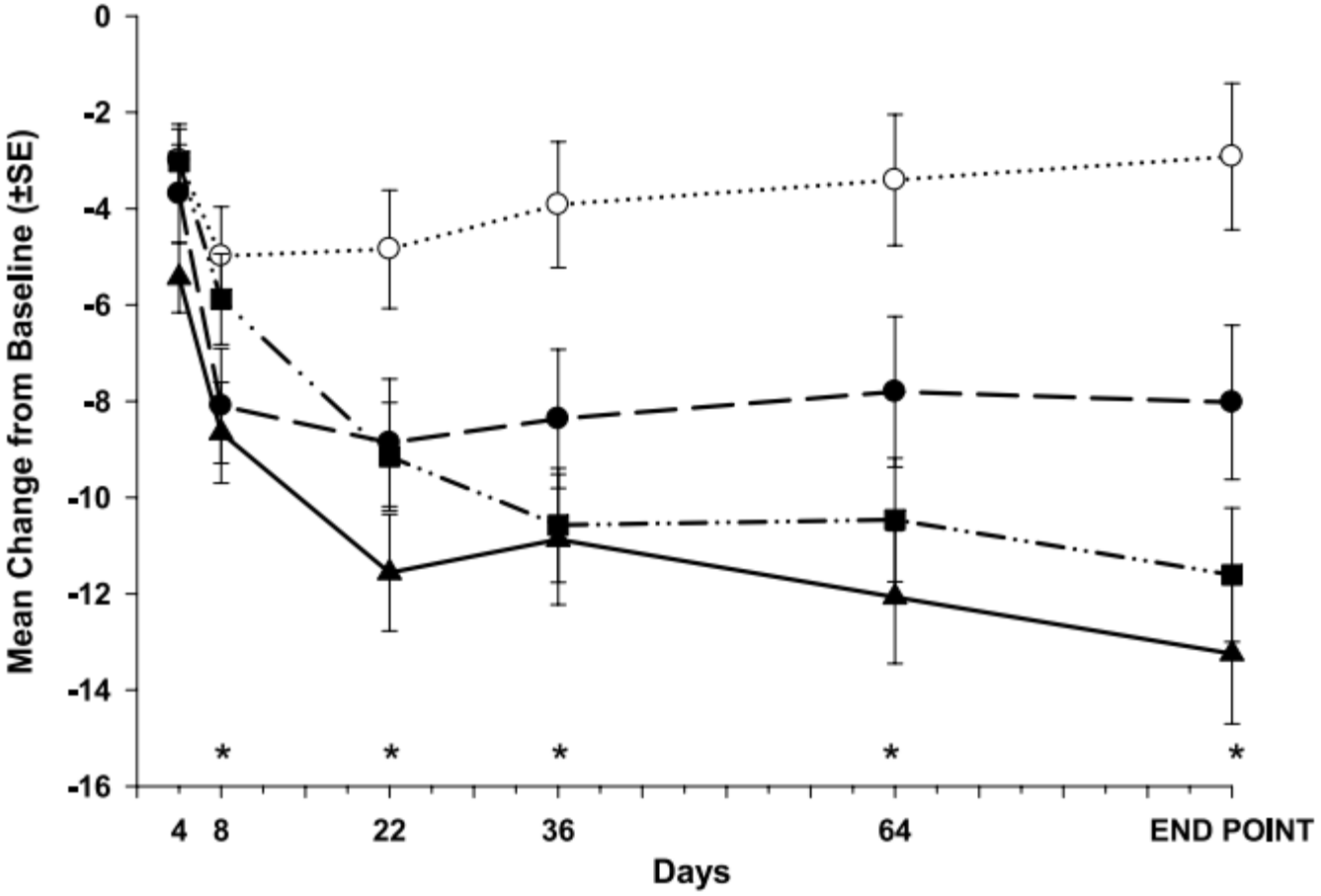
A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia

Gahan J. Pandina, PhD, Jean-Pierre Lindenmayer, MD,† Julia Lull, MA,* Pilar Lim, PhD,* Srihari Gopal, MD, MHS,* Virginie Herben, PhD,‡ Vivek Kusumakar, MD,* Eric Yuen, MD,* and Joseph Palumbo, MD**

(*J Clin Psychopharmacol* 2010;30: 235–244)



Regulatory μελέτη φάσης III
N=652 DSM IV σχιζοφρενικοί με PANNS μεταξύ 70-120
Εγινε ένεση PP ημ.1 ημ. 8 ημ 36 και ημ. 64
1:1:1:1 τυχαιοποίηση σε 25,100,150 mg PP & placebo
μέτρηση PANNS BL vs. endpoint



	N	PANSS Total Score, mean (SD) Baseline	Endpoint
Placebo	160	86.8 (10.31)	83.9 (21.44)
Paliperidone palmitate 25 mg eq.	155	86.9 (11.99)	78.8 (19.88)
Paliperidone palmitate 100 mg eq.	161	86.2 (10.77)	74.6 (18.06)
Paliperidone palmitate 150 mg eq.	160	88.4 (11.70)	75.2 (18.59)

Βελτίωση PANNS τελικό σημείο P< 0.034

Ανεπιθύμητες ενέργειες με διαφορά από το εικονικό φάρμακο

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Ενεργός θεραπεία PP	Εικονικό φάρμακο
Πόνος στο σημείο της ένεσης	7.6%	3.7%
Ζάλη	2.5%	1.2%
Καταστολή	2.3%	1.6%
Πόνος στα άκρα	1.6%	0.0%
Μυαλγία	1.0%	0.0%

- Πειραματική μελέτη χρήσης ενέσιμης παλιπεριδόνης
- Ποσοστά διακοπής ανάλογα άλλων ενεσίμων
- Ο Τ ½ 25 έως 49 ημέρες
- Σαφής βελτίωση στην ψυχοπαθολογία
- Καλώς ανεκτό

Early schizophrenia patients treated with once-monthly paliperidone palmitate over a 12-month period – a retrospective observational study

Ludger Hargarter,[1] Paul Bergmans,[2] Pierre Cherubin,[3] Andreas Schreiner[1]

[1]EMEA Medical Affairs, Janssen-Cilag, Neuss, Germany; [2]Biostatistics & Programming, Janssen-Cilag Benelux, Tilburg, Netherlands; [3]EMEA Medical Affairs, Janssen-Cilag, Issy-les-Moulineaux, France



Figure 1. Main reasons for initiating PP

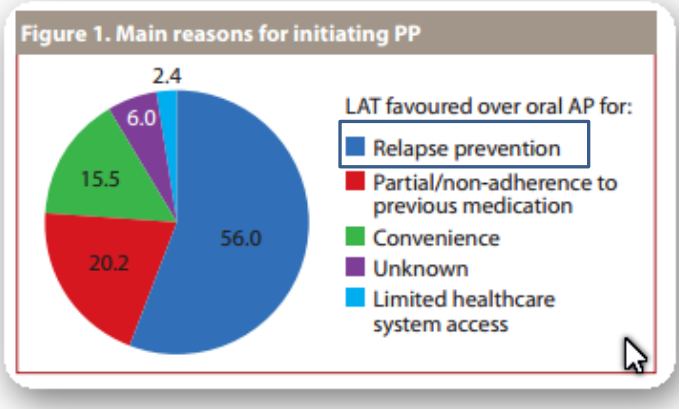
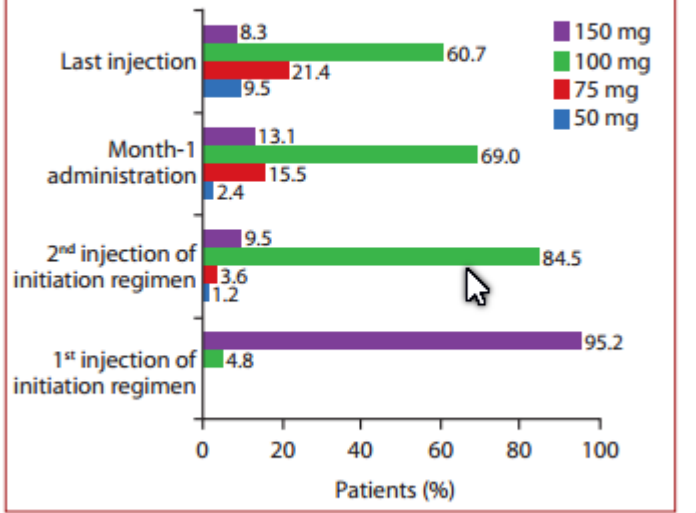


Figure 2. PP dosing



Clinical and functional response to paliperidone palmitate in early schizophrenia – a retrospective observational study in newly diagnosed patients treated over a 12-month period

Ludger Hargarter,[1] Paul Bergmans,[2] Pierre Cherubin,[3] Andreas Schreiner[1]

[1]EMEA Medical Affairs, Janssen-Cilag, Neuss, Germany; [2]Biostatistics & Programming, Janssen-Cilag Benelux, Tilburg; The Netherlands; [3]EMEA Medical Affairs, Janssen-Cilag, Issy-les-Moulineaux, France.

Figure 2. Clinical response (change in symptom [PANSS] and illness severity [CGI—C])

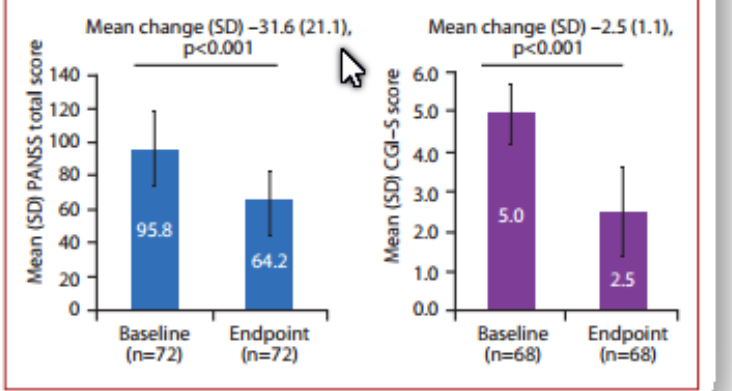
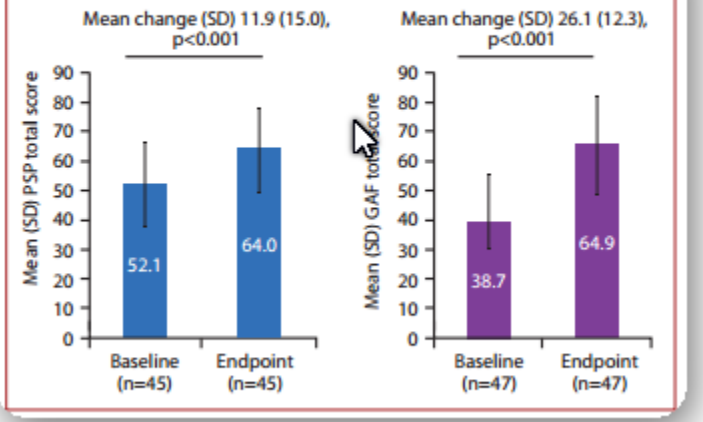


Figure 3. Functional response (change in PSP and GAF)



Μελέτη παρατήρησης ,οπισθοδρομική ,νεοδιαγνωσθέντων με σχιζοφρένεια, N=90

- 96.4 % οχι επανεισαγωγή
- 79.2% > 20% βελτίωση στην PANNS



Early schizophrenia patients treated with once-monthly paliperidone palmitate over a 12-month period – a retrospective observational study

Ludger Hargarter,[1] Paul Bergmans,[2] Pierre Cherubin,[3] Andreas Schreiner[1]

[1]EMEA Medical Affairs, Janssen-Cilag, Neuss, Germany; [2]Biostatistics & Programming, Janssen-Cilag Benelux, Tilburg, Netherlands; [3]EMEA Medical Affairs, Janssen-Cilag, Issy-les-Moulineaux, France



69% των ασθενών έλαβαν θεραπεία ως το Smpc

- 150 mg ημ.1 , 100 mg ημ, 8 , στον δελτοειδή

Από τον 1ο μήνα , 67.9% δεν αλλάξαν την δόση

- 6 % αυξήσανε την δόση
- 28.6% μειώσαν την δόση

Early schizophrenia patients treated with once-monthly paliperidone palmitate over a 12-month period – a retrospective observational study

Ludger Hargarter,[1] Paul Bergmans,[2] Pierre Cherubin,[3] Andreas Schreiner[1]

[1]EMEA Medical Affairs, Janssen-Cilag, Neuss, Germany; [2]Biostatistics & Programming, Janssen-Cilag Benelux, Tilburg, Netherlands; [3]EMEA Medical Affairs, Janssen-Cilag, Issy-les-Moulineaux, France

Ανεπιθύμητες ενέργειες



Table 1. ADRs occurring in ≥2% of patients (SS)	n=88
Weight increased, n (%)	8 (9.1)
Hyperprolactinaemia, n (%)	5 (5.7)
Sluggishness, n (%)	2 (2.3)
Somnolence, n (%)	2 (2.3)
Depression, n (%)	2 (2.3)
Amenorrhoea, n (%)	2 (2.3)

- ADRs occurring in ≥2% of patients are presented in Table 1
- Seven patients (8.0%) had ADRs requiring a dosage change
- Median body weight increase from baseline to last PP administration was 1.2 kg, $p<0.001$ (n=85)



- Νεοδιαγνωσθέντες σχιζοφρενικοί, που ωφελήθηκαν από κλινικής και λειτουργικής πλευράς από την χρήση PP
- Ποσοστό επανεισαγωγών πολύ χαμηλό
- Παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Schizophrenia Research 169 (2015) 393–399

Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres



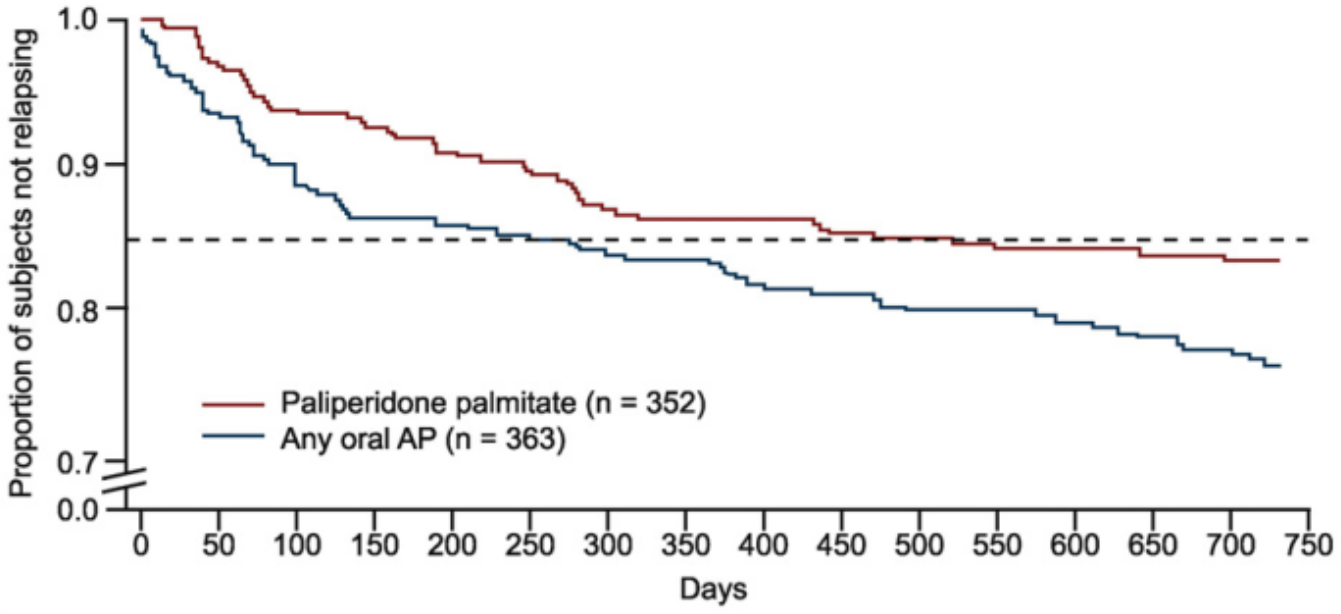
Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia

Andreas Schreiner [a,*], Kaire Aadamsoo [b], A. Carlo Altamura [c], Manuel Franco [d], Philip Gorwood [e], Nikolaj G. Neznanov [f], Juan Schronen [g], Alp Ucok [h], Mathias Zink [i], Adam Janik [j], Pierre Cherubin [k], Marjolein Lahaye [l], Ludger Hargarter [a]

- **Νέοι σχιζοφρενικοί** -διάγνωση σχιζοφρένειας εντός 1- 5 ετών –
- Τυχαιοποίηση 1:1 (N=376 και N=388 αντιστοίχως) σε PP και *P.Os* ΑΨ (παλιπεριδόνη, ρισπεριδόνη, αριπιπραζόλη, ολανζαπίνη και αλοπεριδόλη)
- **Διάρκειας 24 μηνών** ανοικτή πολυκεντρική μελέτη , με ενεργό ομάδα ελεγχου , rater blinded , αρχική *P.Os* φάση για όλους (2 εβδ.)

Κριτήριο αποτελέσματος : χρόνος μέχρι την υποτροπή
Δευτερεύοντα κριτήρια : συμπτώματα , QoL κ.λ.π.

A. Schreiner et al. / Schizophrenia Research 169 (2015) 393–399



Subjects in treatment phase																
PP	352	326	306	292	278	272	260	256	252	244	237	233	230	225	221	0
Oral AP	363	323	297	280	265	258	246	242	230	227	216	212	207	201	198	0

Χρόνος μέχρι την υποτροπή : σημαντικά μεγαλύτερος για τους υπό PP vs. P.Os ΑΨ

85 % των ασθενών ελεύθεροι υποτροπής υπό PP για 469 vs. 249 ημέρες (p=0.019)

- Μελέτη που τονίζει την σημασία της χρήσης LATs σε πρόσφατα διαγνωσθέντες σχιζοφρενείς
  - Τα αποτελέσματα εμφανή σε βάθος χρόνου
- Πρόσφατη μελέτη με ενέσιμη αριπιπραζόλη δεν κατέδειξε συγκριτική υπεροχή μεταξύ ταυτής και της P.Os μορφής [1]
- Παλαιότερες μελέτες με RLAI έδειξαν ανάλογα αποτελέσματα

Research

Original Investigation

Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia

A Randomized Clinical Trial

Joris Berwaerts, MD; Yanning Liu, MS; Srihari Gopal, MD, MHS; Isaac Nuamah, PhD; Haiyan Xu, PhD; Adam Savitz, MD, PhD; Danielle Coppola, MD; Alain Schotte, PhD; Bart Remmerie, Chem Eng; Nataliya Maruta, MD, PhD; David W. Hough, MD

4 φάσεων , SCR 3wk, 2 OL (17 wk transition 1 Mo PP, 3,5 times η αρχική δόση , 12 wk) 1 DB (3Mo PP vs. PBO) open ended N=506 , πολυκεντρική

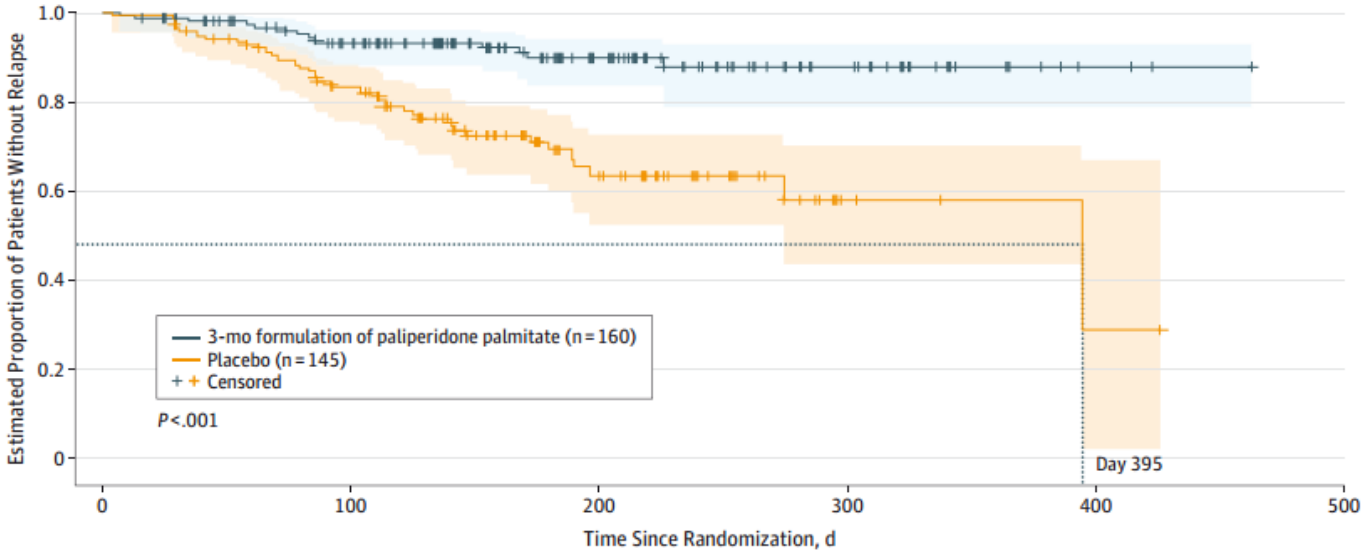
Κριτήριο : χρόνος προς υποτροπή

Επεμβαίνοντας στην πρώιμη ψύχωση: πρόληψη υποτροπής πολύ σημαντική

- Οι περισσότεροι ασθενείς με πρώϊμη ψύχωση ***θα ανταποκριθούν καλά στη θεραπεία***[1]
- ***Χαμηλή εναισθησία, πτωχή τήρηση της αγωγής και μη ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα συσχετίζονται στενά***[2]
- Η πλειονότητα θα πετύχει σταθερά αποτελέσματα ύφεσης εάν το πρόβλημα της τήρησης της αγωγής επιλυθεί επιτυχώς[3,4]
  - **Ενέσιμα αντιψυχωτικά σκευάσματα μακράς δράσης**
  - **Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις**

1. Robinson et al. Am J Psychiatry 1999;156:544–549; 2. Perkins et al. J Clin Psychiatry 2008;69:106–113; 3. Emsley et al. Int Clin Psychopharmacol 2008;23:325–331; 4. Bradford et al. Drugs 2003;63:2265–2283

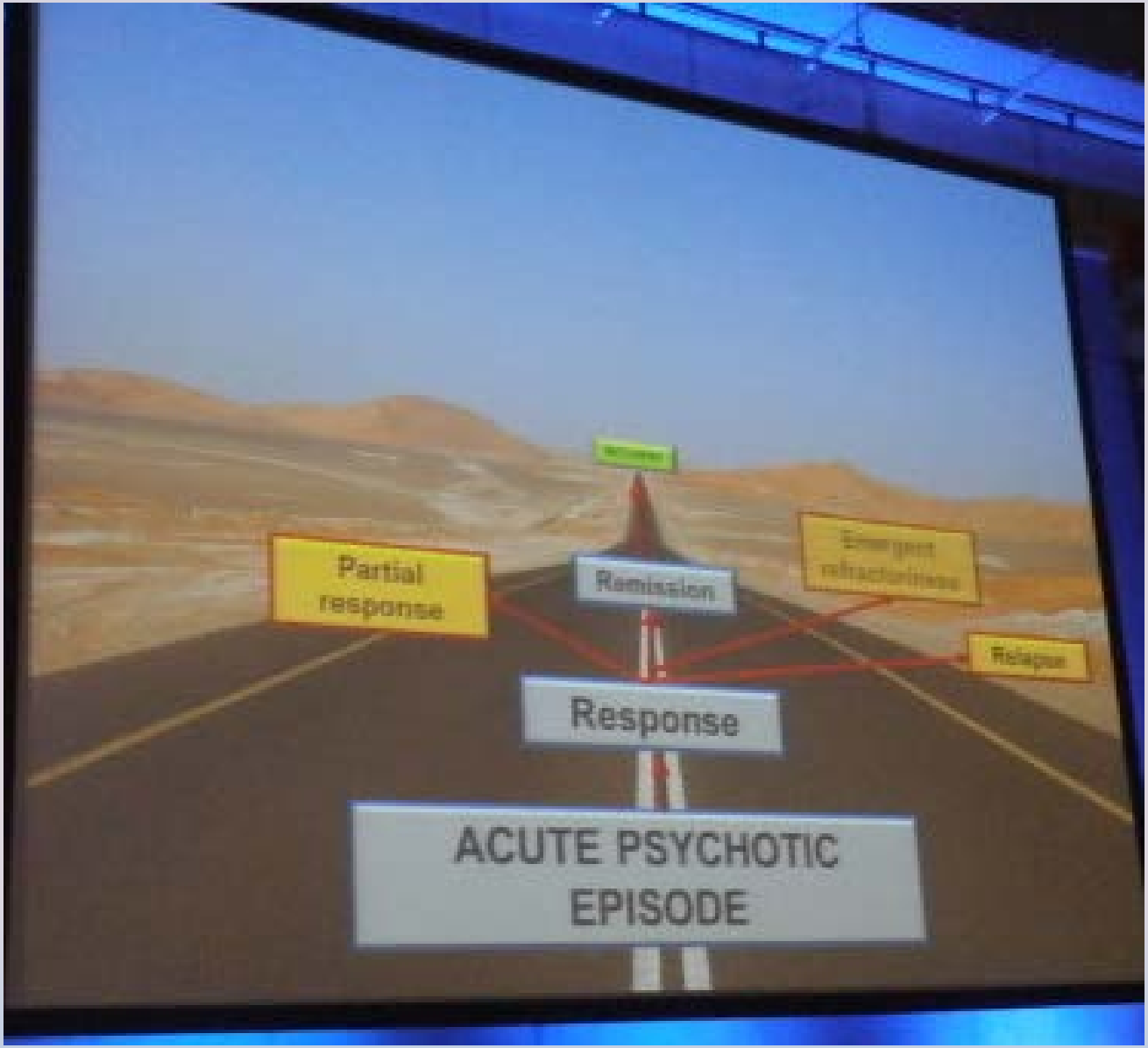
B Final analysis



Time, d	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450
No. of Patients Left																
3-mo formulation of paliperidone palmitate	160	151	143	131	121	93	67	47	30	22	17	10	7	4	2	1
Placebo	145	134	124	108	91	66	41	29	20	12	4	3	2	2	1	0

The median time to relapse indicates the time (in days) since randomization at which the cumulative survival function equals 0.5. Shaded areas indicate 95% confidence interval for the estimated proportion of patients who remained in the study without relapse at distinct times after randomization in the double-blind phase. A, Interim analysis. The median time to relapse was 274 days for placebo and was not estimable for the 3-month formulation of paliperidone palmitate. B, Final analysis. The median time to relapse was 395 days for placebo and was not estimable for 3-month paliperidone palmitate. Of the 160 patients randomized to 3-month paliperidone palmitate in the double-blind phase (175 mg eq: 6 patients [4%]; 263 mg eq: 15 patients [9%]; 350 mg eq: 78 patients [49%]; and 525 mg eq: 61 patients [38%]), a total of 25 patients (16%) continued at week 36. A greater proportion of patients receiving 525 mg eq of 3-month paliperidone palmitate (14 of 61 patients [23%]) continued in the study to double-blind phase week 36 vs other dose groups (175 mg eq: 0 of 6 patients; 350 mg eq: 8 of 78 patients [10%]; 263 mg eq: 3 of 15 patients [20%]).

Σημαντικα αποτελεσματικότερο ένατι εικονικού φαρμάκου, καλώς ανεκτό


Partial response
Remission
Relapse
Response
ACUTE PSYCHOTIC EPISODE

Ευχαριστώ