

Από τα άτυπα ποιό?





AJP in Advance. Published November 17, 2008 (doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08030368)

## Reviews and Overviews

# A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia

Stefan Leucht, M.D.

Katja Komossa, M.D.

Christine Rummel-Kluge, M.D.

Caroline Corves, M.Sc.

**Objective:** Whether there are differences in efficacy among second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia is a matter of heated debate. The authors conducted a systematic review and meta-analysis of blinded studies comparing second-generation antipsychotics head-to-head.

**Results:** The analysis included 78 studies with 167 relevant arms and 13,558 participants. Olanzapine proved superior to aripiprazole, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. Risperidone was more efficacious than quetiapine and ziprasidone. Clozapine proved superior to zotepine and, in doses >400 mg/day, to risperi-

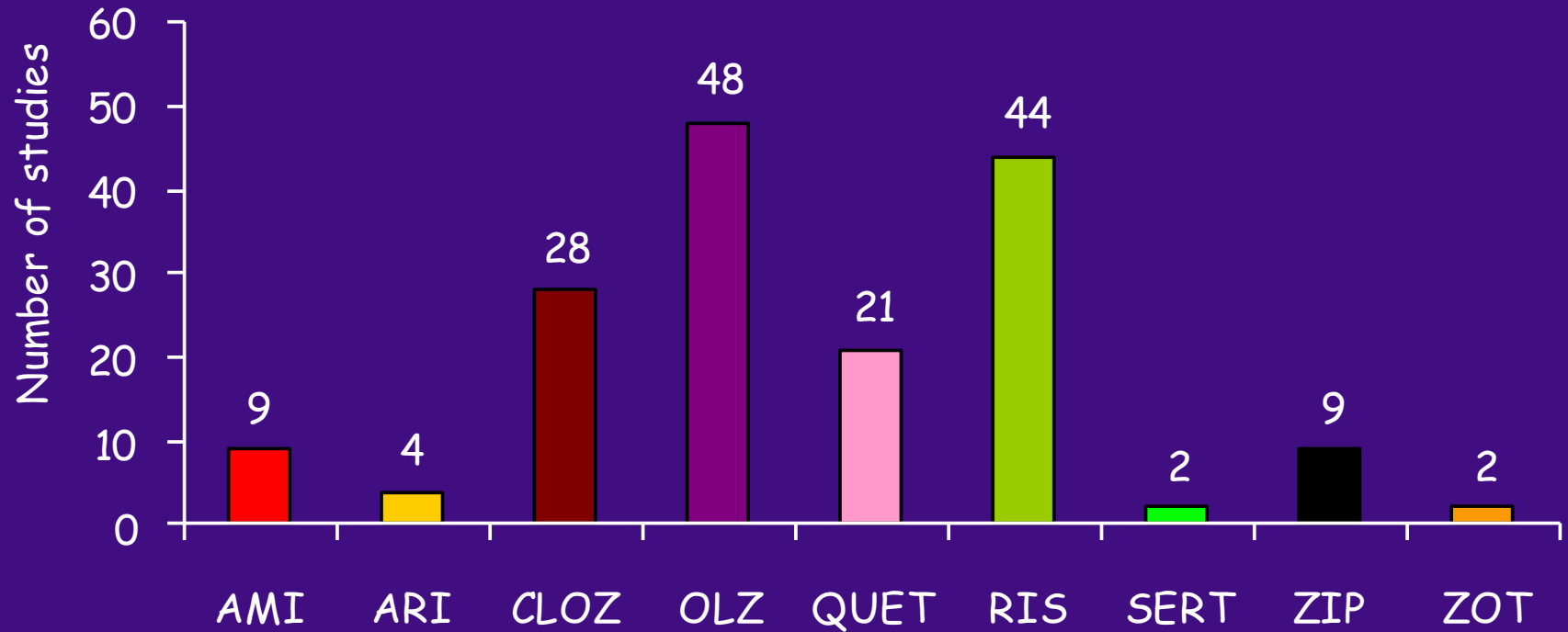
## A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia

- ◆ Κύριος σκοπός η διαπίστωση διαφορών στην αποτελεσματικό-τητα μεταξύ των άτυπων ΑΨ
- ◆ Ερευνήθηκαν τα
  - Δεδομένα της βιβλιοθήκης Cochrane (May 2007)
  - Το MEDLINE (September 2007)Για διπλές τυφλές, τυχαιοποιημένης κατανομής μελέτες σύγκρισης των 9 άτυπων που χρησιμοποιούνται σήμερα
- ◆ Primary outcome measure : PANSS

A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons  
of Second-Generation Antipsychotics in the  
Treatment of Schizophrenia

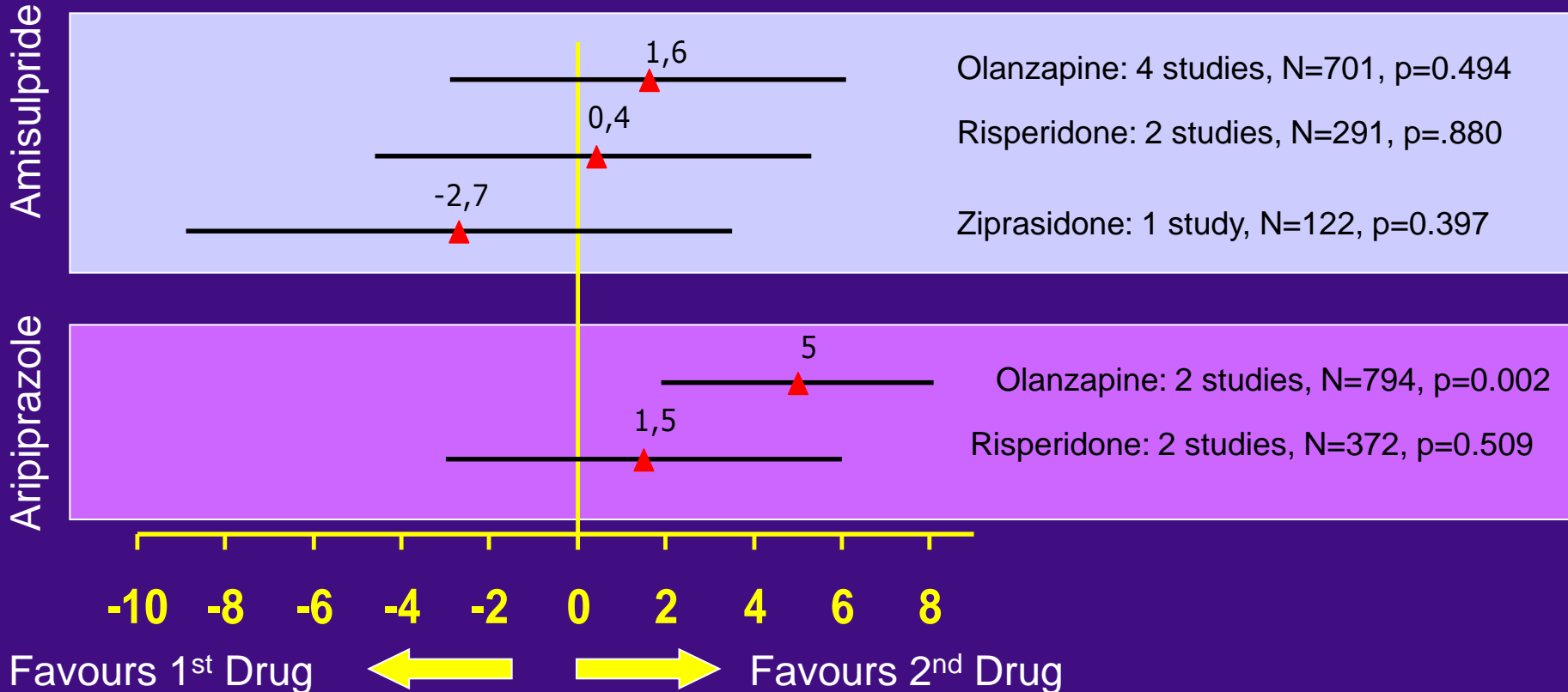
- ◆ 3620 citations
- ◆ 612 μελέτες ελέγχθηκαν από 3 τουλάχιστον εκτιμητές
  - 319 αποκλείσθηκαν ως ανεπαρκείς (πχ 230 ήταν ανοικτού σχεδιασμού, εκ των οποίων οι 181 στην Κίνα)
- ◆ Τελικά έγινε ανασκόπηση 293 δημοσιεύσεων για 78 μελέτες

# Results



# Primary Outcome - PANSS Total Score

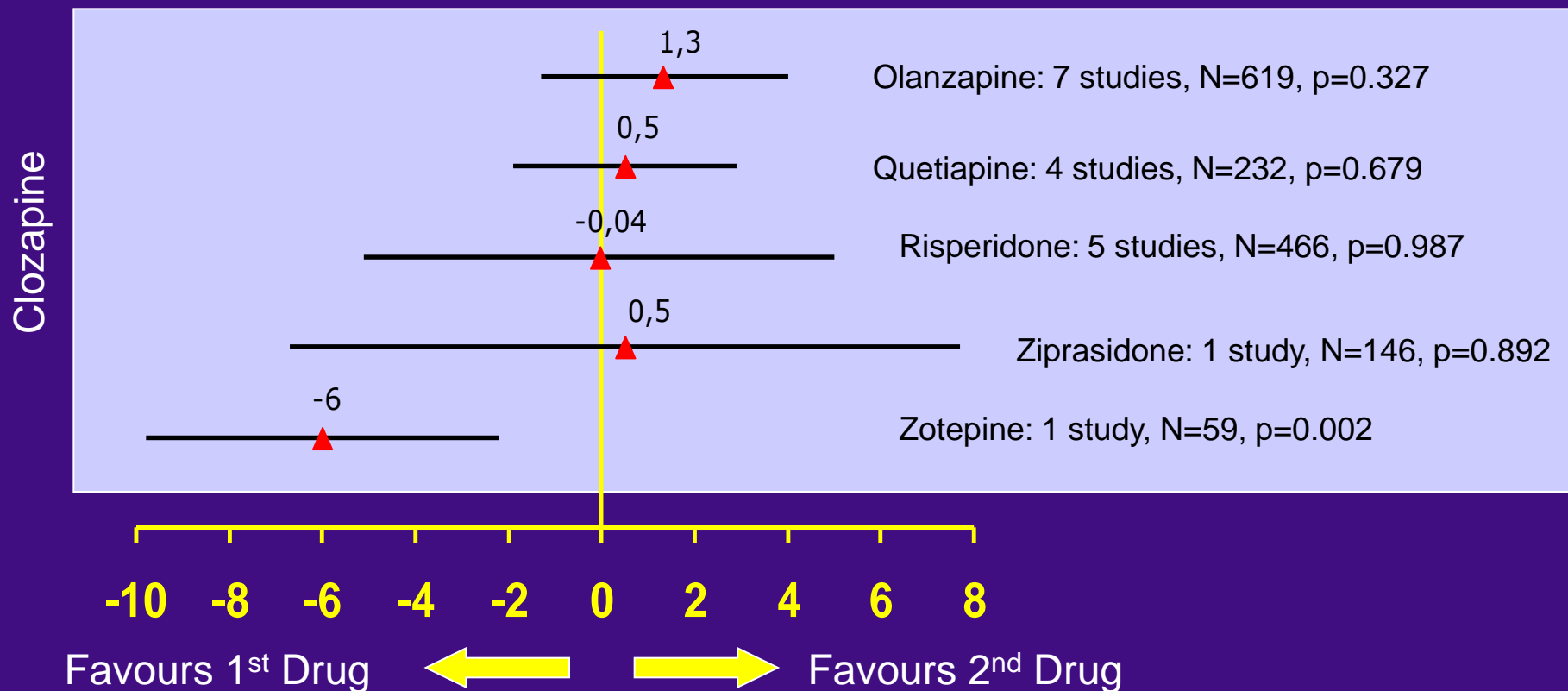
Weighted mean difference in PANSS points (95% CI).



Aripiprazole significantly less efficacious than olanzapine ( $p=0.002$ )

# Primary Outcome - PANSS Total Score

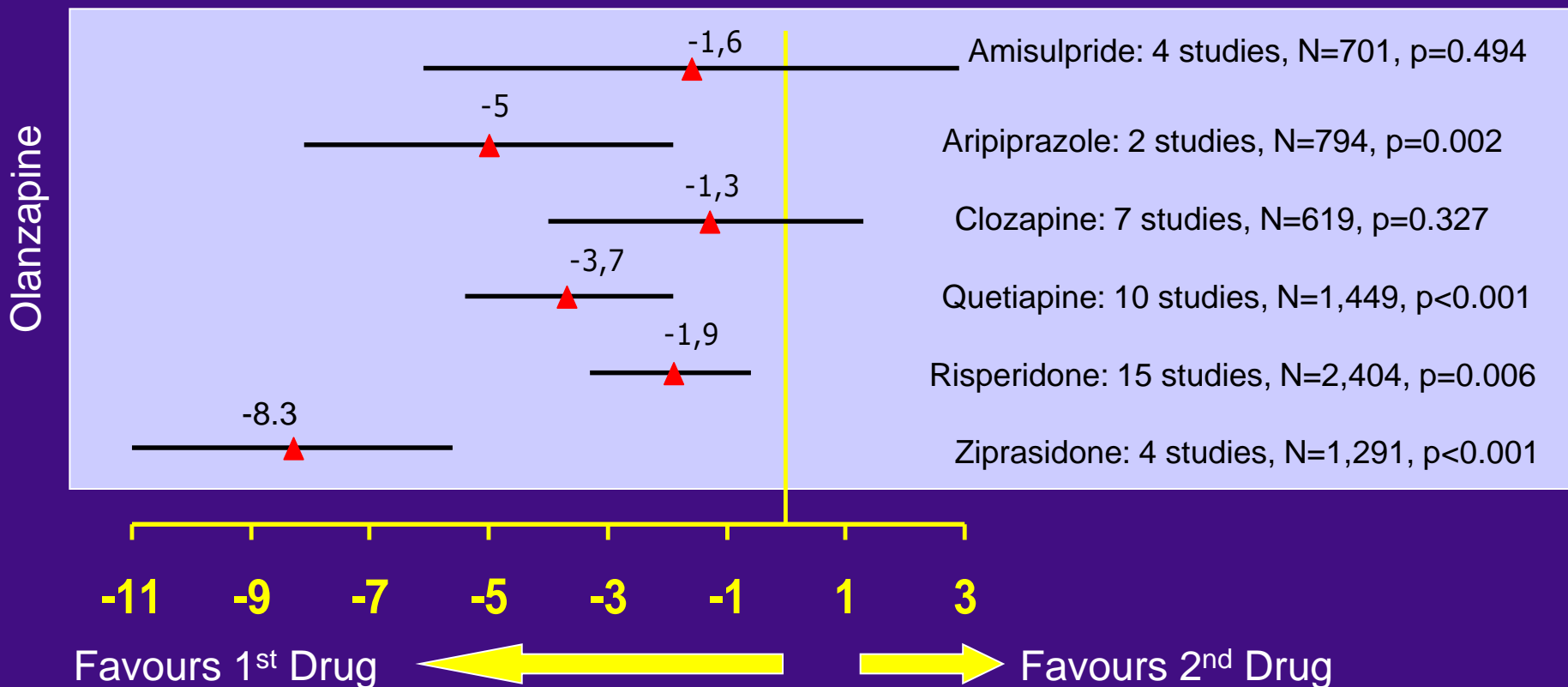
Weighted mean difference in PANSS points (95% CI).



Clozapine Significantly more efficacious than Zotepine (p=0.002)

# Primary Outcome - PANSS Total Score

Weighted mean difference in PANSS points (95% CI).

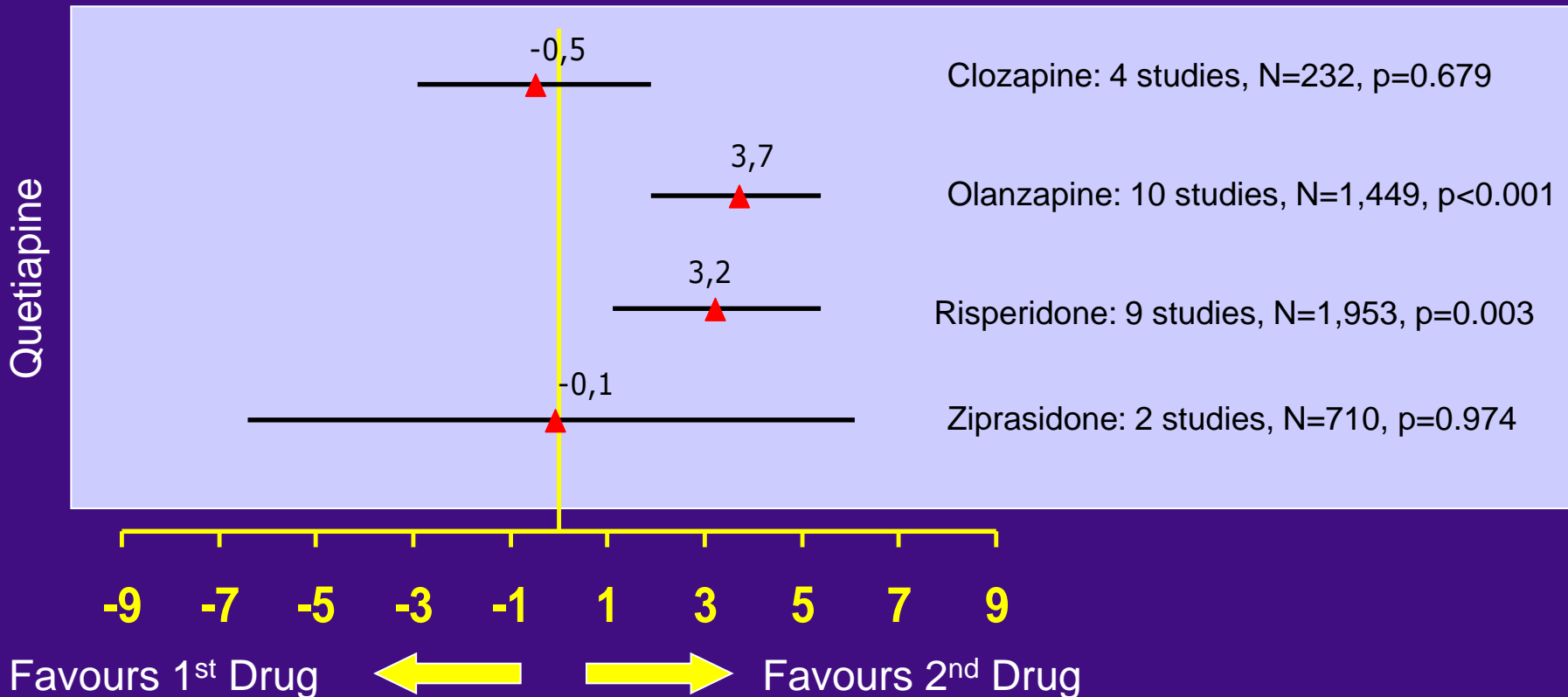


Olanzapine significantly more efficacious than aripiprazole ( $p=0.002$ ), quetiapine ( $p<0.001$ ), risperidone ( $p=0.006$ ) and Ziprasidone ( $p<0.001$ )



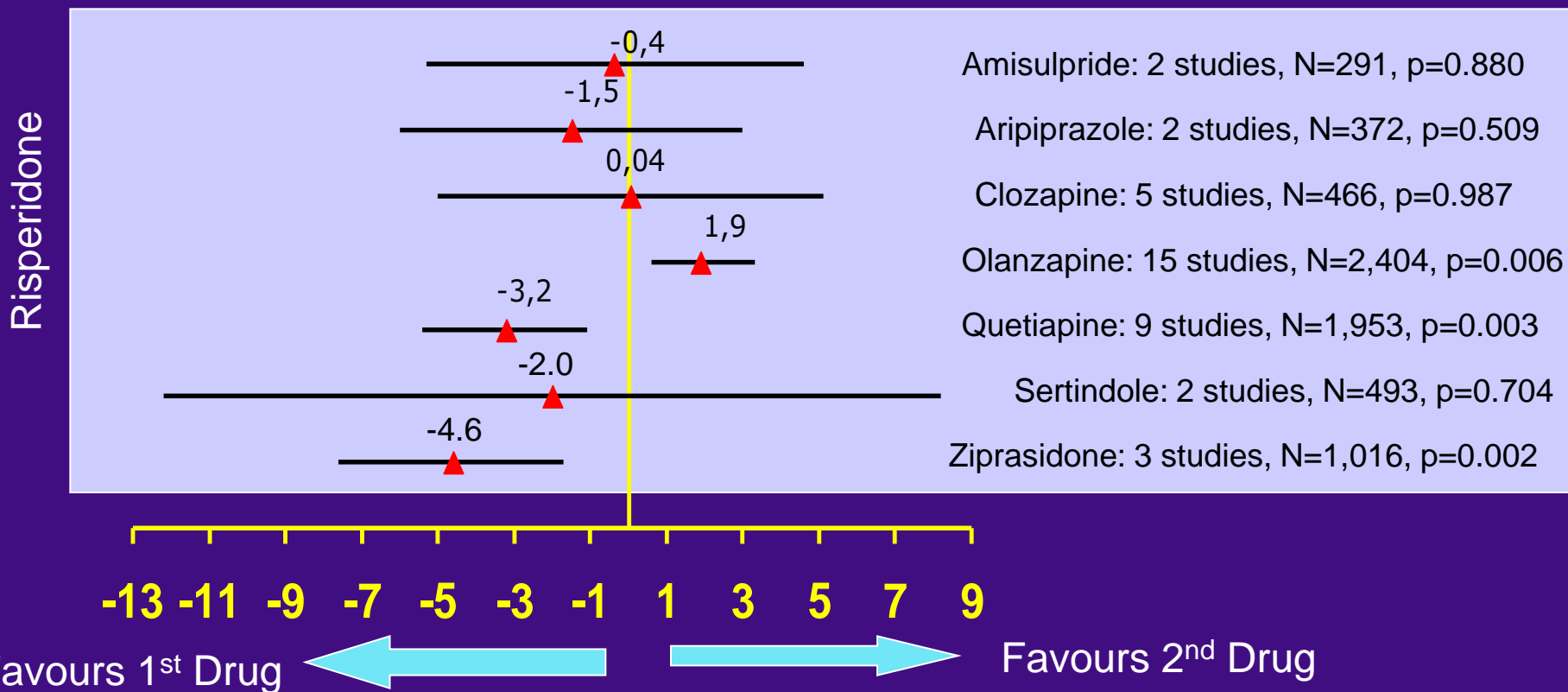
# Primary Outcome - PANSS Total Score

Weighted mean difference in PANSS points (95% CI).



# Primary Outcome - PANSS Total Score

Weighted mean difference in PANSS points (95% CI).



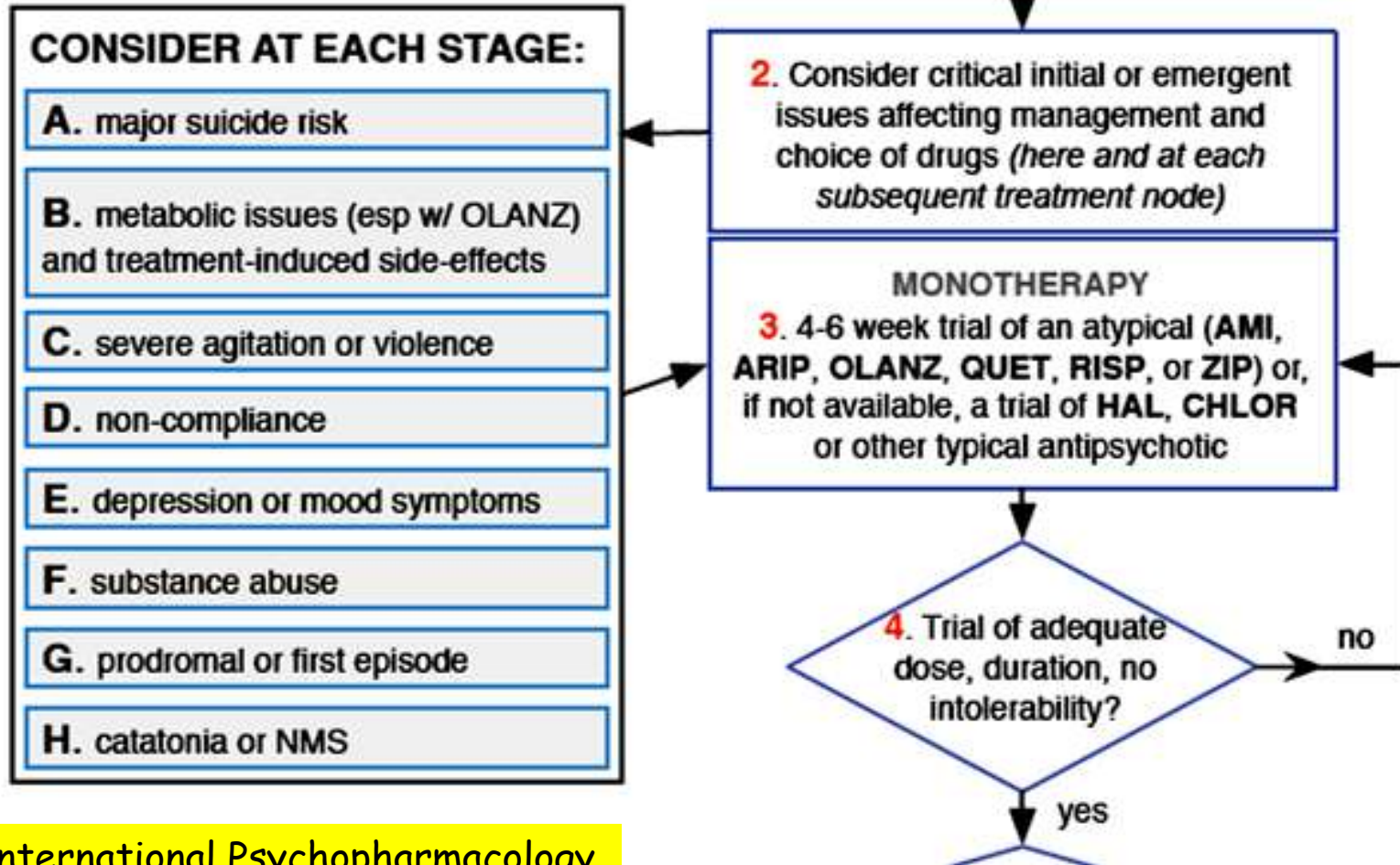
Risperidone significantly more efficacious than quetiapine ( $p=0.003$ ), and ziprasidone ( $p=0.002$ ) but significantly less efficacious than olanzapine ( $p=0.006$ )

# Monotherapy vs polytherapy



updated 2006-03-27  
interactive version at:  
[www.ipap.org/schiz](http://www.ipap.org/schiz)

## IPAP Schizophrenia Algorithm



# Κίνδυνοι της Combination/Add-On Treatment

- ◆ Πολύπλοκο δοσολογικό σχήμα, άρα επηρεασμός της συμμόρφωσης
- ◆ Άθροιση ΑΕ
- ◆ Ενδεχόμενο φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων
  - Φαρμακοδυναμικού τύπου
  - Φαρμακοκινητικού τύπου
- ◆ Αύξηση κόστους
- ◆ Άρση ενδεχόμενου πλεονεκτήματος της αρχικά χορηγούμενης ουσίας

## Effectiveness of Switching From Antipsychotic Polypharmacy to Monotherapy

Susan M. Essock, Ph.D.

Nina R. Schooler, Ph.D.

T. Scott Stroup, M.D., M.P.H.

Joseph P. McEvoy, M.D.



**Objective:** This randomized trial addressed the risks and benefits of staying on antipsychotic polypharmacy or switching to monotherapy.

**Method:** Adult outpatients with schizophrenia taking two antipsychotics (127 participants across 19 sites) were randomly assigned to stay on polypharmacy or switch to monotherapy by discontinuing one antipsychotic. The trial lasted 6 months, with a 6-month naturalistic follow-up. Kaplan-Meier and Cox regression analyses examined time to discontinuation of assigned antipsychotic treatment, and random regression models examined additional outcomes over time.

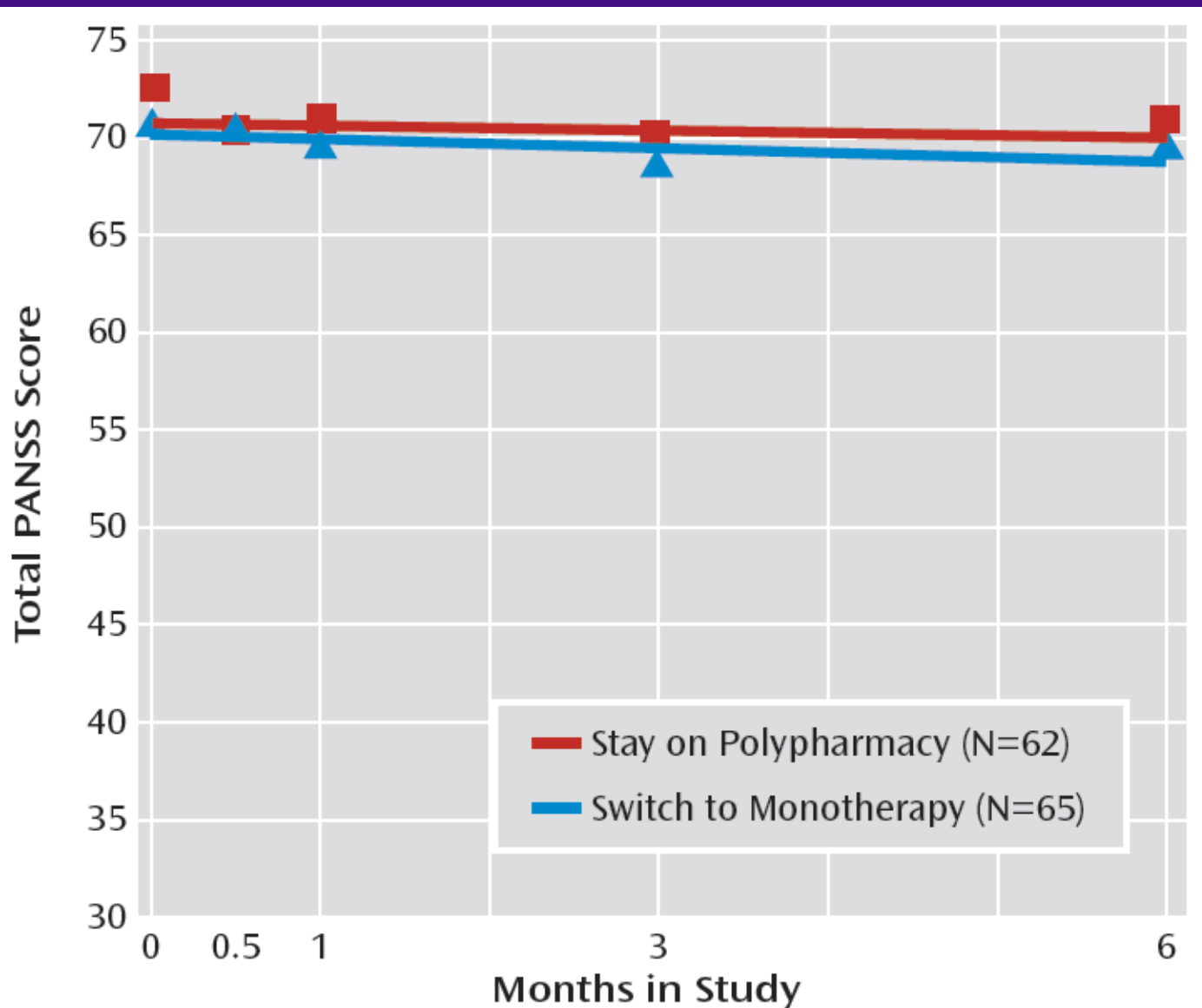
**Results:** Patients assigned to switch to monotherapy had shorter times to all-cause treatment discontinuation than those assigned to stay on polypharmacy. By month 6, 86% (N=48) of those assigned to stay on polypharmacy were still taking both medications, whereas 69% (N=40) of those assigned to switch to monotherapy

were still taking the same medication. Most monotherapy discontinuations entailed returning to the original polypharmacy. The two groups did not differ with respect to psychiatric symptoms or hospitalizations. On average, the monotherapy group lost weight, whereas the polypharmacy group gained weight.

**Conclusions:** Discontinuing one of two antipsychotics was followed by treatment discontinuation more often and more quickly than when both antipsychotics were continued. However, two-thirds of participants successfully switched, the groups did not differ with respect to symptom control, and switching to monotherapy resulted in weight loss. These results support the reasonableness of prescribing guidelines encouraging trials of antipsychotic monotherapy for individuals receiving antipsychotic polypharmacy, with the caveat that patients should be free to return to polypharmacy if an adequate trial on antipsychotic monotherapy proves unsatisfactory.



PANSS score over time among pts randomly assigned either to stay on AP polypharmacy or to switch to monotherapy  
(Essock S et al. Am J Psychiatry 168:7 July 2011)



<sup>a</sup> No significant group-by-time interaction was observed, nor any significant effects for gender, race, or time. Indicated N values refer to baseline counts.

19 μελέτες  
1216 ασθενείς

Schizophrenia Bulletin vol. 35 no. 2 pp. 443–457, 2009  
doi:10.1093/schbul/sbn018  
Advance Access publication on April 15, 2008



## Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Christoph U. Correll<sup>1–4</sup>, Christine Rummel-Kluge<sup>5</sup>,  
Caroline Corves, John M. Kane<sup>2–4</sup>, and Stefan Leucht<sup>5</sup>

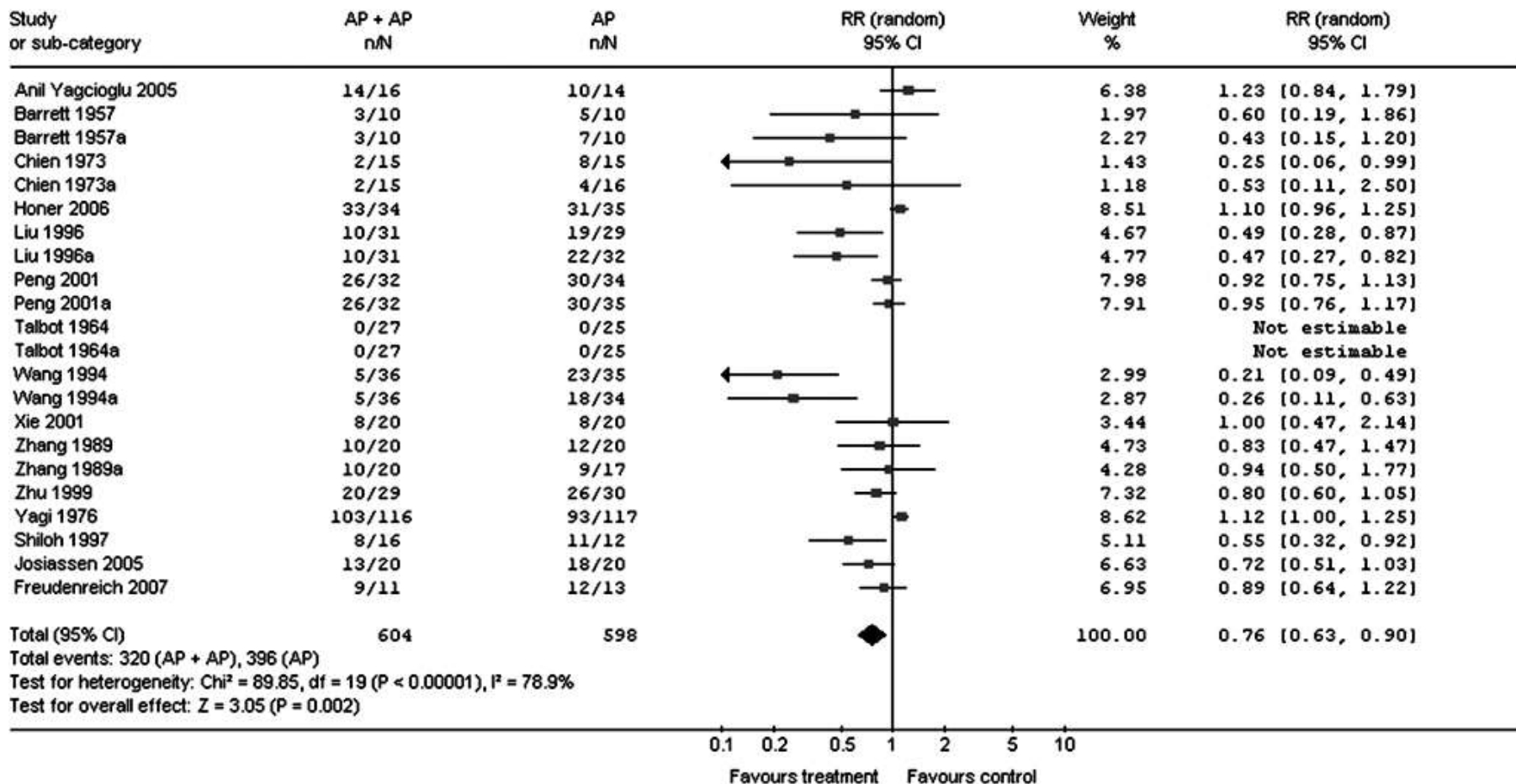
<sup>2</sup>The Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, North Shore—Long Island Jewish Health System, Glen Oaks, New York, NY; <sup>3</sup>Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, NY; <sup>4</sup>The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, New York, NY; <sup>5</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaningerstr. 22, 81675 München, Germany

generation antipsychotics. In a meta-regression, similar dose combinations, second-generation + first-generation antipsychotics and concurrent polypharmacy initiation remained significant.

**Conclusions:** In certain clinical situations, antipsychotic cotreatment may be superior to monotherapy. However, the database is subject to possible publication bias and too heterogeneous to derive firm clinical recommendations, underscoring the need for future research.



Review: Antipsychotic combinations for schizophrenia (Final\_Reduced\_Clean 1)  
 Comparison: 01 Comparison 1: 2 AP vs 1 AP (incl different dose and different AP)  
 Outcome: 04 Global state: 1. No clinically significant response - as defined by each study

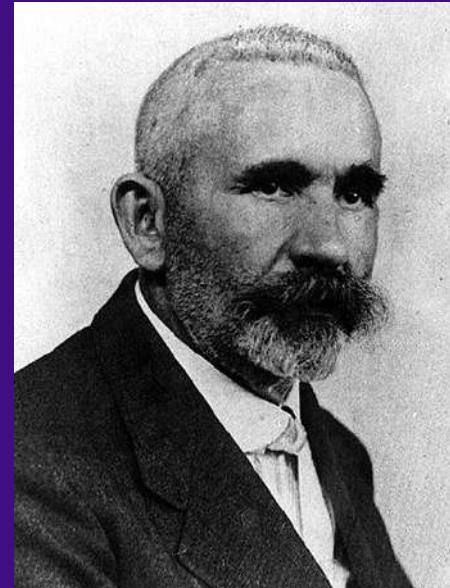


# ΑΨ & Γνωστικές Λειτουργίες



"My whole mental power  
has disappeared, I have  
sunk intellectually below  
the level of a beast"

a patient with schizophrenia, quoted  
by Kraepelin, 1919, p. 25



# Cognitive Impairment in SCHI<sup>1</sup>

- ◆ Οι γνωστικές λειτουργίες είναι σημαντικά επηρεασμένες στην πλειονότητα των ασθενών (έως και 75% αυτών)
- ◆ Μεγάλο εύρος γνωστικών λειτουργιών επηρεάζεται, ιδιαίτερα
  - Η μνήμη
  - Η προσοχή
  - Οι κινητικές δεξιότητες
  - Η νοημοσύνη
  - Η εκτελεστική ικανότητα



# Cognitive Impairment in SCHI<sup>1</sup>

- ◆ Ο επηρεασμός των γνωστικών λειτουργιών συχνά προηγείται της εκδήλωσης της νόσου
- ◆ Αποτελεί εγγενές χαρακτηριστικό της διαταραχής και παρατηρείται σε νεαρά άτομα που δεν έχουν λάβει ειδική αγωγή
- ◆ Σχετίζεται με λειτουργικές και κοινωνικές εκβάσεις των ασθενών
- ◆ Οι επιδράσεις των άτυπων ΑΨ υπήρξαν κατώτερες των αρχικών προσδοκιών



# Summary results of meta analysis of 204 studies of cognitive impairment in SCHI

Test or construct	$M_d$	SD	n
Global verbal memory	1,41	0,59	32
Bilateral motor skill	1,30	0,38	5
Performance IQ	1,26	1,00	17
Continuous performance	1,16	0,49	14
Word fluency	1,15	1,00	29
Stroop test	1,11	0,49	6
WAIS-R IQ	1,10	0,72	35
Token	0,98	0,49	7
Tactile - Transfer	0,98	1,71	12

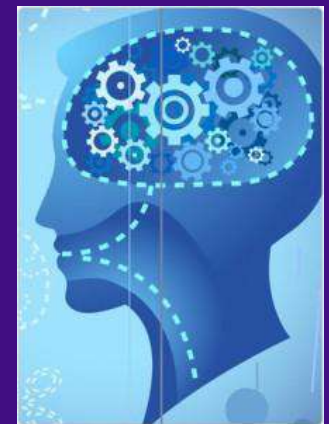


# Summary results of meta analysis of 204 studies of cognitive impairment in SCHI

Test or construct	$M_d$	SD	n
Selective verbal memory	0,90	0,62	7
Wisconsin card sort	0,88	0,41	43
Verbal IQ	0,88	0,66	27
Unilateral motor skill	0,86	0,39	6
Trail making - Part B	0,80	0,50	15
Non verbal memory	0,74	1,98	14
Trail making - Part A	0,70	0,36	12
Facial recognition	0,61	0,36	8
Digit span	0,61	0,43	18

# Summary results of meta analysis of 204 studies of cognitive impairment in SCHI

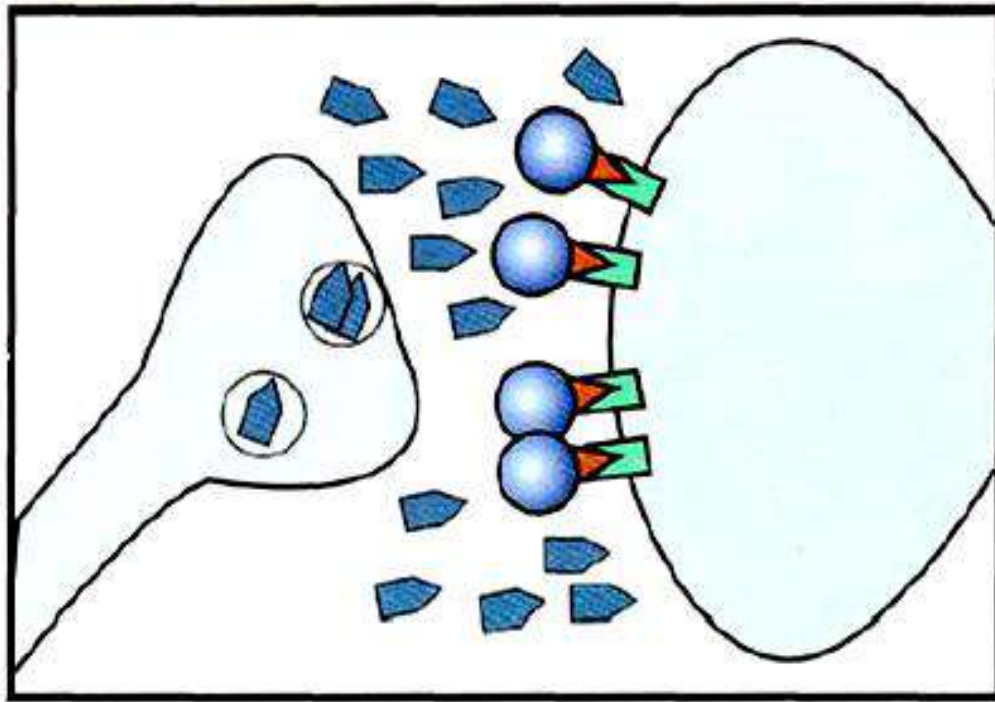
Test or construct	$M_d$	SD	n
Line orientation	0,60	0,63	4
Non WAIS-R IQ	0,59	0,51	43
Vocabulary	0,53	0,21	38
Block design	0,46	0,39	12





# Μεσοφλοιώδης DA οδός

- αν αποκλεισθεί από ένα κλασικό ΑΨ, ούσα ήδη ενδεής σε DA, επιδεινώνεται η DA ένδεια και η αρνητικού τύπου συμπτωματολογία

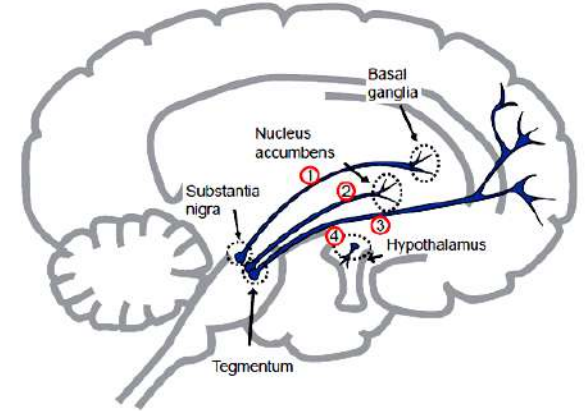


=

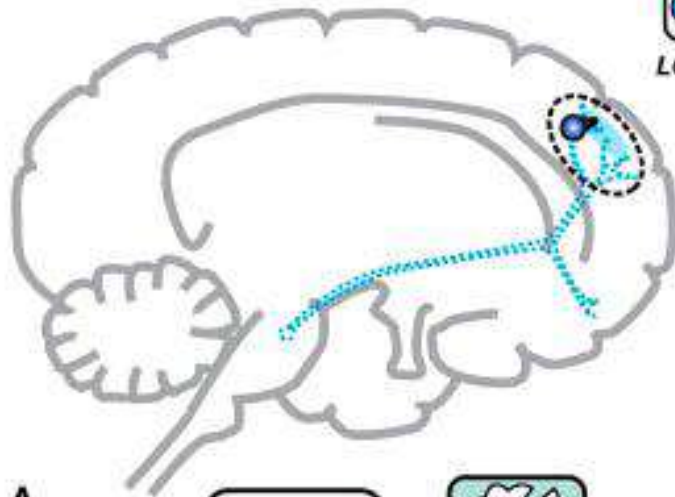
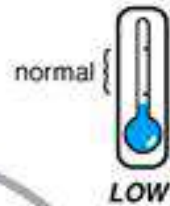


Increase in negative symptoms

Dopamine Pathways



### Mesocortical Pathway to DLPFC - D2 Antagonist



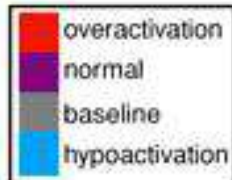
A



production of  
secondary  
negative  
symptoms

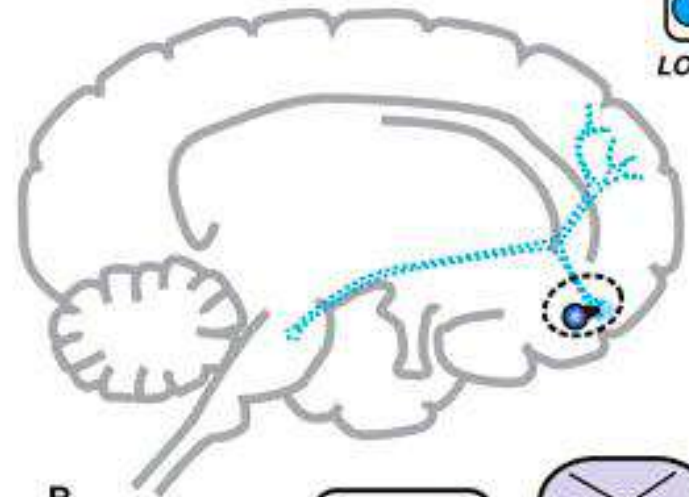
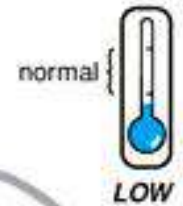


no improvement  
or worsening of  
cognitive  
symptoms



= pure D2 antagonist

### Mesocortical Pathway to VMPFC - D2 Antagonist



B



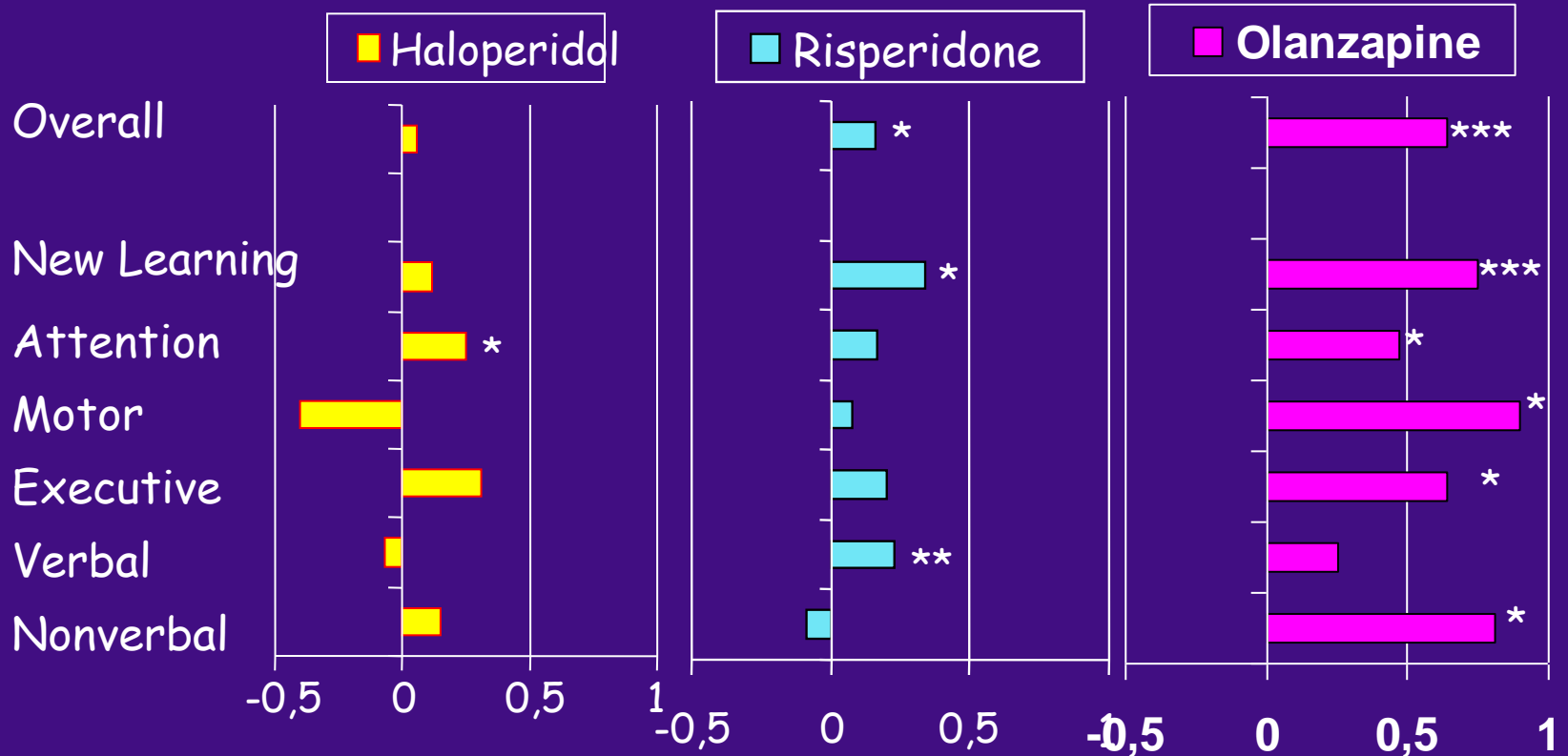
production of  
secondary  
negative  
symptoms



no improvement  
or worsening of  
affective  
symptoms

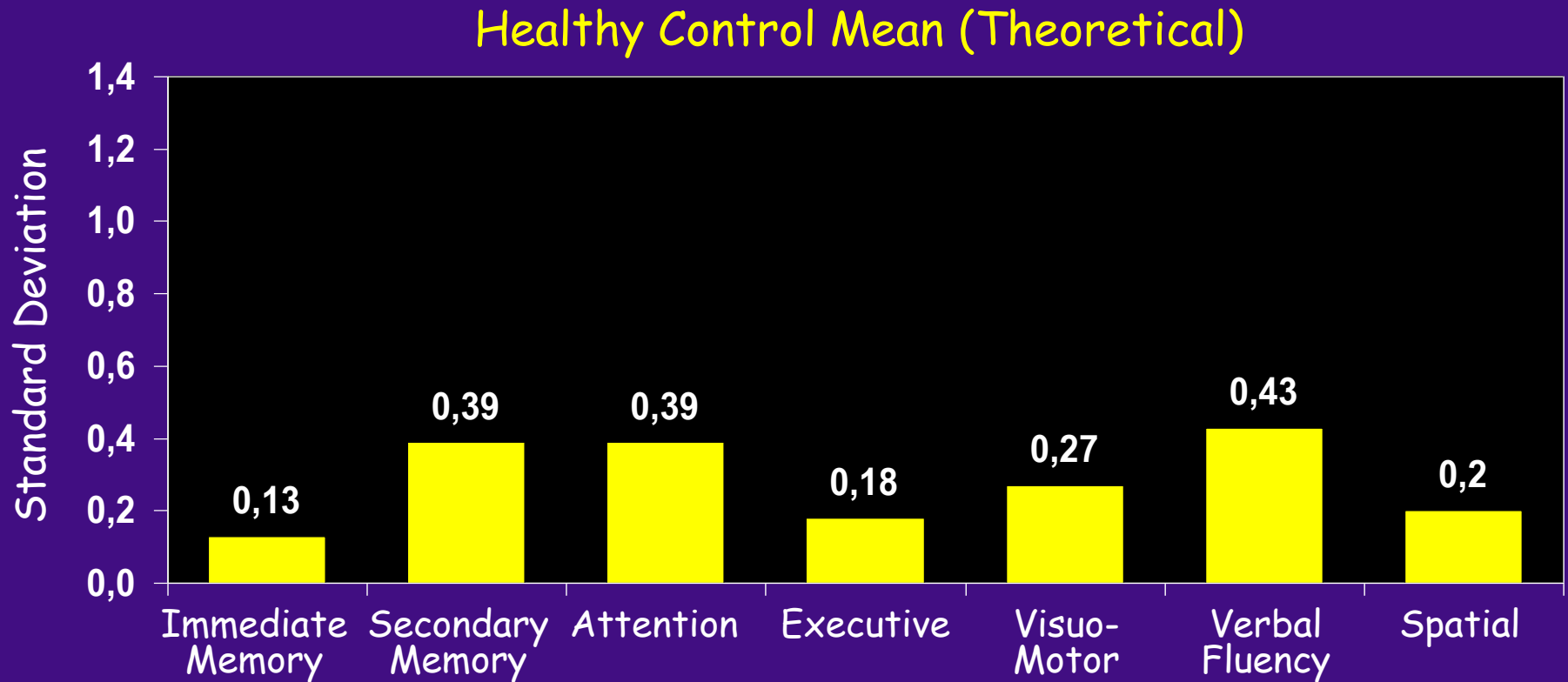
# Olanzapine vs. Other AP : Cognitive Function

Mean change from baseline, LOCF (n=15, 20, 20)



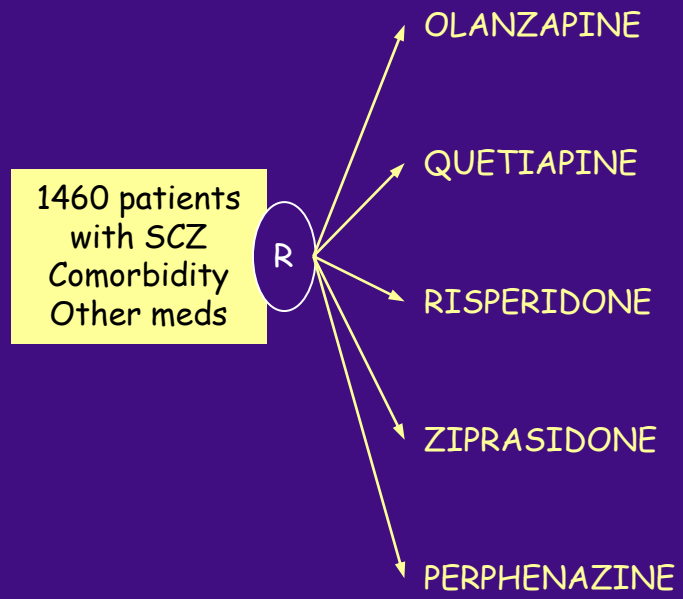
Statistically significant within-treatment: \* $p \leq 0.05$  \*\* $p \leq 0.01$  \*\*\* $p \leq 0.001$

# Effect Sizes for Average Improvement in Cognition With Atypical Antipsychotic Treatment

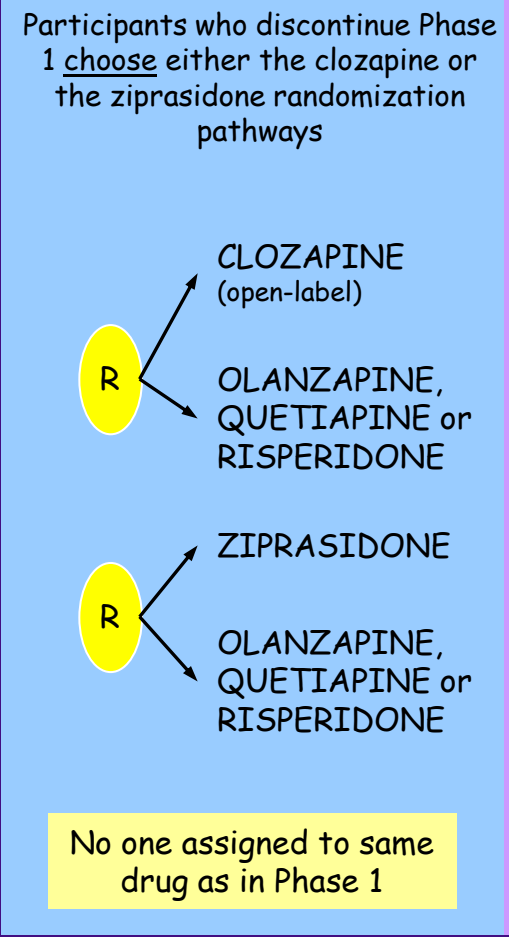


# CATIE Schizophrenia Trial Design

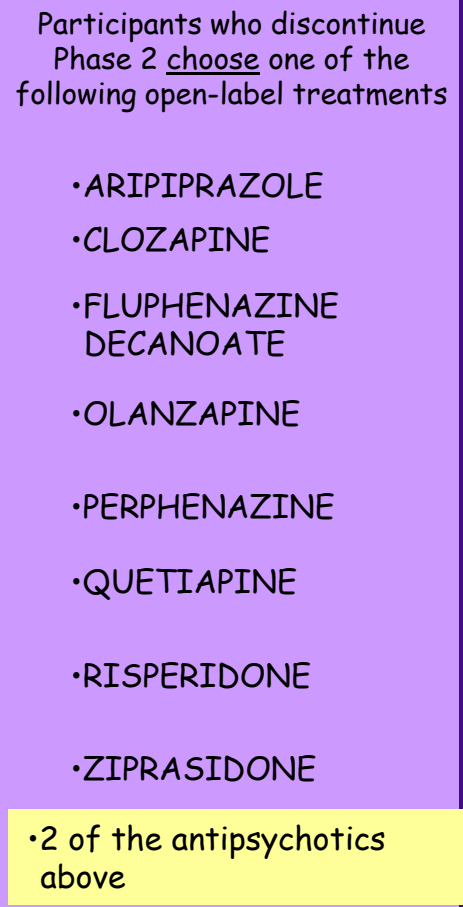
## Phase 1\*



## Phase 2

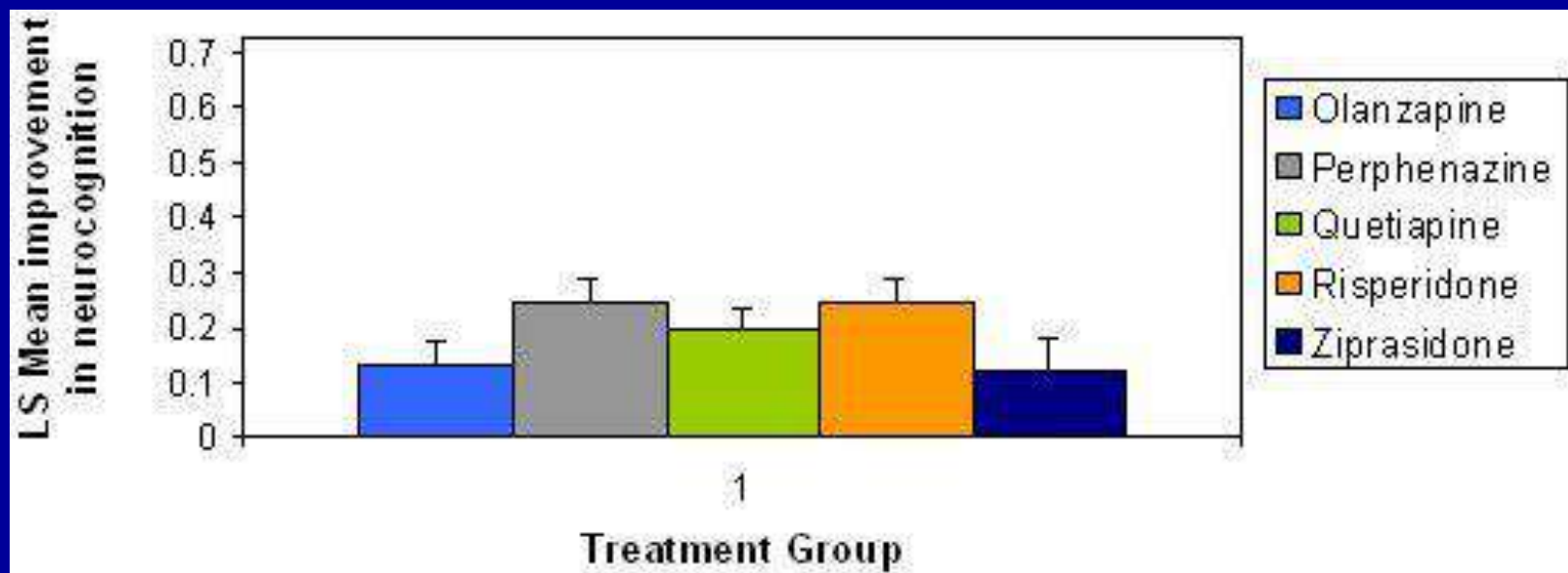


## Phase 3



\*Phase 1A: participants with TD (N=231) do not get randomized to perphenazine; phase 1B: participants who fail perphenazine will be randomized to an atypical (olanzapine, quetiapine, or risperidone) before eligibility for phase 2.

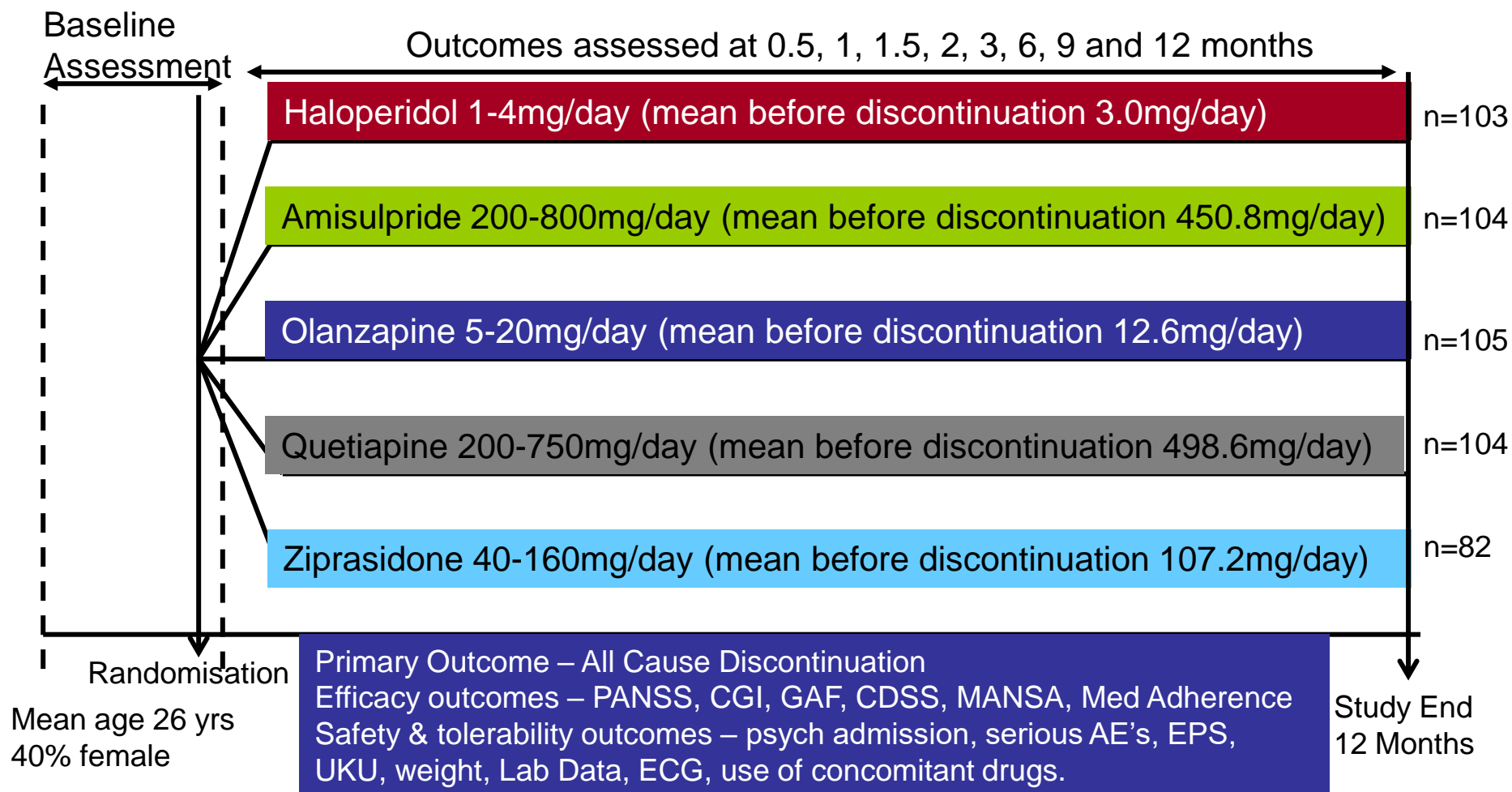
Least-squares mean improvement in neurocognitive composite score after 2 months of antipsychotic treatment, adjusted for baseline score and whether the patient had required crisis stabilization in the 3 months before study entry.



Patients with tardive dyskinesia were not included in the data presented in this figure. Only the ziprasidone data were from data collected when ziprasidone became available, after 40% of the patients had already been entered into the study.

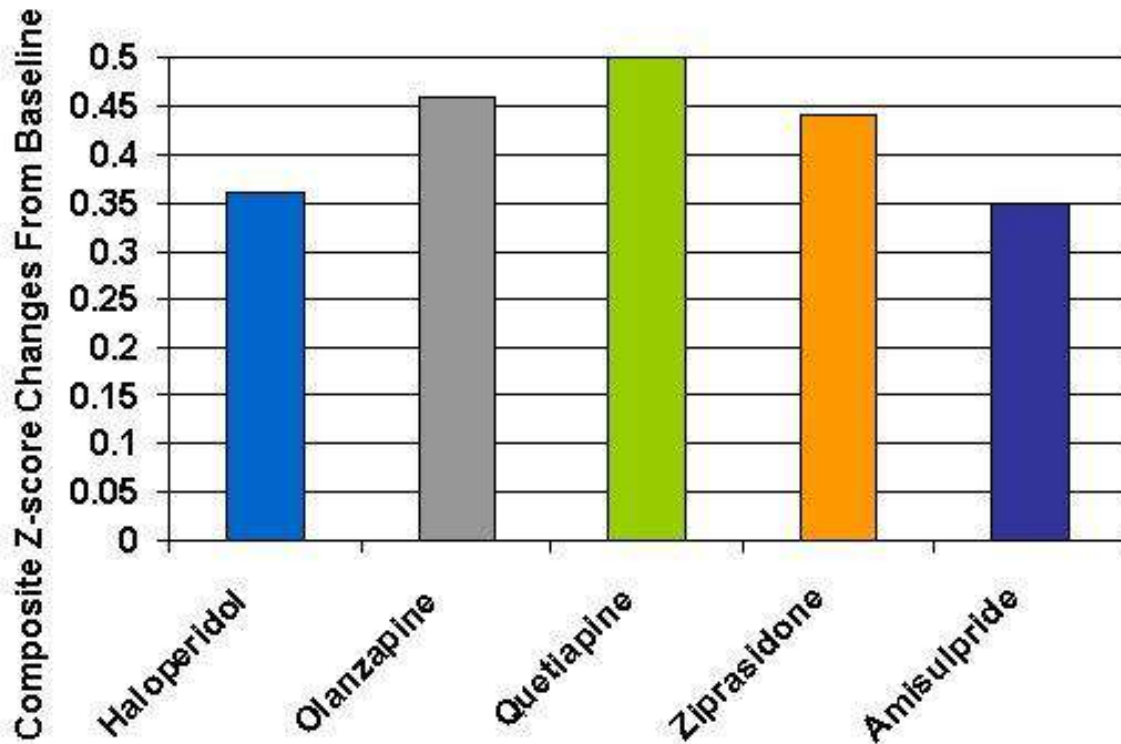
# EUFEST - Study Design

12 month Randomised Open Label Study HAL vs AMI vs OLZ vs QUET vs ZIP





# Changes in cognitive composite scores from baseline to 6 months (z-scores) by treatment group



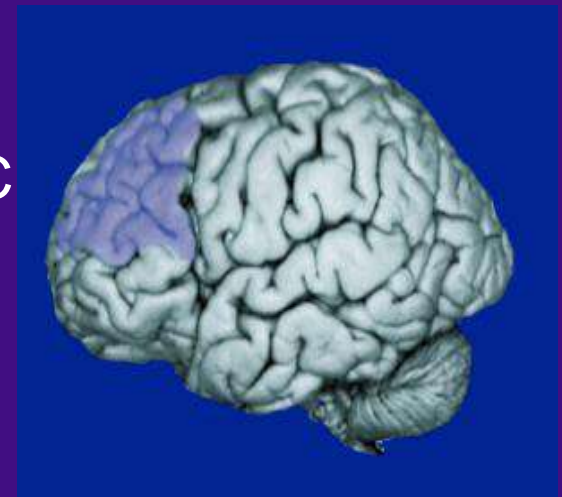
The composite scores were calculated only for the 286 subjects who completed at least 3 of the 5 cognitive tests. Test for treatment group difference:  $F = 0.56$ ,  $df = 4281$ ,  $P = .69$ ).

Reprinted with permission from the American Journal of Psychiatry,



# Cognition : Novel vs Classical

- ◆ Αποφασιστικός ο ρόλος των επιπέδων της DA στον προμετωπιαίο φλοιό
- ◆ Εμπλέκονται οι  $D_1$  RE
- ◆ **Pimavanserin**
  - Ενίσχυση της DA & ACH σε PFC
  - RIS 2mg + Pimavanserin για βελτίωση cognition
- ◆ **Idazoxan**
  - $A_2$  blocker
  - OLA + Idazoxan  $\rightarrow$   $\uparrow$ DA σε medial PFC

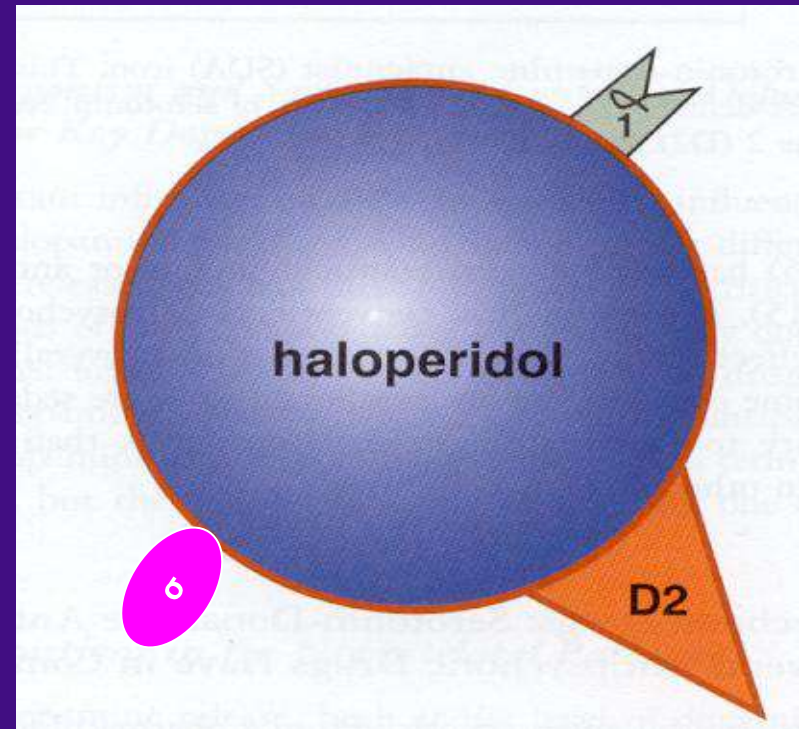


# Cognition : Novel vs Classical

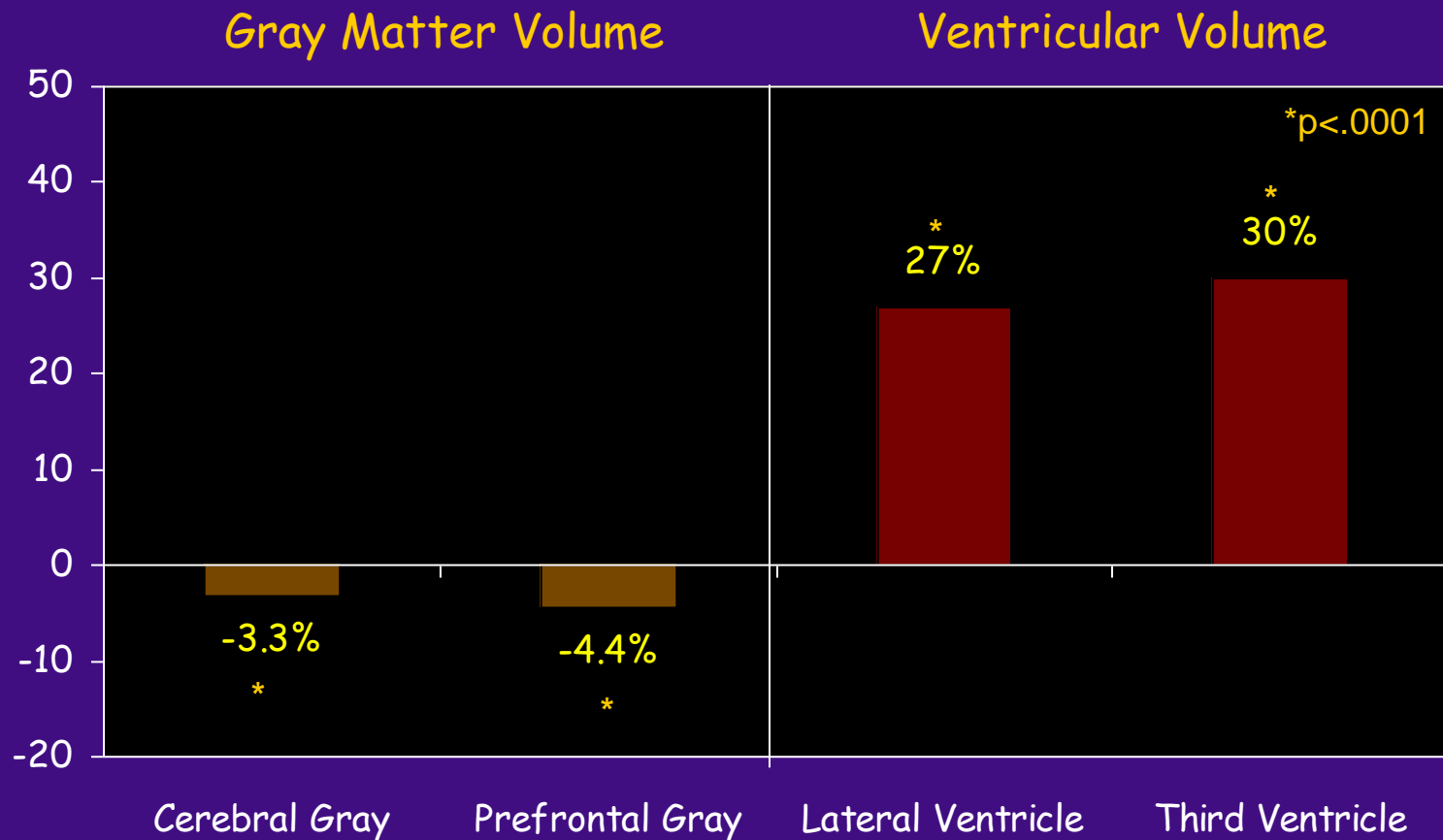
## Sigma 1 RE

- ◆ Πολυπεπτίδιο 236 AA (1976 ανακάλυψη)
- ◆ Εμπλέκονται στην NMDA activity
- ◆ (+) fluvoxamine
- ◆ (-) sertraline, HAL

## The sigma enigma



# Μειώσεις όγκου φαιάς ουσίας και αυξήσεις κοιλιακού όγκου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια



# Antipsychotic Treatment Effects on Progression of Brain Pathomorphology in First Episode Schizophrenia

Rene Kahn MD, PhD, Jeffrey Lieberman MD, Cecil Charles PhD, Tonmoy Sharma MD, Robert Zipursky MD, Raquel Gur MD, PhD, Mauricio Tohen MD, DrPH, Alan I. Green MD, Joseph McEvoy MD, Diana Perkins MD, MPH, Robert M. Hamer, PhD, Charlie Nemeroff MD, PhD, Anthony Rothchild MD, John Kuldau MD, Steve Strakowski MD, Gary Tollefson MD, PhD, and the HGDH Research Group \*

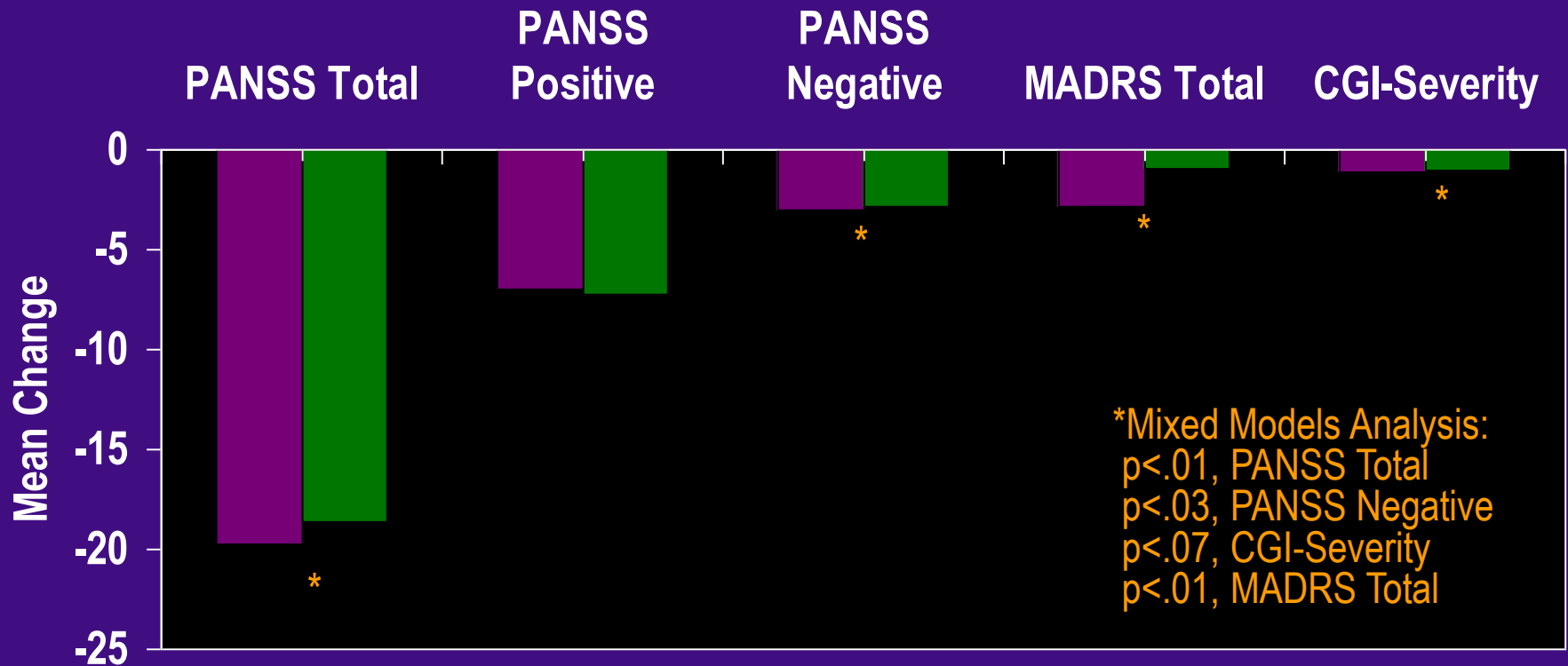
- **Study aims**

- To compare the long-term efficacy of atypical (olanzapine) and conventional (haloperidol) antipsychotic drugs
- To examine the effects of antipsychotic drug treatment on neurocognition
- To examine the effects of antipsychotic drug treatment on biomarkers measured by quantitative MRI and <sup>1</sup>H-MRS of the brain

# Summary of Study Design

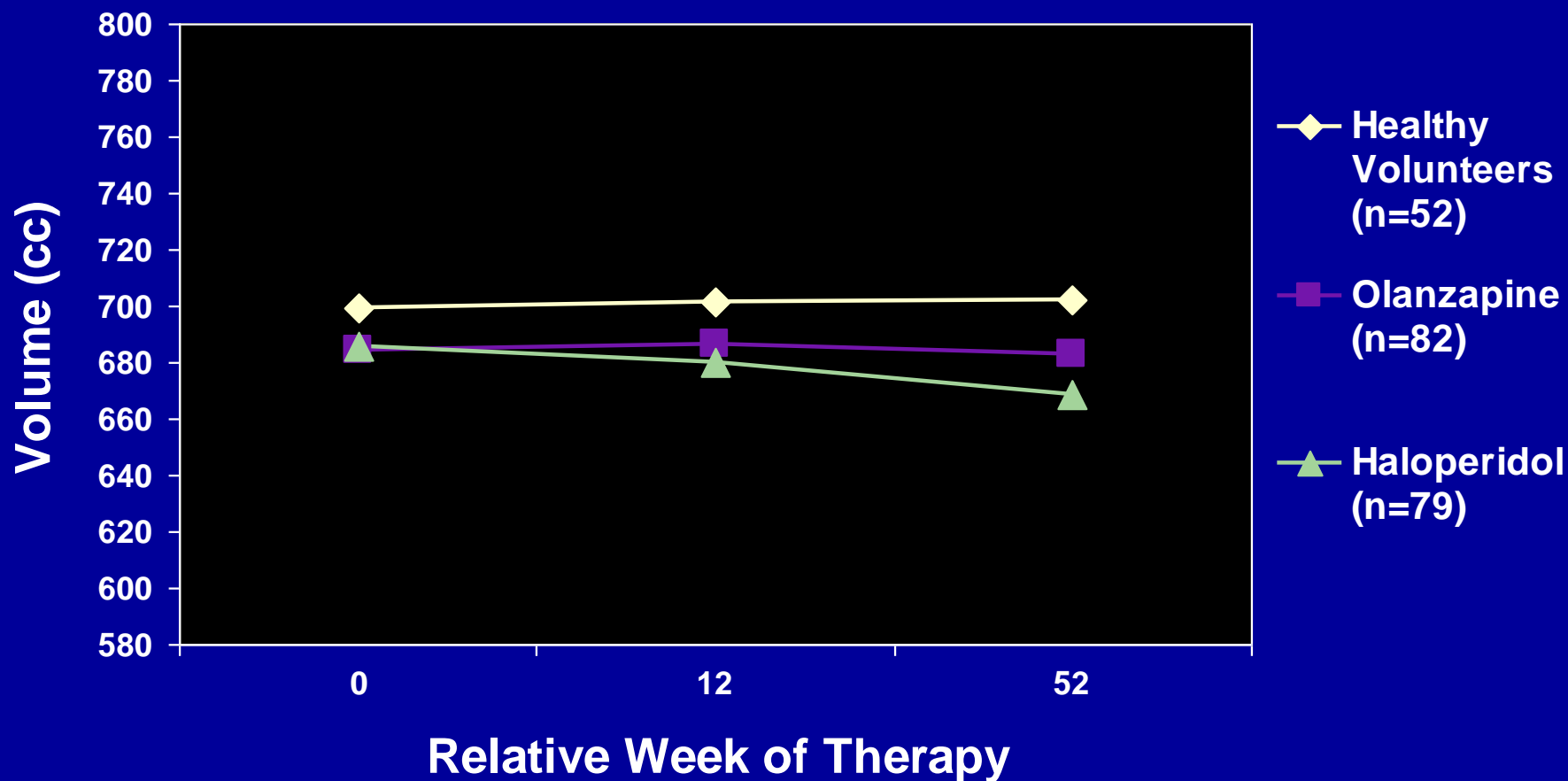
- ◆ DSM-IV criteria for **first episode of psychotic disorder** (including schizophrenia, schizophreniform disorder, and schizoaffective disorder)
- ◆ Double-blind, randomized, multicenter, international study over 104 weeks comparing **olanzapine** (5-20 mg/day) and **haloperidol** (2-20 mg/day)
  - Acute treatment phase: 12 weeks
  - Follow-up continuation phase: 92 weeks
- ◆ **MRI/MRS** and **cognitive** assessments performed at baseline and weeks 12, 24, 52, and 104

# Efficacy Measured on Psychopathology Scales (LOCF Analysis)



LOCF=last observation carried forward. PANSS=positive and negative syndrome scale. MADRS=Montgomery Asberg depression rating scale. CGI=clinical global impressions scale. Lieberman JA, et al. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1396-1404.

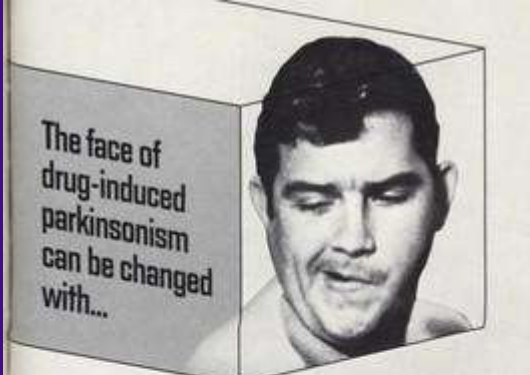
# Whole Brain Gray MRI Volumes Remain Stable During OLZ Treatment\*



\* First episode patients

# Improving Cognition in Psychiatric Patients<sup>1</sup>

- ◆ Αποφυγή αντιχολινεργικών
  - Επηρεάζουν σοβαρά, αρνητικά την μνήμη
  - Αν υφίστανται EPS, προτιμείστε ελάττωση της δοσολογίας του ΑΨ, από την προσθήκη αντιχολινεργικού
  - Αποφύγετε την χρήση αντικαταθλιπτικών με ισχυρές αντιχολινεργικές ιδιότητες




The face of drug-induced parkinsonism can be changed with...

**AKINETON<sup>®</sup>**  
(biperiden)

- relieves extrapyramidal reactions
- reduces akinesia and rigidity
- combines well with other anti-parkinson agents
- more than ten years of clinical experience

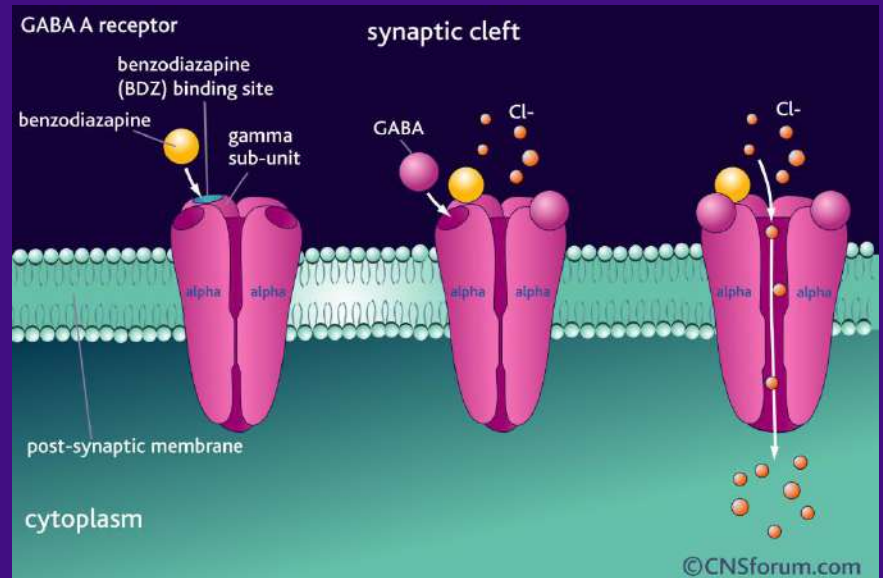
WARNINGS, PRECAUTIONS, ADVERSE REACTIONS: Isolated instances of mental confusion, euphoria, agitation and disturbed behavior have been reported in susceptible patients. Use with caution in patients with glaucoma, prostatic hypertrophy and cardiac arrhythmias. Dry mouth, blurred vision and drowsiness are mild side-effects. Some dizziness in elderly has been noted in a few patients. If gastric irritability occurs, it may be avoided by administering during or after meals. With oral administration, mild transient postural hypotension may be evident. The only known contraindication is hypersensitivity to Akineton (biperiden). **DOSEAGE:** Oral: Parkinsonism: 2 tablets, 2 mg, 3 or 4 times daily. Drug-induced extrapyramidal disorders: 1 tablet, 2 mg, 1 to 3 times daily. Parenterally, the average adult dose is 2 mg, intramuscularly or intravenously. May be repeated every 2-4 hour until resolution of symptoms is effected, but not more than 8 cumulative doses should be administered in a 24 hour period. **SUPPLIED:** Tablets—2 mg, (biperiden) Molecules HD, Ampoules—2 ml containing 5 mg. Akineton tablets in an equivalent 1.4% sodium bicarbonate solution.

 **KNOLL PHARMACEUTICAL COMPANY** - BIRKENHEAD, NEW BRUNSWICK, NEW JERSEY, U.S.A.



# Improving Cognition in Psychiatric Patients<sup>1</sup>

- ◆ Αποφυγή μακροχρόνιας χρήσης βενζοδιαζεπινών
  - Επηρεάζουν αρνητικά την μνήμη
  - Χρησιμοποιούνται περιστασιακά



# Improving Cognition in Psychiatric Patients<sup>1</sup>

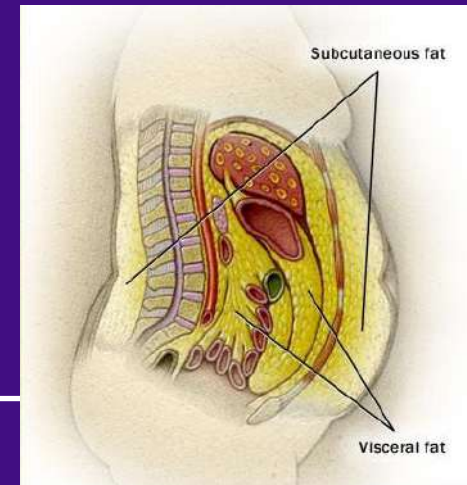
- ◆ Βοηθείστε τους ασθενείς να χάσουν βάρος
  - Πολλοί ψυχιατρικοί ασθενείς είναι υπέρβαροι / παχύσαρκοι
  - Σε μελέτες υγιών παχύσαρκων, αλλά και σχιζοφρενών, ο BMI  $\geq 25$  έχει συσχετισθεί με επηρεασμό της μνήμης (το ενδοκοιλιακό λίπος αρνητικά επηρεάζει την μνήμη)
  - Η απώλεια βάρους σαφώς θα επηρεάσει θετικά την καρδιαγγειακή θνησιμότητα



# Improving Cognition in Psychiatric Patients<sup>1</sup>

## ◆ Συστήστε τακτική άσκηση

- Η άσκηση μειώνει το ενδοκοιλιακό λίπος, άρα έμμεσα επηρεάζει την μνήμη
- Η άσκηση διεγείρει την παραγωγή **progenitor cells** στον ιππόκαμπο (κύριο ανατομικό υπόστρωμα της μνήμης), τα οποία διαφοροποιούνται σε νευρικά ή νευρογλοιακά κύτταρα
- Δεν υπάρχει ασφαλέστερος και ευκολότερος τρόπος όξυνσης της μνήμης
- Ζωηρό βάδισμα για 30min την ημέρα, επιβραδύνει την γήρανση του εγκεφάλου και βελτιώνει τις γνωστικές λειτουργίες



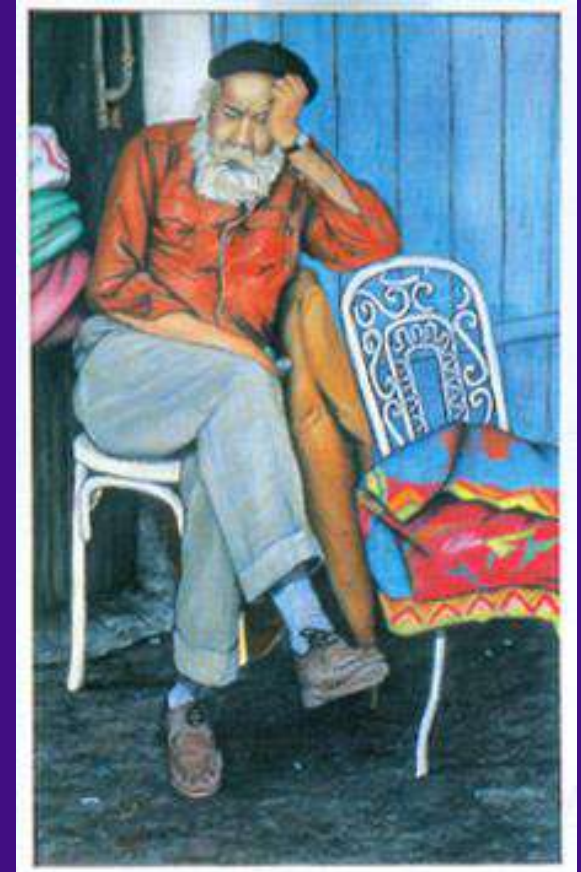
# Improving Cognition in Psychiatric Patients<sup>1</sup>

- ◆ Ενθαρρύνετε τις «διεγερτικές» δραστηριότητες
  - Πτηνά που τοποθετούνταν σε πολύχρωμα διεγερτικά κλουβιά καθημερινά, με νέα διακόσμηση κάθε μέρα, είχαν 10-20% μεγαλύτερο εγκέφαλο από εκείνα που ήταν σε μη «διεγερτικό περιβάλλον»
  - Προκαλέστε τον εγκέφαλο με σταυρόλεξα, puzzles, Sudoku, σκάκι, ή έκθεση σε καινοφανή ερεθίσματα, για να οδώσετε την διαφοροποίηση των αρχηγόνων κυττάρων του ιππόκαμπου



# Improving Cognition in Psychiatric Patients<sup>1</sup>

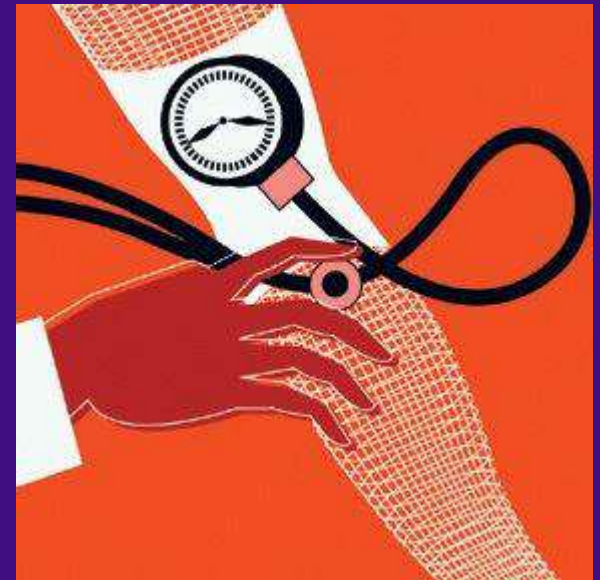
- ◆ Αποφύγετε κατασταλτικά φάρμακα
  - Η καταστολή επιβραδύνει τις γνωστικές λειτουργίες και την επεξεργασία των πληροφοριών





# Improving Cognition in Psychiatric Patients<sup>1</sup>

- ◆ Μειώστε την αρτηριακή πίεση των ασθενών
  - Οι μελέτες δείχνουν σχέση της αρτηριακής υπέρτασης με την κάμψη της μνήμης



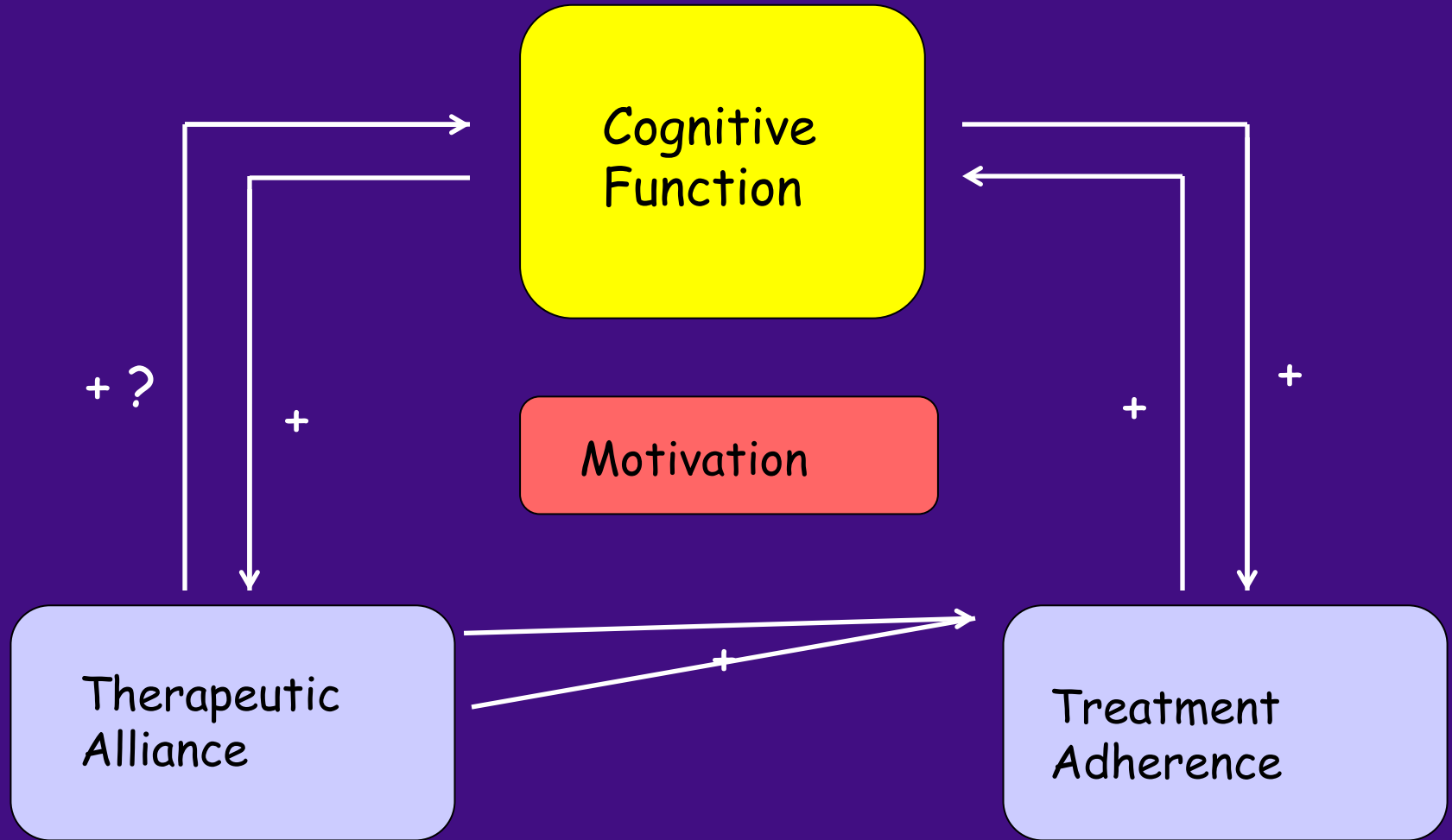
# Improving Cognition in Psychiatric Patients<sup>1</sup>

- ◆ Αντιμετωπίστε τυχόν συνυπάρχουσα αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια
  - Η επαναλαμβανόμενη εγκεφαλική ισχαιμία (κατά τις απνοϊκές περιόδους) σχετίζεται με κάμψη των γνωστικών λειτουργιών
  - Η CPAP βοηθά





# Motivation, Adherence, and Alliance : The Role of Cognition



# ΑΨ & Αρνητικά συμπτώματα



# Negative Symptoms : Treatment

- ◆ Γενικά θεωρούνται ανθεκτικά στις θεραπευτικές παρεμβάσεις
- ◆ Υπάρχουν ενδείξεις όμως που υποδηλώνουν απάντηση σε
  - Φαρμακευτικές
  - Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις



# Negative Symptoms : Treatment

- ◆ Καλύτερη ανταπόκριση υφίσταται για
  - Τα δευτεροπαθή αρνητικά
  - Τα αρνητικά της ψυχωτικής φάσης της νόσου (φάση συνύπαρξης με θετικά συμπτώματα)
- ◆ Καλύτερη προσέγγιση για τα δευτεροπαθή αρνητικά είναι η στόχευση του υποκείμενου αιτίου
  - Πχ αντιμετώπιση της akinesia
    - Ελάττωση ΔΣ του ΑΨ
    - Προσθήκη αντιχολινεργικού
    - Αλλαγή σε άτυπο ΑΨ



# Negative Symptoms : Treatment

- ◆ Καλύτερη προσέγγιση για τα δευτεροπαθή αρνητικά είναι η στόχευση του υποκείμενου αιτίου
  - Πχ αντιμετώπιση της συνυπάρχουσας κατάθλιψης
    - Προσθήκη αντικαταθλιπτικού
    - Αλλαγή σε άτυπο ΑΨ με αντικαταθλιπτικές ιδιότητες



- 23 μελέτες, (n=819)
- Add on antiDEP ή PLC
- Effect size -0,48

# BJP The British Journal of Psychiatry Psych

## **Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis**

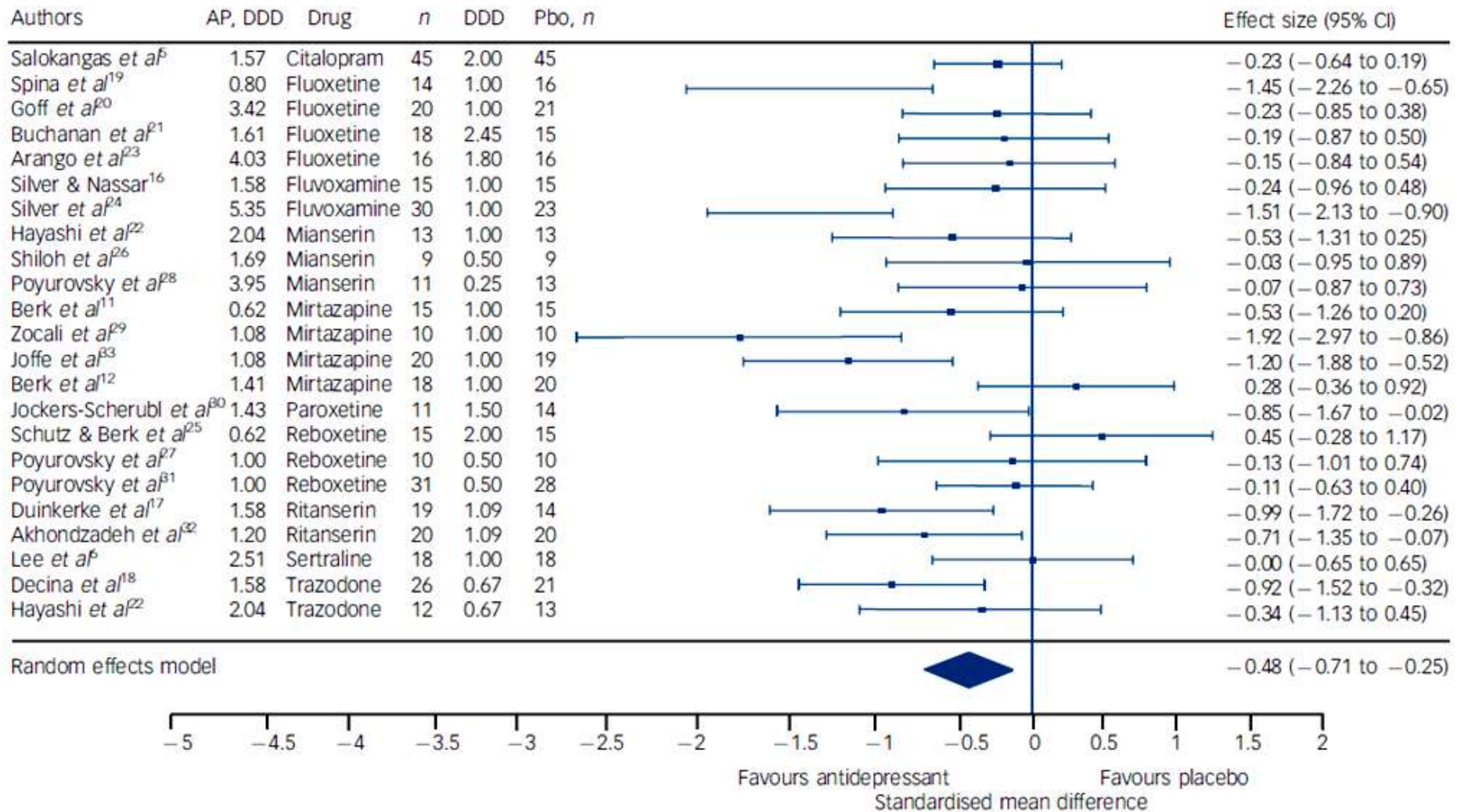
Surendra P. Singh, Vidhi Singh, Nilamadhab Kar and Kelvin Chan  
*BJP* 2010, 197:174-179.

Access the most recent version at DOI: [10.1192/bjp.bp.109.067710](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.067710)

---



# Efficacy of AntiDEPR on Negative Symptoms of Chronic Schizophrenia





# Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia (Review)

Rummel-Kluge C, Kissling W, Leucht S

Guidelines recommend adding antidepressants to antipsychotics for people with schizophrenia who have persisting negative symptoms. The combination of antipsychotics and antidepressants may be more effective in treating negative symptoms of schizophrenia than antipsychotics alone, but the quality of information is currently too limited to come to any firm conclusions.



20% ελάττωση στα  
αρνητικά συμπτώματα

# Negative Symptoms : Treatment

- ◆ Καλύτερη προσέγγιση για τα δευτεροπαθή αρνητικά είναι η στόχευση του υποκείμενου αιτίου
  - Πχ αντιμετώπιση της περιβαλλοντικής μονοτονίας και της έλλειψης ερεθισμάτων
    - Μεταφορά του ασθενούς σε υποστηρικτικό περιβάλλον με περισσότερα ερεθίσματα (όχι πολλά όμως)



# Second generation versus first generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis

---

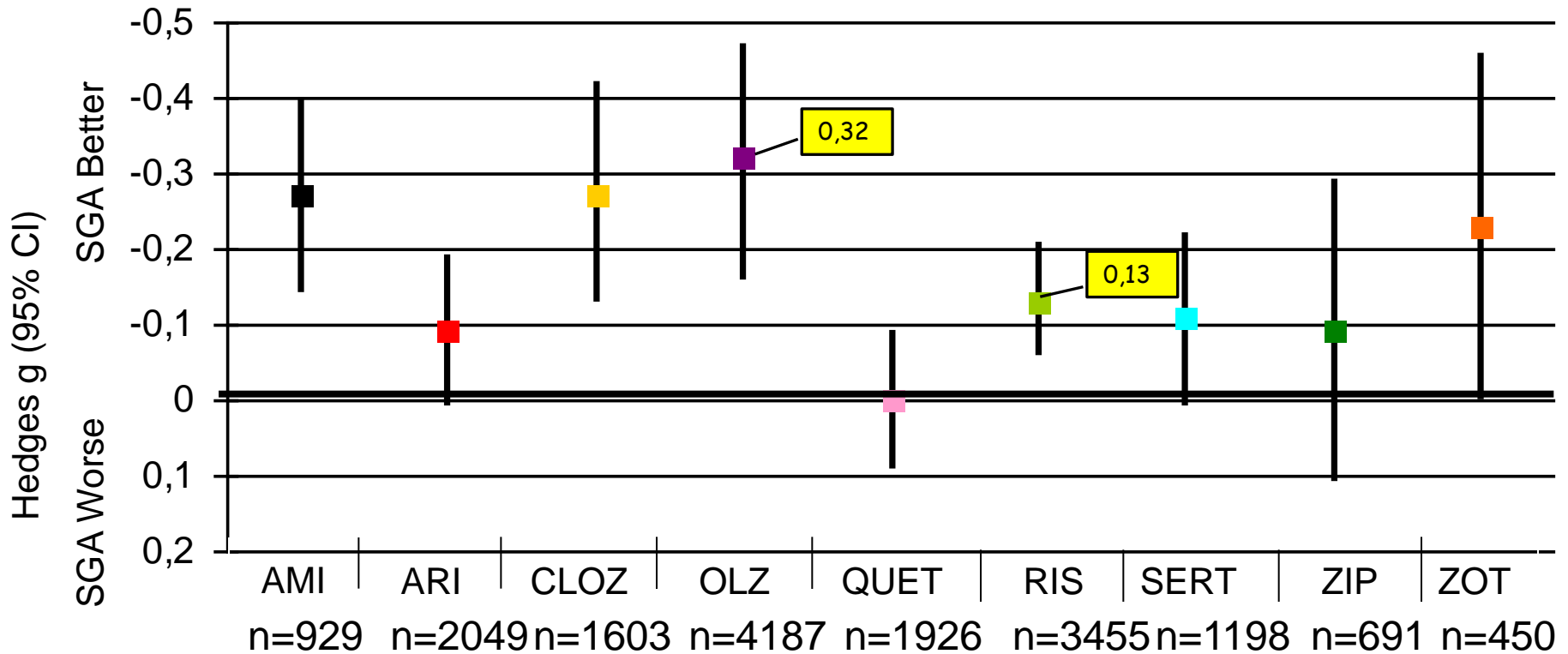
Stephan Leucht, Caroline Corves,  
Dieter Arbter, Rolf R Engel,  
Chunbo Li, John M Davis

The Lancet Volume 373, issue 9657,  
pages 31-41, Jan 2009.

150 DB studies, 21.533 pts



# Efficacy - Negative Symptoms

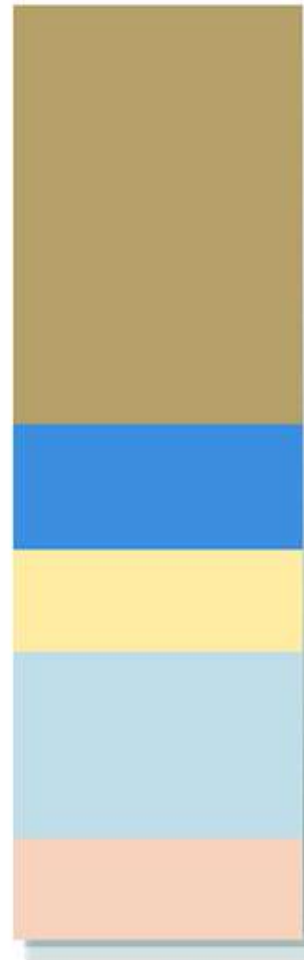


Four second generation drugs, amisulpride, clozapine, olanzapine and risperidone were more efficacious for the treatment of negative symptoms than first generation drugs.

# Υπεροχή των άτυπων ΑΨ

## Key

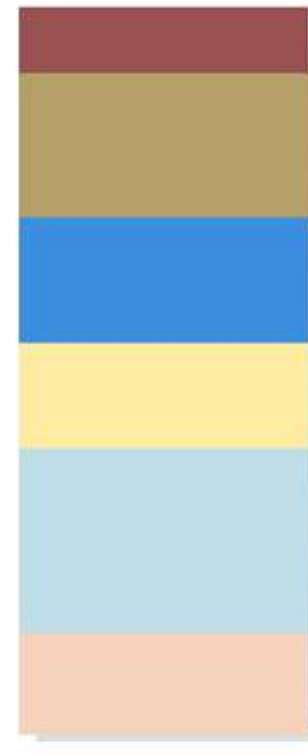
- Symptoms associated with extrapyramidal side effects
- Psychotic phase (negative symptoms associated with positive symptoms)
- Symptoms associated with environmental deprivation
- Symptoms associated with depression
- Deterioration
- Premorbid symptoms



**Untreated negative symptoms**



**With typical antipsychotic treatment**

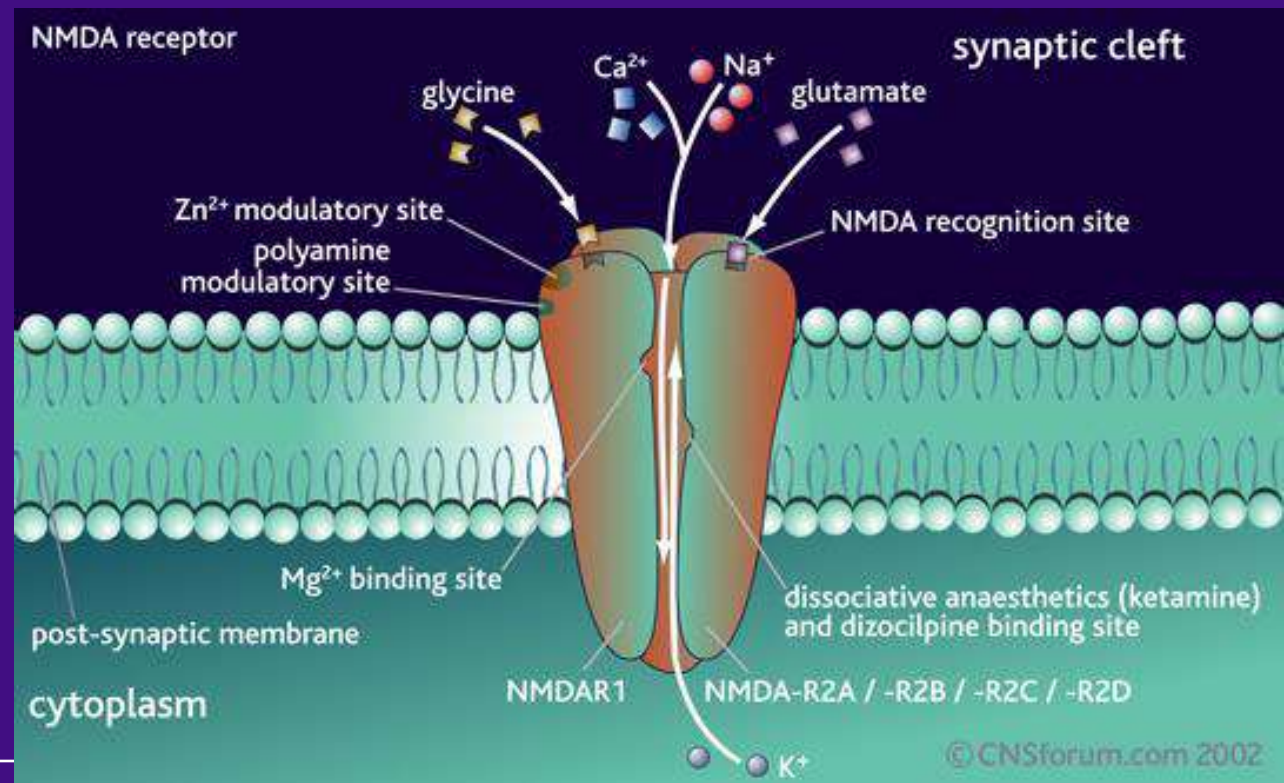


**With atypical antipsychotic treatment**

# Glutamatergic agents

## ◆ D cycloserine

- Partial agonist at glycine modulatory site of NMDA RE





# A Placebo-Controlled Trial of D-Cycloserine Added to Conventional Neuroleptics in Patients With Schizophrenia

Donald C. Goff, MD; Guo  
David A. Schoenfeld, PhD; Lou

PhD;

• Προσθήκη 50mg/day D-Cycloserine (n=23) ή

PLC (n=24) σε σχήμα κλασσικού ΑΨ

**Background:** In a preliminary dose-finding study, D-cycloserine, a partial agonist at the glycine modulatory site of the glutamatergic N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, improved negative symptoms and cognitive function when added to conventional neuroleptics at a dose of 50 mg/d.

1 in the placebo group. The mean reduction in negative symptoms with D-cycloserine (23%) was significantly greater than with placebo (7%) as calculated by slopes representing Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) total scores. Improvement of negative symptoms was predicted by low neuroleptic dose and low baseline SANS total score. No differences were found in performance on any cognitive test between groups or in changes in any other clinical measure. Clinical response did not correlate significantly with serum amino acid concentrations at baseline or with concentrations of D-cycloserine at weeks 4 and 8.

**Methods:** Forty-seven patients with schizophrenia meeting criteria for deficit syndrome were randomized to D-cycloserine, 50 mg/d (n=23) or placebo (n=24) added to their conventional neuroleptic for an 8-week, double-blind trial. Clinical assessments were performed at baseline and at weeks 1, 2, 4, 6, and 8. Serum concentrations of D-cycloserine, relevant amino acids, and homovanillic

• Υψηλό επίπεδο NS

• Χαμηλό επίπεδο EPS & DEPR symptoms

• 8 εβδομάδες διάρκεια

• Μέση ελάττωση στα NS

• 23% D-Cycloserine

• 7% PLC





«Είμαι, κατ' αρχάς, ένας  
ορθολογιστής και ακόμα  
χειρότερα, ένας  
ορθολογιστής λεπτολόγος  
και αναλυτικός»

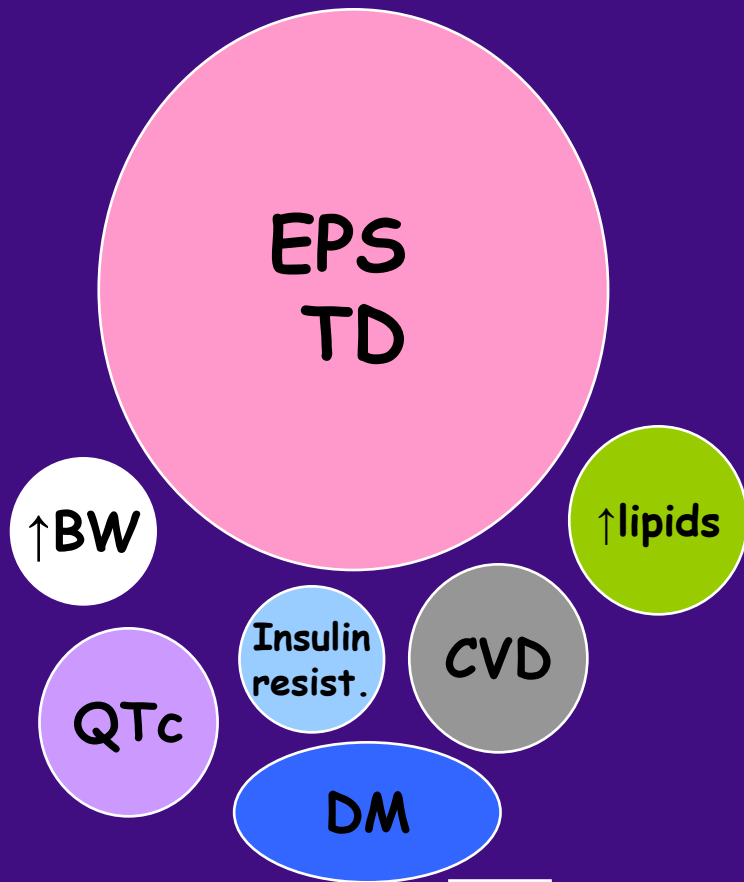
Φερνάντο Πεσόα

# The Concept of Treatment Effectiveness

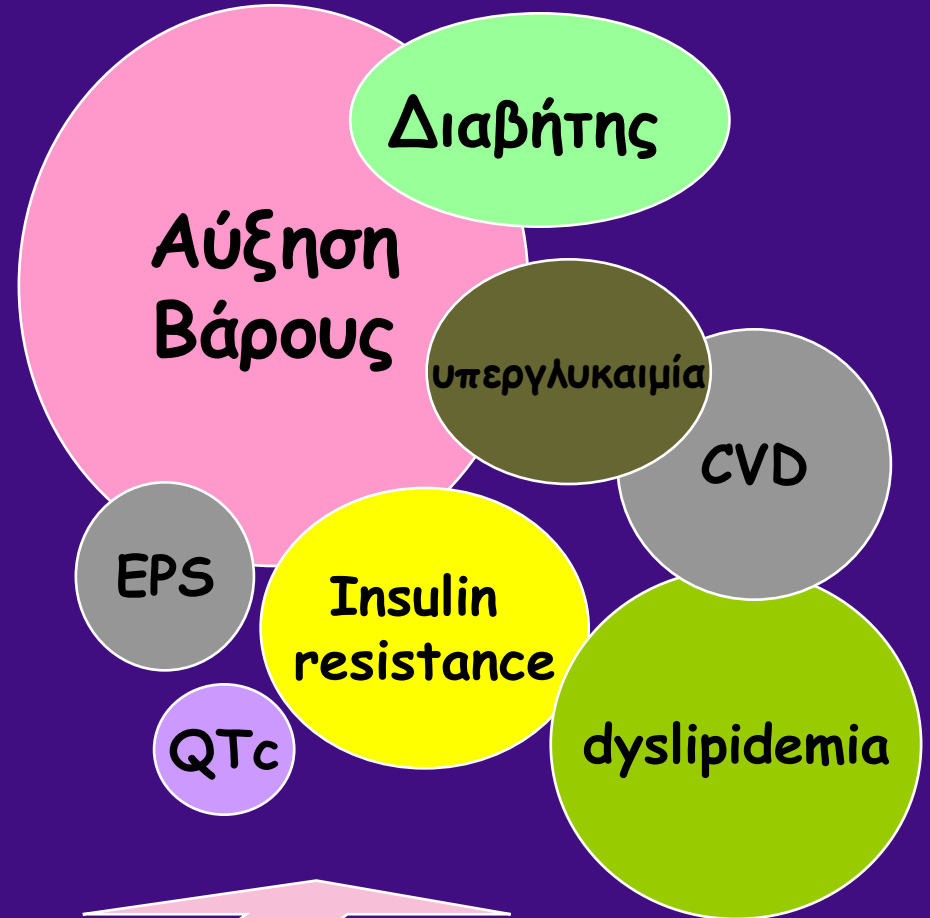


# Side Effects of Atypical Antipsychotics : Shift in Risk Perception

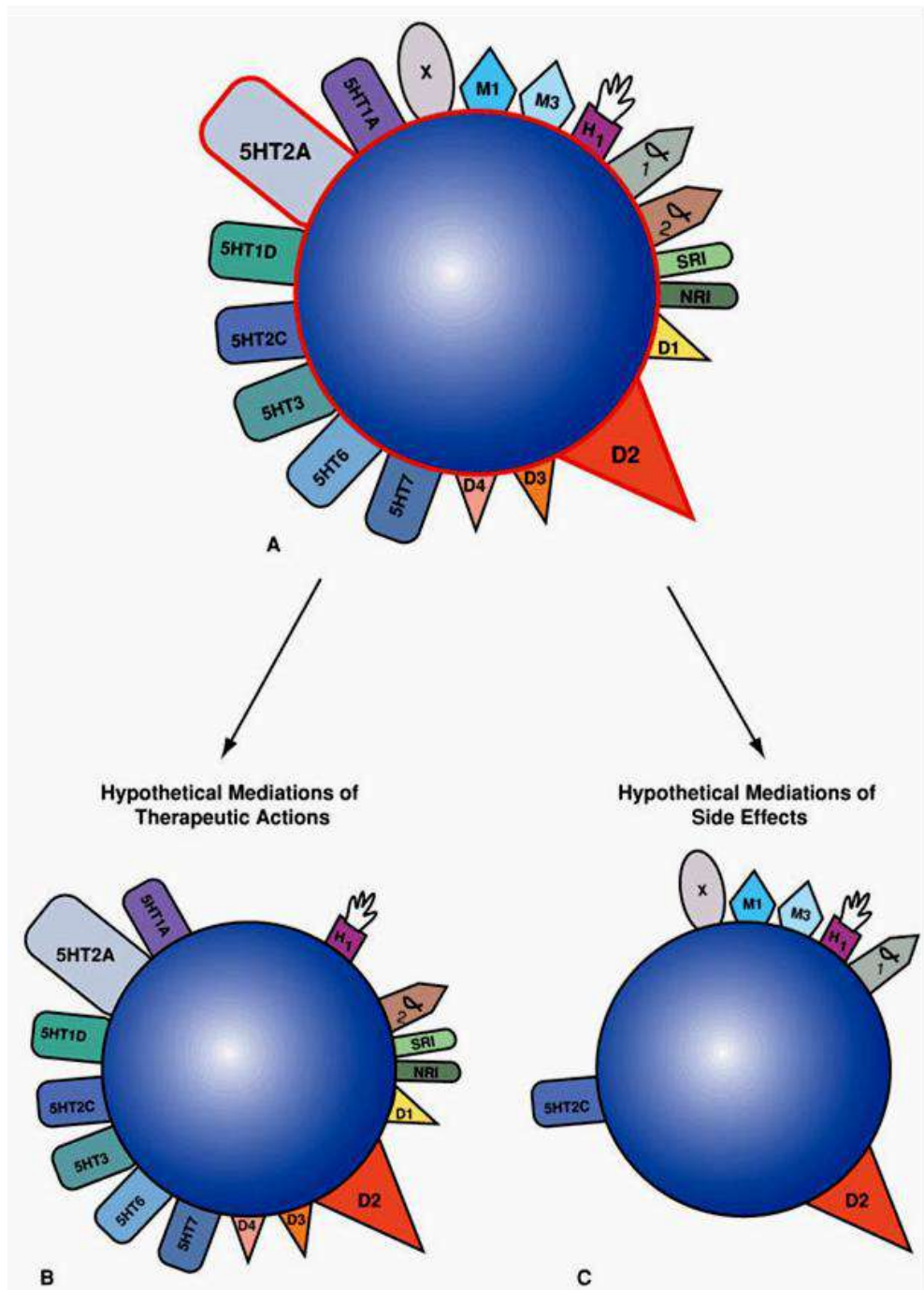
## Prior safety concerns



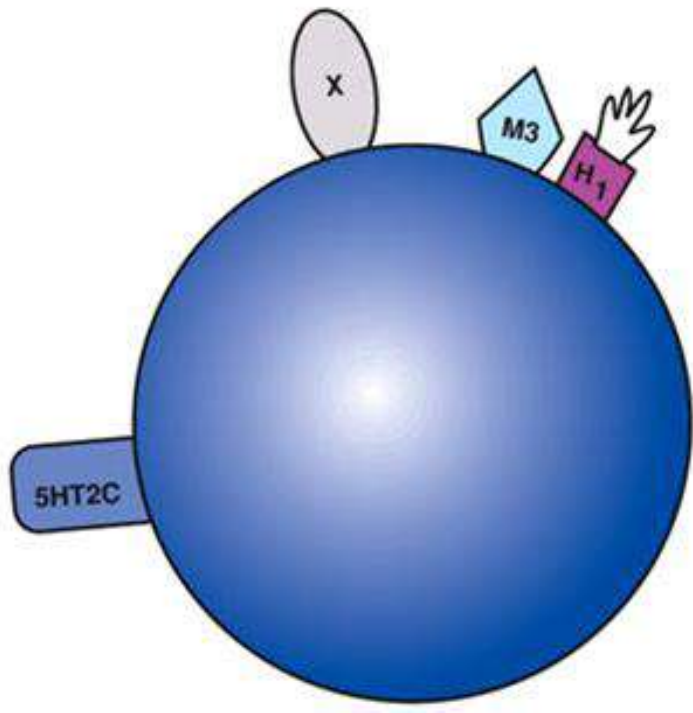
## Current safety concerns



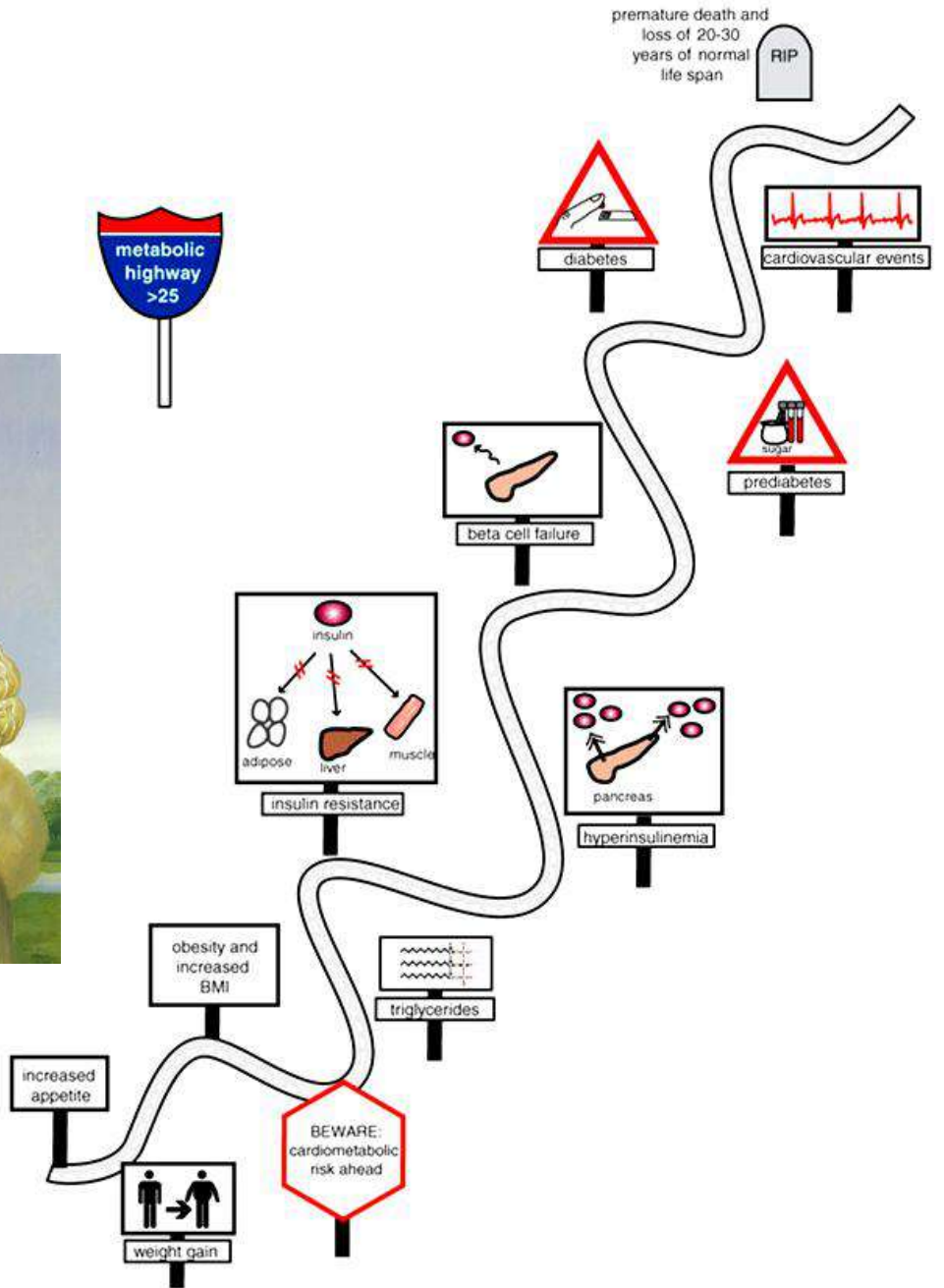
# Antipsychotics Binding Properties



# Which Receptors Hypothetically Mediate Cardiometabolic Risk?

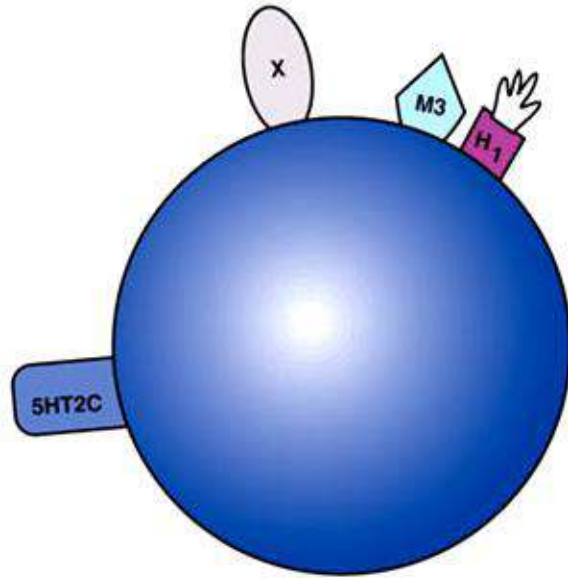


# The Metabolic Highway

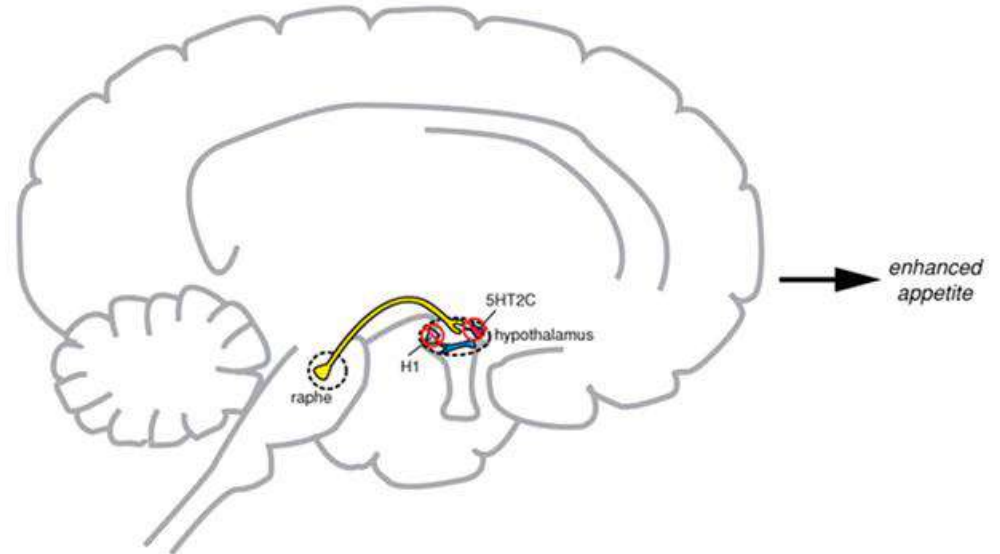




# Which Receptor Hypothetically Mediates Cardiometabolic Risk



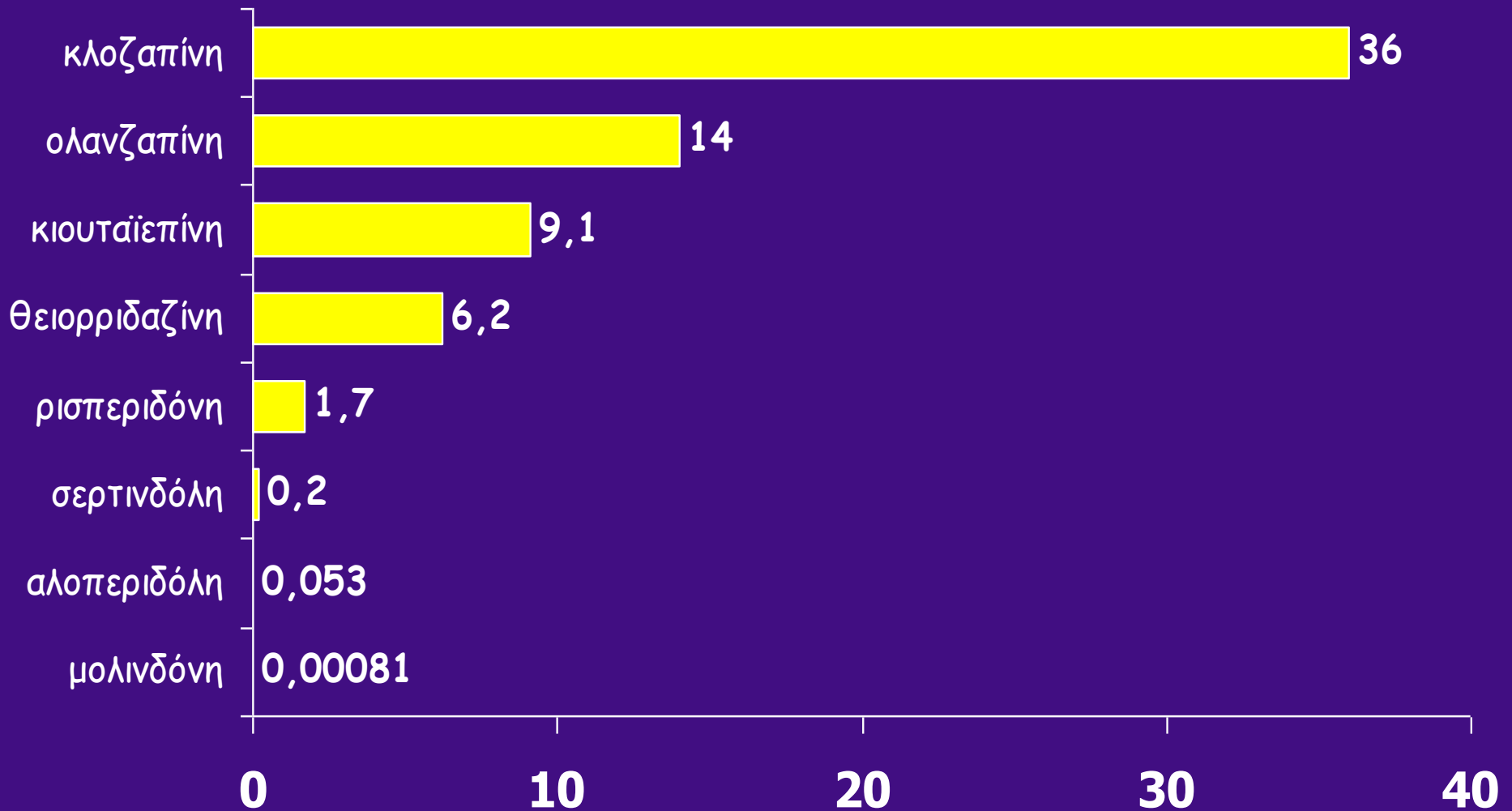
Histamine H1 with Serotonin 2C Antagonism May Stimulate Appetite





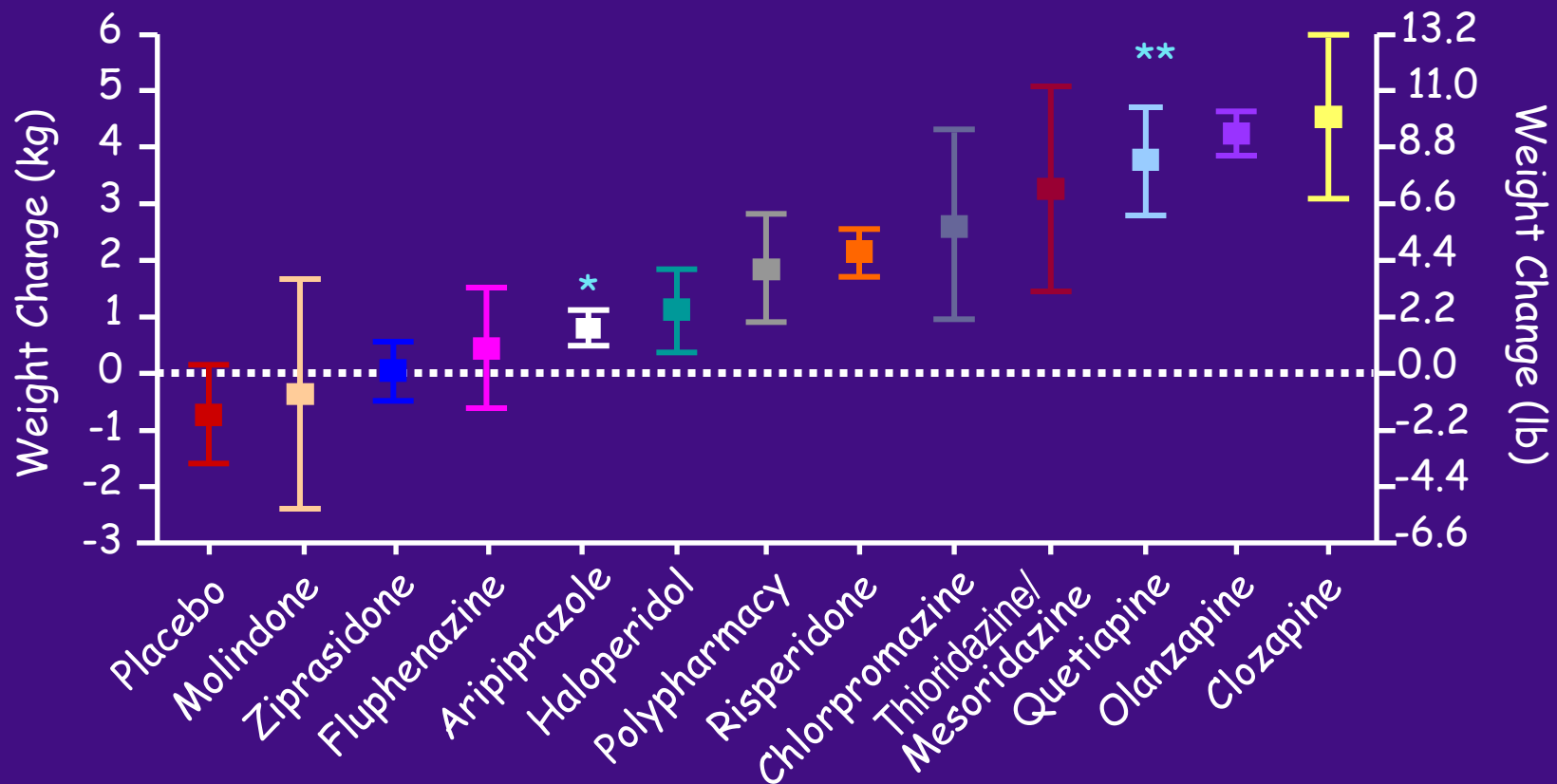
# Φαρμακολογικές Επιδράσεις των ΑΨ στους ΝΤ / Υποδοχείς

## H1 αποκλεισμός



# Mean Change in Weight With Antipsychotics

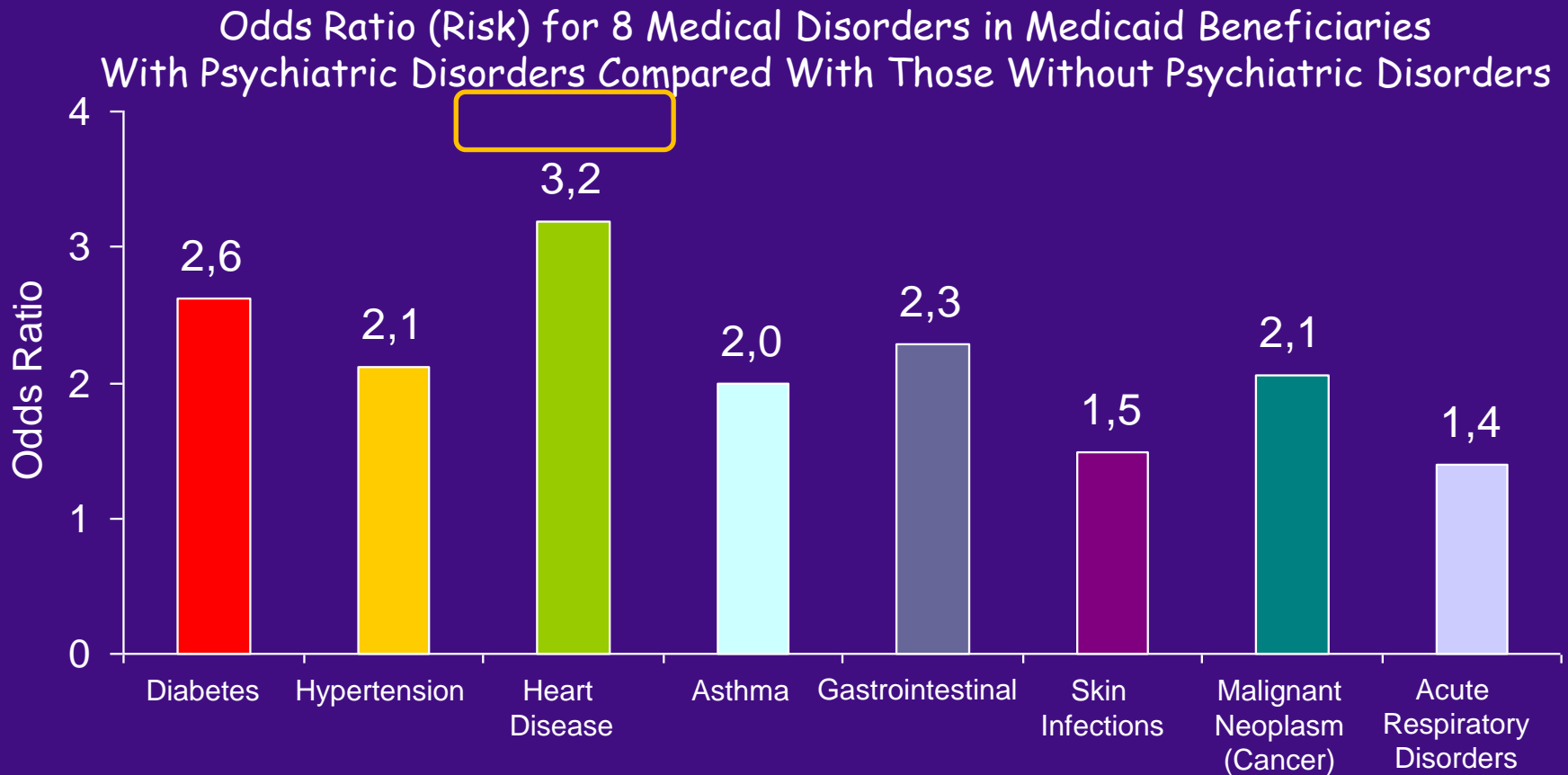
## Estimated Weight Change at 10 Weeks on "Standard" Dose



Adapted from: Allison DB, et al. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1686-1696.

\*4-6 week pooled data from Marder SR, et al. *Schizophr Res*. 2003;61(2-3):123-136. \*\*Extrapolated from 6-week data.

# Medical Morbidity in Patients With Psychotic Disorders<sup>1</sup>



# Cardiovascular disease

- ◆ Το πιεστικότερο πρόβλημα υγείας και η κύρια αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο

(Bonow et al 2002)

- ◆ Η WHO υπολογίζει ότι **16.7** εκατομμύρια άτομα σε παγκόσμιο επίπεδο καταλήγουν σε ετήσια βάση από CVD (κύρια καρδιακή προσβολή ή ΑΕΕ)

(WHO 2005)

# Cardiovascular disease

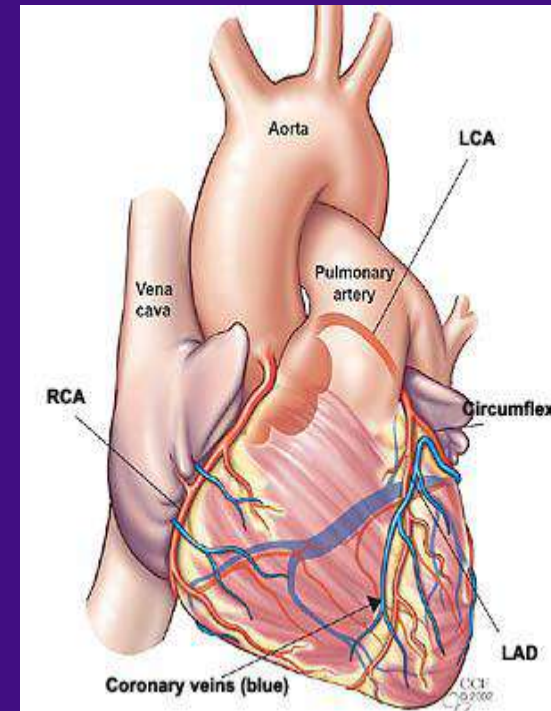
- ◆ Αν και το 80% του προβλήματος προέρχεται από χώρες με χαμηλό ή μέσο εισόδημα, έχει ήδη υπερβεί τις δυτικού τύπου κοινωνίες
- ◆ Παρά
  - τις εξελίξεις στις ΜΕΘ
  - την διαθεσιμότητα νέων τεχνικών επαναιμάτωσης
  - την αυξημένη διαθεσιμότητα απινιδωτών
  - την χρήση aspirin & B blockers

Τα CVD απαρτίζουν το **38%** του συνόλου των θανάτων στις ΗΠΑ

(American Heart Association)

# Cardiovascular disease

- ◆ Τα άτομα με σοβαρά και χρόνια ψυχικά νοσήματα, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας/θνησιμότητας

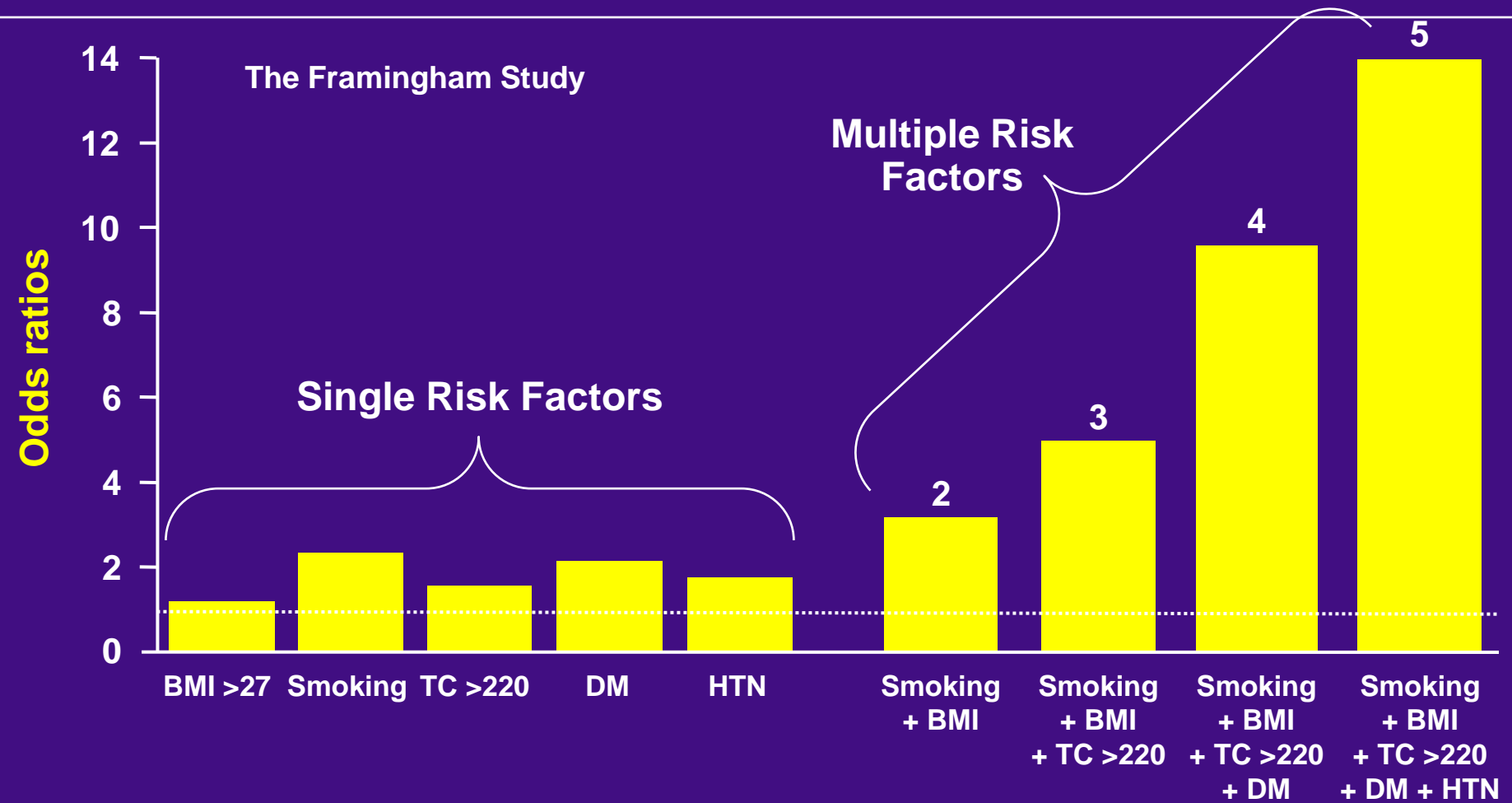




# Cardiovascular disease

- ◆ **Goff et al (Schizophrenia research: 80; 45-53, 2005)**
  - Με χρήση του Framingham CHD risk function
  - Υπολόγισαν τον 10ετή κίνδυνο για στεφανιαία νόσο σε 689 ασθενείς της μελέτης CATIE (κατά την αρχική εκτίμηση)
  - Τον συνέκριναν με τον αντίστοιχο matched (ως προς το φύλο, την ηλικία και την φυλή) ομάδας ελέγχου
  - Και οι άνδρες και οι γυναίκες με σχιζοφρένεια είχαν **αυξημένο** κίνδυνο (♂ 9,4 vs 7% & ♀ 6,3% vs 4,2%)

# Cardiovascular risk factors

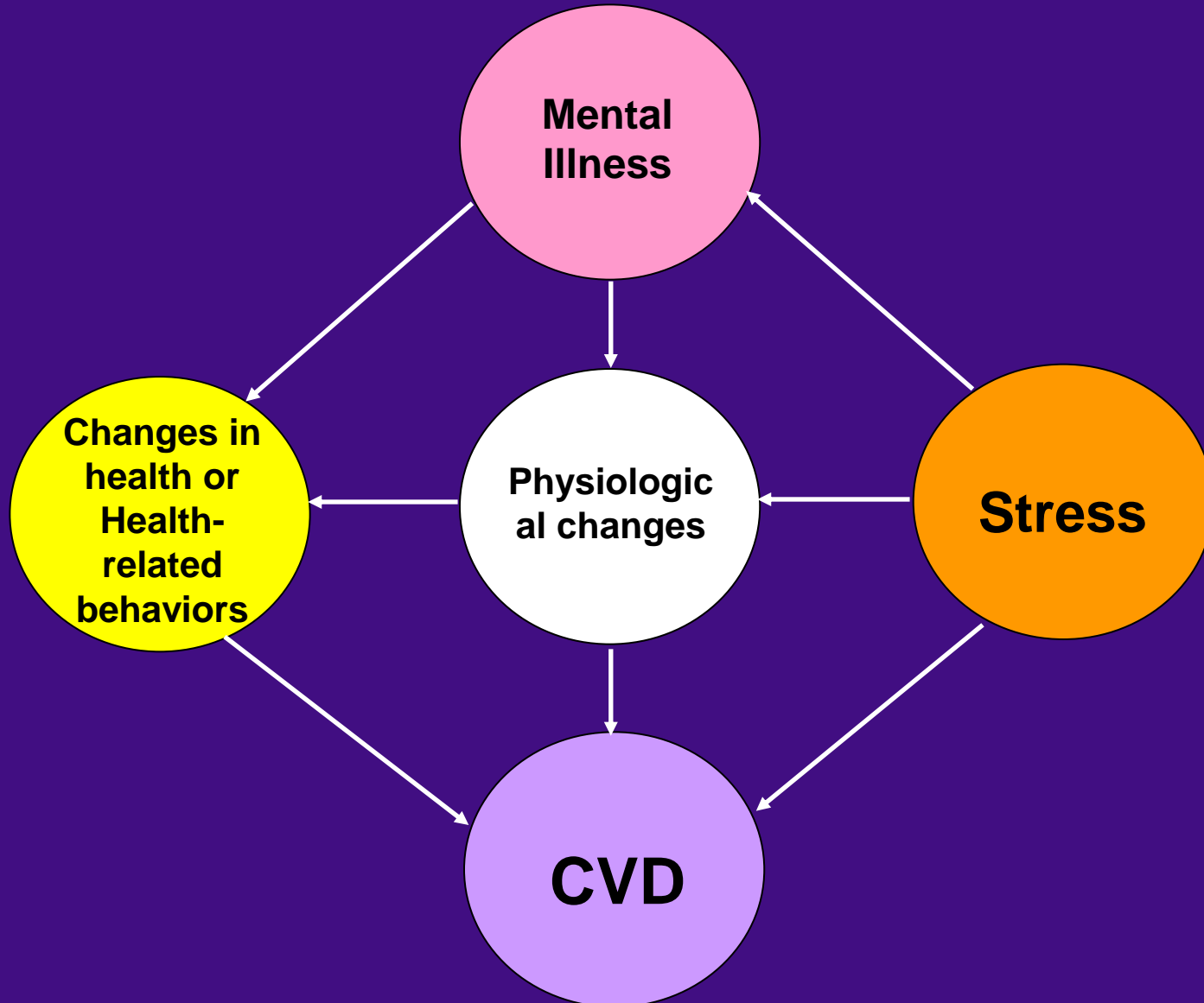


BMI = body mass index; TC = total cholesterol; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension

# Γιατί τα άτομα με ψυχικό νόσημα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για CVD?

- ◆ Το ψυχικό νόσημα συνεπάγεται μεταβολές στην υγεία του πάσχοντα (πχ **unhealthy behaviors**)
- ◆ Το ψυχικό νόσημα σχετίζεται με φυσιολογικές μεταβολές που αρνητικά επηρεάζουν το καρδιαγγειακό σύστημα
- ◆ Ίσως υπόκειται κοινός αιτιοπαθογενετικός παράγοντας (πχ στρες)

# Plausible pathways between mental illness and CVD



# Γιατί τα άτομα με ψυχικό νόσημα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για CVD?

- ◆ Το ψυχικό νόσημα συνεπάγεται μεταβολές στην υγεία του πάσχοντα (πχ **unhealthy behaviors**)
- ◆ Το ψυχικό νόσημα σχετίζεται με φυσιολογικές μεταβολές που αρνητικά επηρεάζουν το καρδιαγγειακό σύστημα
- ◆ Ίσως υπόκειται κοινός αιτιοπαθογενετικός παράγοντας (πχ στρες)

# Changes in Health

- ◆ Πτωχή συμμόρφωση (στις οδηγίες του καρδιολόγου όταν διαπιστωθεί καρδιακό νόσημα)
  - Είναι σαφώς μεγαλύτερη σε άτομα με ψυχικά νοσήματα
- ◆ Παραμέληση του συστήματος για τον ψυχικά ασθενή
- ◆ Παράγοντες κινδύνου για CVD





# Cardiac Risk Factors

## Μη τροποποιούμενοι

- ◆ Μεγάλη ηλικία
- ◆ Κληρονομική προδιάθεση CVD
- ◆ Φύλο



# Cardiac Risk Factors

## Τροποποιήσιμοι

- ◆ Κάπνισμα
- ◆ Δυσλιπιδαιμία
- ◆ Υπέρταση
- ◆ Παχυσαρκία
- ◆ Σακχαρώδης διαβήτης
- ◆ Life style factors : διαίτα, άσκηση
- ◆ Νέοι παράγοντες κινδύνου (CRP, homocysteine, fibrinogen, λιποπρωτεΐνη A)



# Σχιζοφρένεια και κάπνισμα

- ◆ Επικράτηση έως και 92%  
(Mc Evoy & Brown 1999)
- ◆ Οι σχιζοφρενείς εισπνέουν περισσότερη νικοτίνη ανά τσιγάρο, σε σύγκριση με τους λοιπούς καπνιστές  
(Olincy et al 1997)
- ◆ USA, άτομα με ψυχική νόσο :  
**50%** της tobacco market  
(Lasser 2000)



# Κάπνισμα και Καρδιαγγειακό

- ◆ ↑ επιπέδου κατεχολαμινών
- ◆ ↓ HDL
- ◆ Επηρεασμός αρτηριακής αγγειοδιαστολής
- ◆ ↑ πηκτικότητας

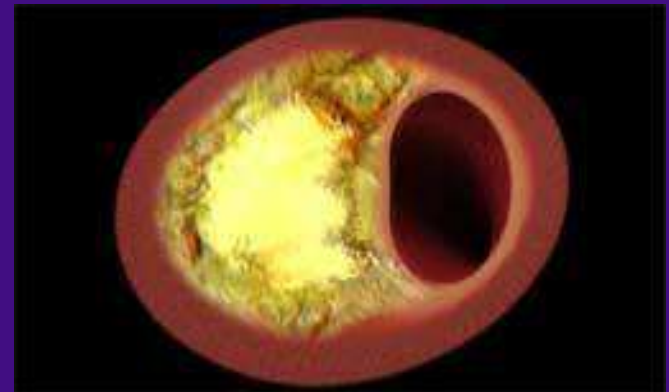
Άρα : αρτηριοσκλήρυνση,  
αγγειακός τραυματισμός,  
↑ πηκτικότητας



# Σχιζοφρένεια και Δυσλιπιδαιμία

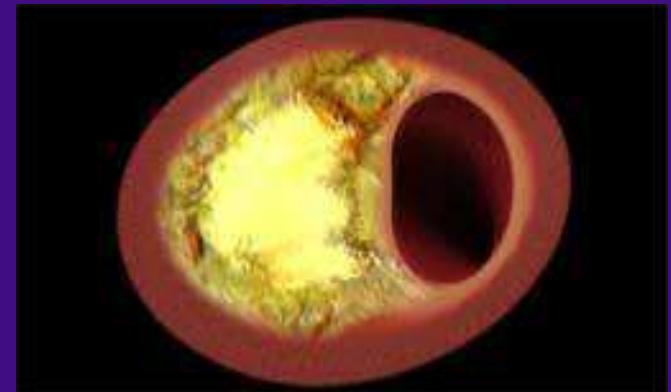
- ◆ Ορισμός
  - Total cholesterol  $>200\text{mg/dl}$
  - Τριγλυκερίδια  $>150\text{mg/dl}$
  - Low HDL  $<40\text{mg/dl}$
- ◆ Σε δείγματα ψυχικά πασχόντων η δυσλιπιδαιμία κυμαίνεται από 20-60%, ανάλογα με την παράμετρο που προσδιορίζεται και το είδος του άτυπου αντιψυχωτικού

(Gupta et al 2003)



# Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπιδίων

- ◆ Δίαιτα
- ◆ Βάρος
- ◆ Πρόσληψη αλκοόλ
- ◆ Νόσοι (πχ διαβήτης)
- ◆ Φάρμακα
- ◆ Γενετική προδιάθεση

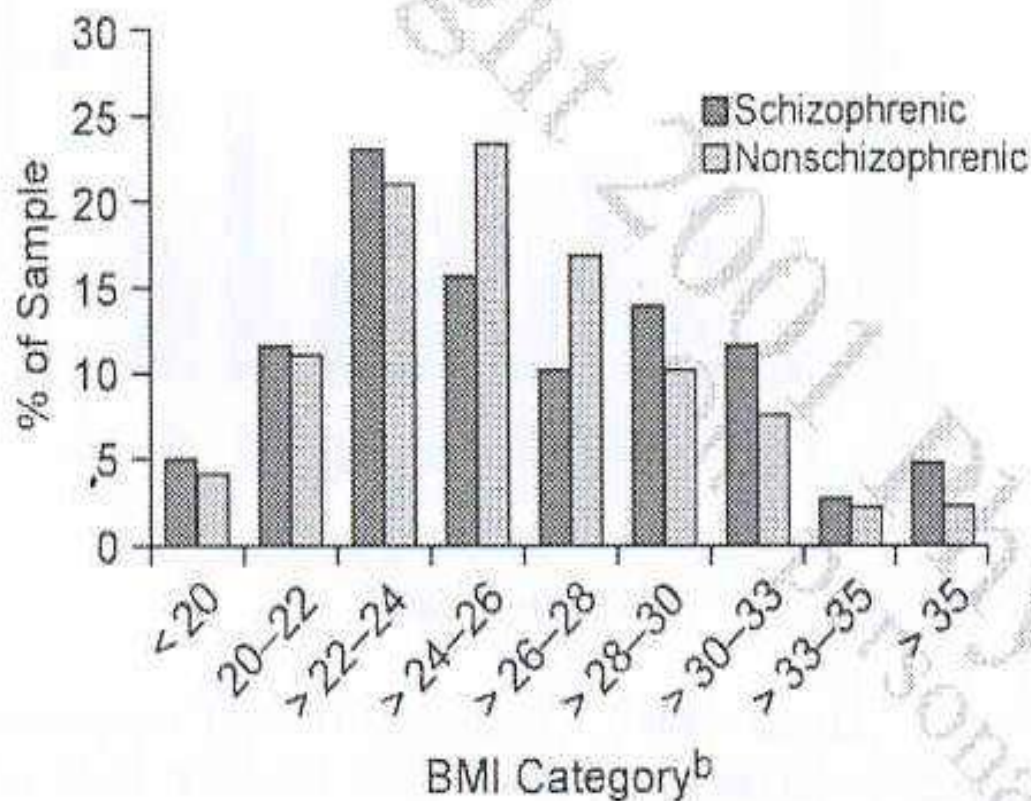




# Παχυσαρκία και Σχιζοφρένεια

- age adjusted BMI distributions
- 1989 NHIS (national health interview survey)
- BMI > 27 constitutes obesity

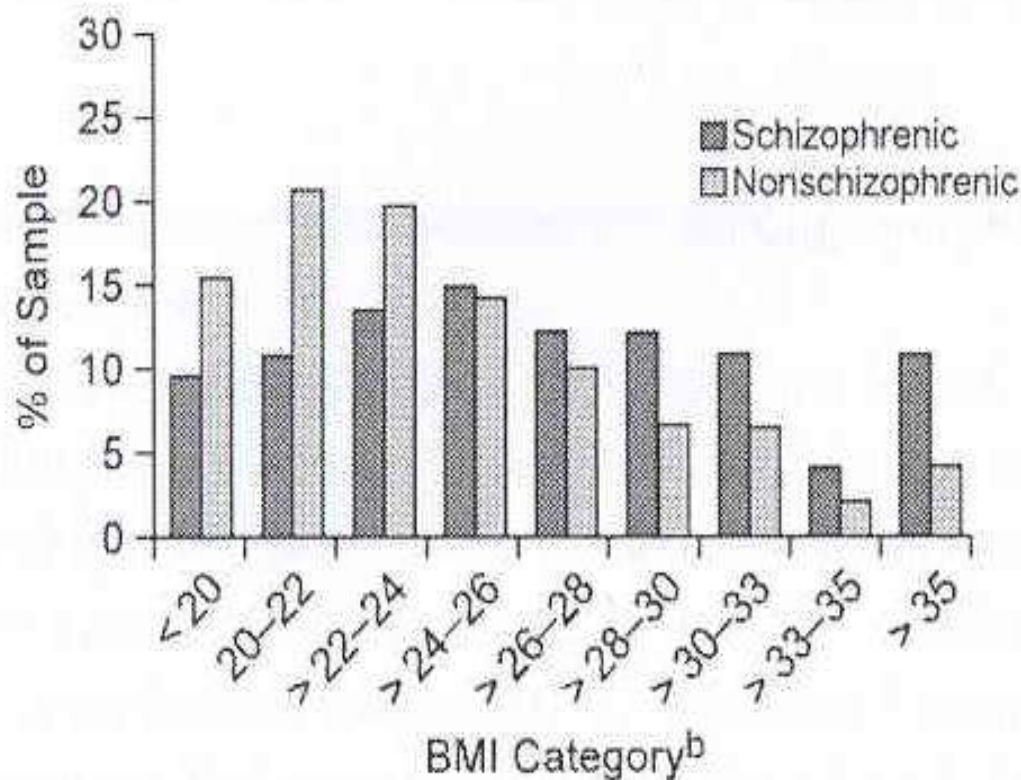
A. Men (N = 8560)



# Παχυσαρκία και Σχιζοφρένεια

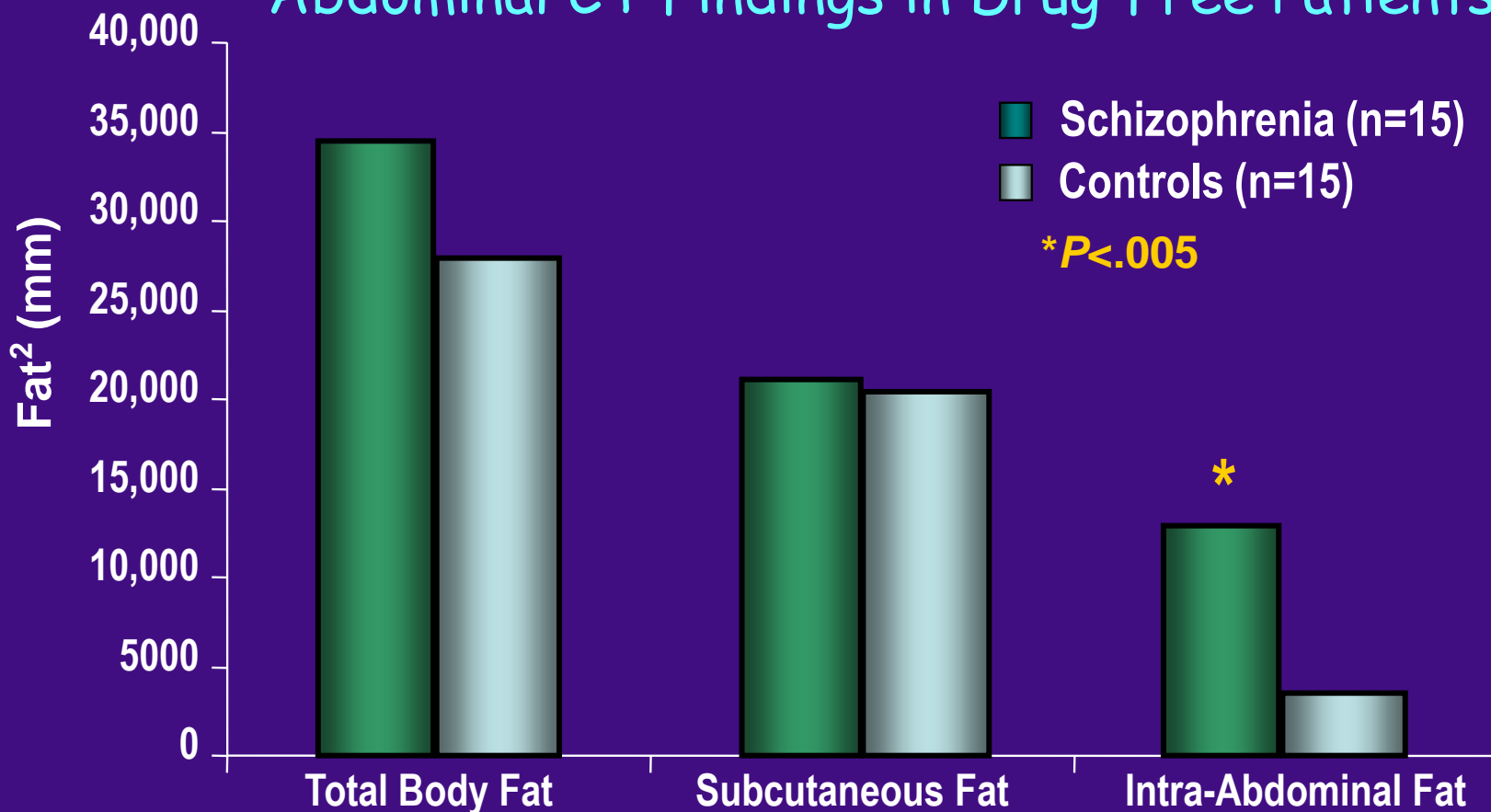
- age adjusted BMI distributions
- 1989 NHIS (national health interview survey)
- BMI > 27 constitutes obesity

B. Women (N = 9549)



# Η σχιζοφρένεια σχετίζεται με αυξημένο σπλαχνικό λίπος

## Abdominal CT Findings in Drug-Free Patients



# Metabolic syndrome - Επικράτηση σε ασθενείς με Σχιζοφρένεια

- ◆ Στις περισσότερες βορειοαμερικανικές μελέτες αναφέρεται στο **40%** (περίπου)

De Hert et al 2006

## ◆ CATIE

- ♂ **36.6%**
- ♀ **54.2%**

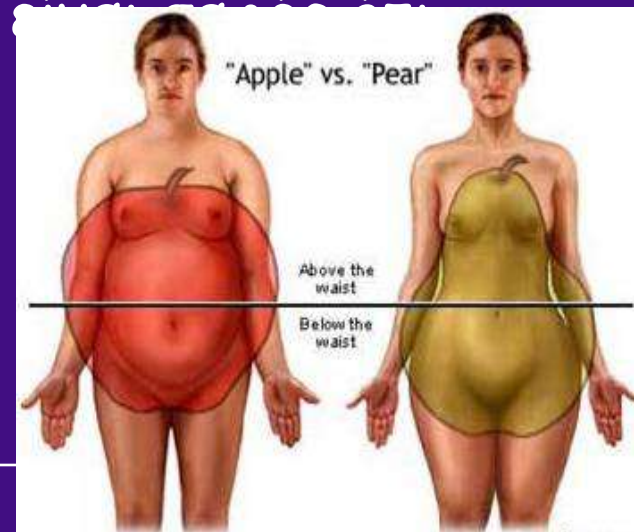
Mac Evoy et al 2005

- ◆ Πρόσφατη ευρωπαϊκή μελέτη : **28.4-36%** (ανάλογα με τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου)

# Cardiovascular disease

## ◆ Mc Evoy et al (Schizophrenia research: 80; 19-32, 2005)

- Με χρήση των δεδομένων της αρχικής εκτίμησης των ασθενών της μελέτης CATIE
- Διεπίστωσε ότι οι άνδρες ήταν **138%** περισσότερο πιθανό και οι γυναίκες **251%** να έχουν μεταβολικό σύνδρομο
- Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για CVD



# Σχιζοφρένεια και Lifestyle factors

- ◆ Εξωτερικοί ασθενείς με σχ λαμβάνουν μικρότερες φρούτων και λαχανικών σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (και μετά την διόρθωση για την κοινωνική τάξη)

(Mc Creadie et al 2003)

- ◆ Περιπατητικοί σχιζοφρενείς ασκούνται λιγότερο και προσλαμβάνουν περισσότερα λίπη και λιγότερες ίνες, σε σύγκριση με μάρτυρες

(Brown et al 1999)





# Primary Prevention of CVD in Mentally Ill

- ◆ Ανίχνευση και αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου για CVD
- ◆ Σκοπός η επιβράδυνση της προόδου της αρτηριοσκληρωτικής νόσου







- ◆ Although antipsychotics are the cornerstone of pharmacologic treatment of schizophrenia, room for improvement remains , because many patients do not respond adequately to or cannot tolerate available agents

J Clin Psychiatry 2011;72 Suppl 1

# Steps to Achieve Optimum Outcomes with Currently Available Antipsychotics

- ◆ Εκτιμήσεις στην επιλογή του καλύτερου ΑΨ για συγκεκριμένο ασθενή
  - Η αποτελεσματικότητα των διάφορων ΑΨ είναι ισοδύναμη
  - Η θεραπευτική ανταπόκριση είναι εξατομικευμένη
  - Δεν υφίστανται καλοί προβλεπτικοί παράγοντες ανταπόκρισης
  - Οι ΑΕ είναι διαφορετικές στα διάφορα ΑΨ
  - Οι ασθενείς έχουν διαφορετικές ευαισθησίες (ευπάθειες), αλλά και προτιμήσεις
  - Η αλλαγή ΑΨ ενέχει κινδύνους, άρα είναι ουσιαστική η πρώτη σας επιλογή
  - Οι καλύτερες εκβάσεις επιτυγχάνονται με προσαρμογή των ευπαθειών για ΑΕ του ασθενούς με το φαρμακολογικό προφίλ του ΑΨ

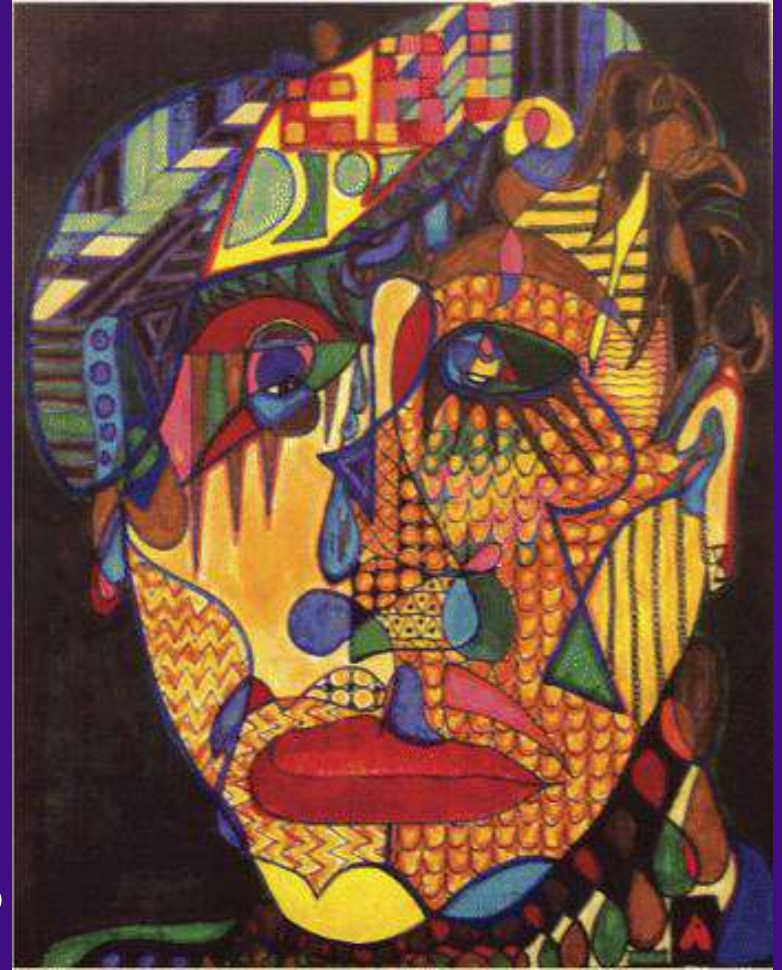
# Steps to Achieve Optimum Outcomes with Currently Available Antipsychotics

- ◆ Κατάλληλη σειρά ΑΨ δοκιμών
  - Αρχίστε με μια συστηματική δοκιμή διάρκειας 6-10<sup>Ε</sup> ενός ΑΨ στην βέλτιστη δόση
  - Αν η ανταπόκριση είναι ανεπαρκής, συνεχίστε με νέα μονοθεραπεία ενός ή περισσότερων άλλων ΑΨ σε επαρκή δόση και διάρκεια
  - Αν η ανταπόκριση είναι ανεπαρκής, ακολουθεί δοκιμή με κλοζαπίνη ή long acting AP
  - Έπεται δοκιμή με κλοζαπίνη, αν δεν έχει χρησιμοποιηθεί ακόμη
  - Μόνο τότε σκέφτεστε άλλες πρακτικές (πχ πολυφαρμακία)

# Steps to Achieve Optimum Outcomes with Currently Available Antipsychotics

- ◆ Οδηγίες καλής κλινικής πρακτικής σε ongoing AP αγωγή
  - Εξατομικευμένη φροντίδα βασισμένη σε μετρήσεις
  - Ουσιαστική η προσεκτική παρακολούθηση
  - Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις αποτελεσματικότητας με χρήση αξιόπιστα καθορισμένων θεραπευτικών στόχων (η χρήση κλιμάκων διευκολύνει)
  - Προσεκτική εκτίμηση των ΑΕ
  - Φροντίδα συμφωνη με θεραπευτικά πρωτόκολλα (πχ ADA)
  - Tailored treatment
  - Συνεχής συνεργασία με τον ασθενή στην λήψη θεραπευτικών αποφάσεων (shared medical decision)

Ποιοί είναι οι παράγοντες  
που επηρεάζουν την  
έκβαση της σχιζοφρένειας ?  
(αποτρέπουν την υποτροπή)



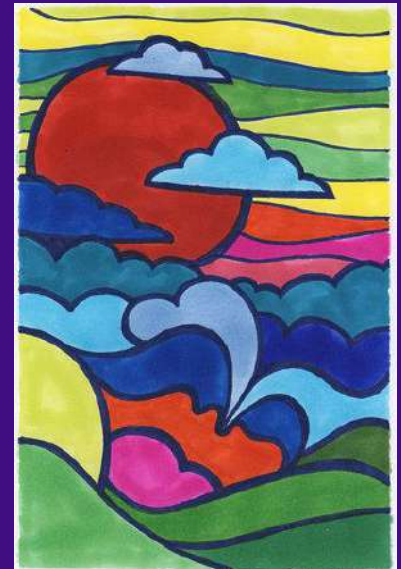
# Οι σημαντικότεροι παράγοντες που σχετίζονται με επανεισαγωγή είναι :

- ◆ Λήψη συντηρητικής αγωγής
  - Κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου μετά την νοσηλεία, ο κίνδυνος επανεισαγωγής είναι:
    - 1,5-3% ανά μήνα για τους λαμβάνοντες συντηρητική αγωγή
    - 8-15% ανά μήνα για τους μη λαμβάνοντες αγωγή ή εκείνους που λαμβάνουν PLC
- ◆ Εκπεφρασμένο συναίσθημα (**expressed emotion**)

# The link between Non-Adherence and Relapse

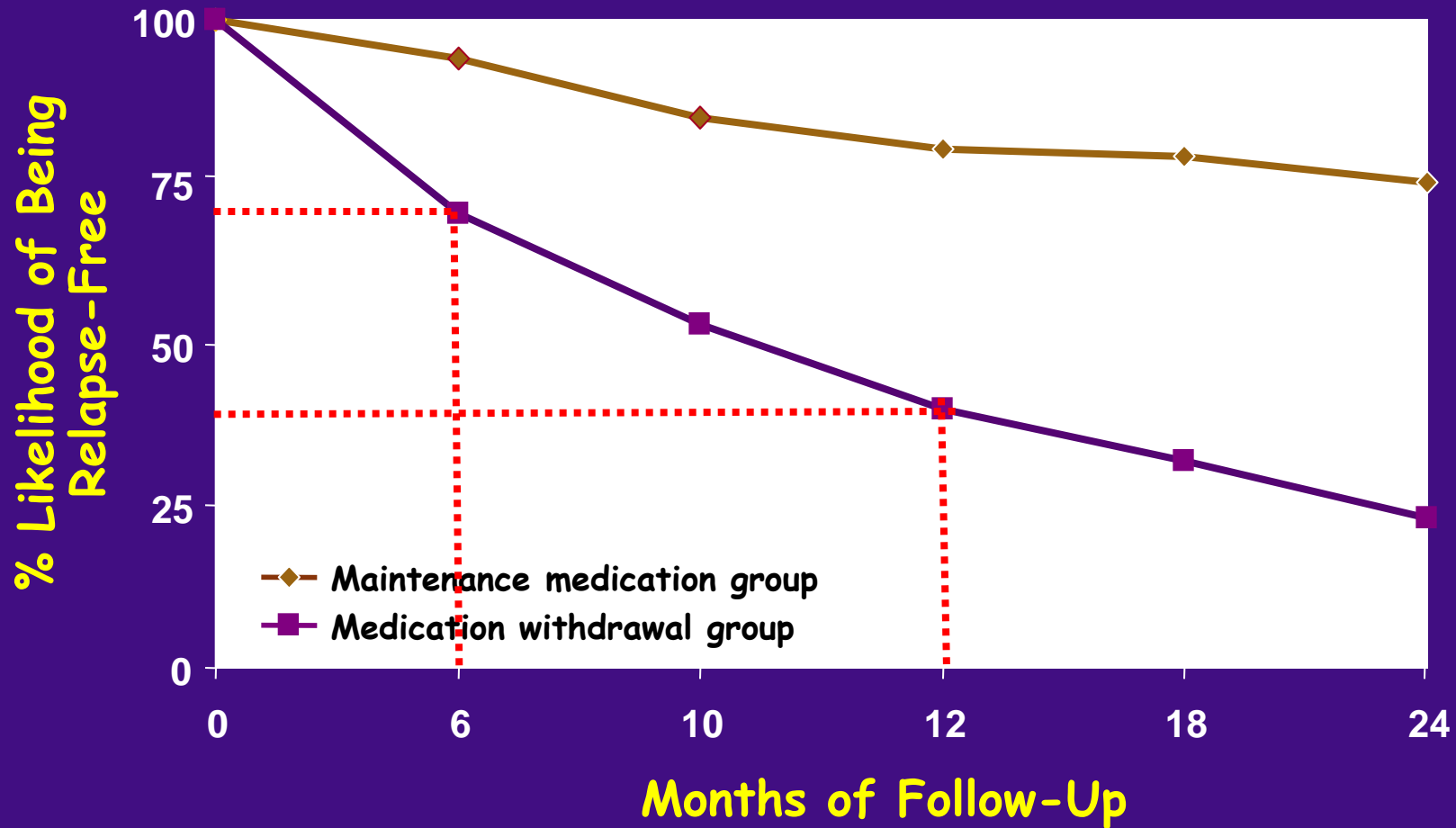
## ◆ APA practical guidelines

- The most common contributors to relapse
  - Antipsychotic medication non-adherence
  - Substance abuse
  - Stressful events





# Staying on Treatment Reduces Risk of Relapse

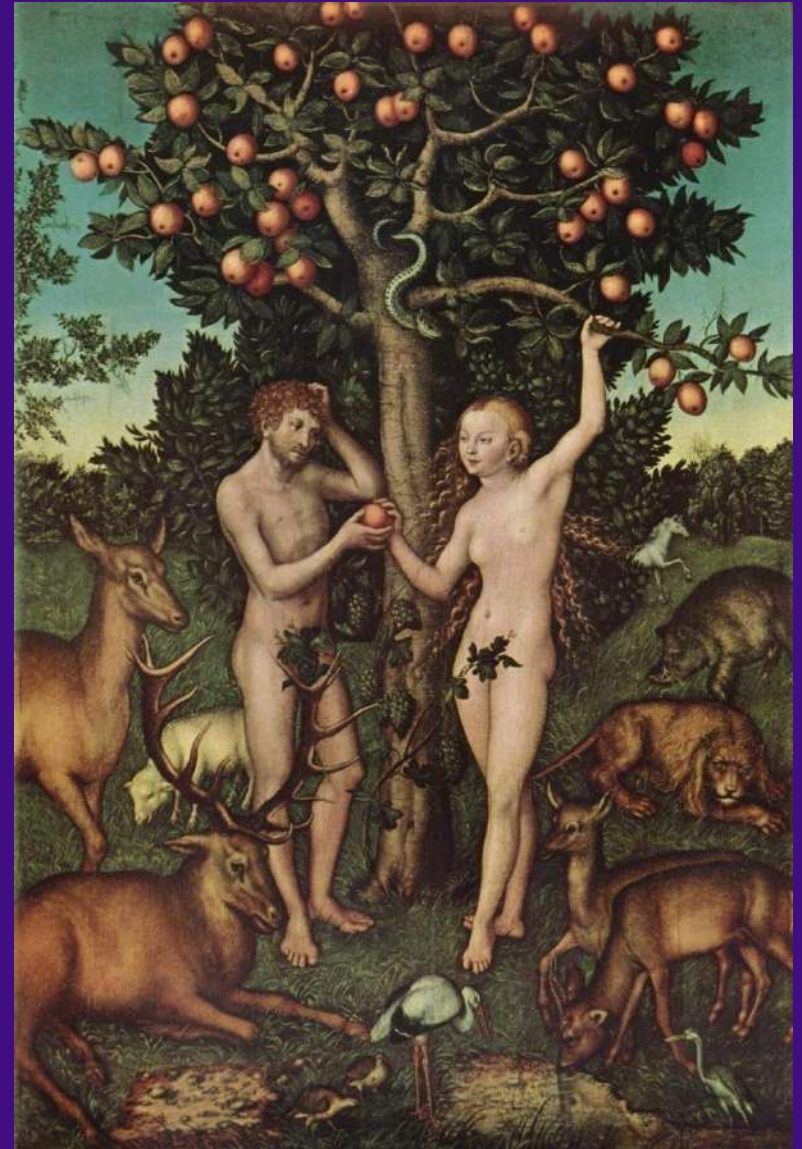


# Treatment adherence in SCHIZ

- ◆ 2 έτη μετά το εξιτήριο, **75%** των ασθενών είναι μερικά συμμορφωμένοι με την αγωγή<sup>1</sup>



Ποιοί είναι οι παράγοντες  
που επηρεάζουν την  
συμμόρφωση?



Lucas Cranach

# Παράγοντες που επηρεάζουν την συμμόρφωση

## ◆ Patient-related factors

- Psychopathology
- Cognitive impairment
- Age
- Co morbidity
- Gender



## ◆ Environment-related factors

- Social support
- Financial support
- Attitude toward treatment
- Supervision of treatment
- Social rank of illness
- Location of treatment provision

# Παράγοντες που επηρεάζουν την συμμόρφωση

## ◆ Treatment-related factors

- Side effects
- Route of administration
- Pattern of dosing
- Length of treatment
- Costs of treatment
- Polypharmacy

## ◆ Physician-related factors

- Following accepted treatment guidelines
- Belief in treatment
- Doctor-patient relationship
- Aftercare management
- Provision of information

# Ο προσδιορισμός της πλημμελούς συμμόρφωσης δεν είναι εύκολος



## ◆ Απλές μέθοδοι

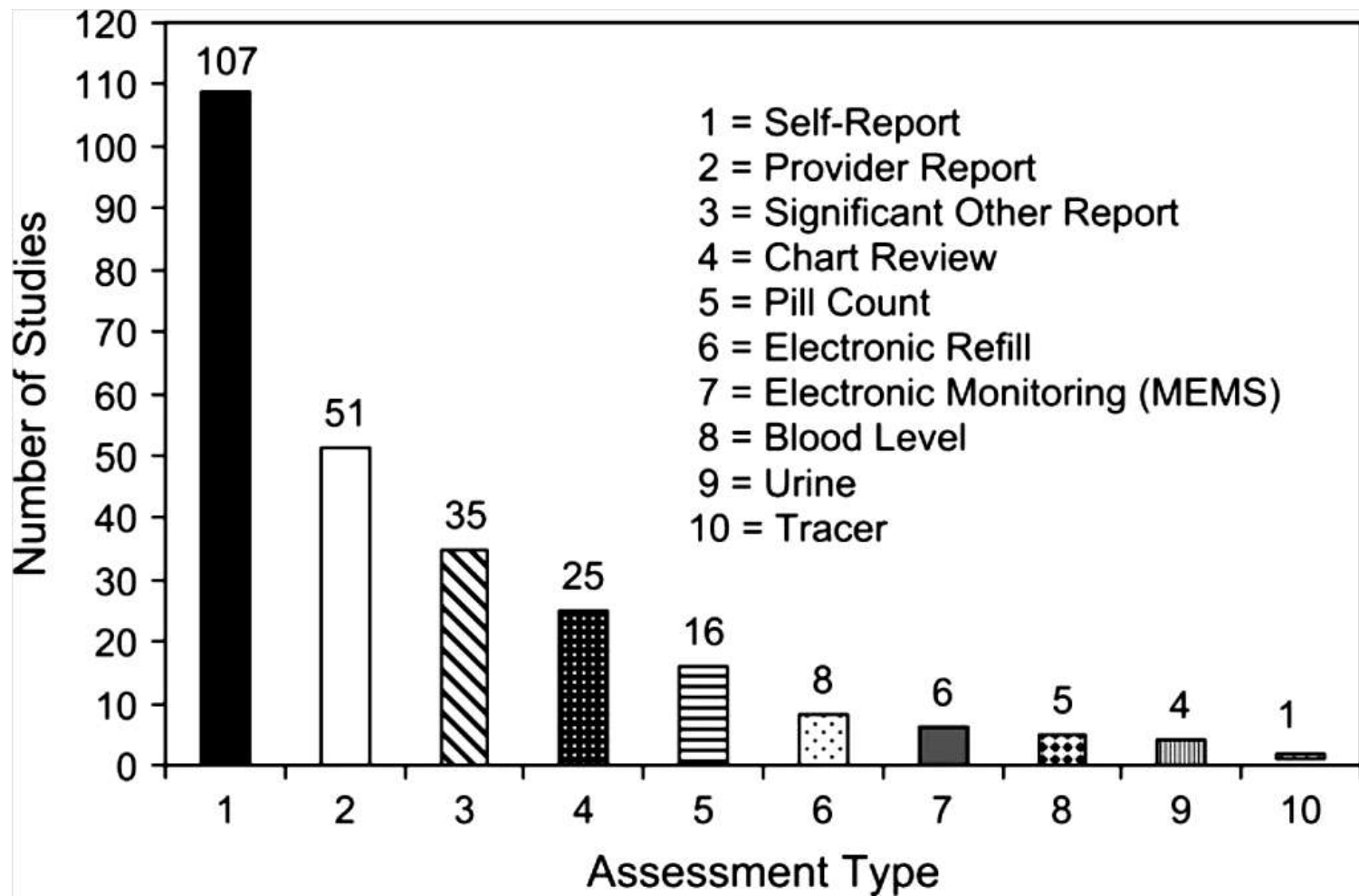
- Αναφορές από τον ασθενή, την οικογένεια, τρίτους
- Υπολογισμός δισκίων
- Αρίθμηση συνταγών

## ◆ Σύνθετες μέθοδοι

- Προσδιορισμός επιπέδων φαρμάκου/μεταβολίτη
- MEMS (medication event monitoring system)



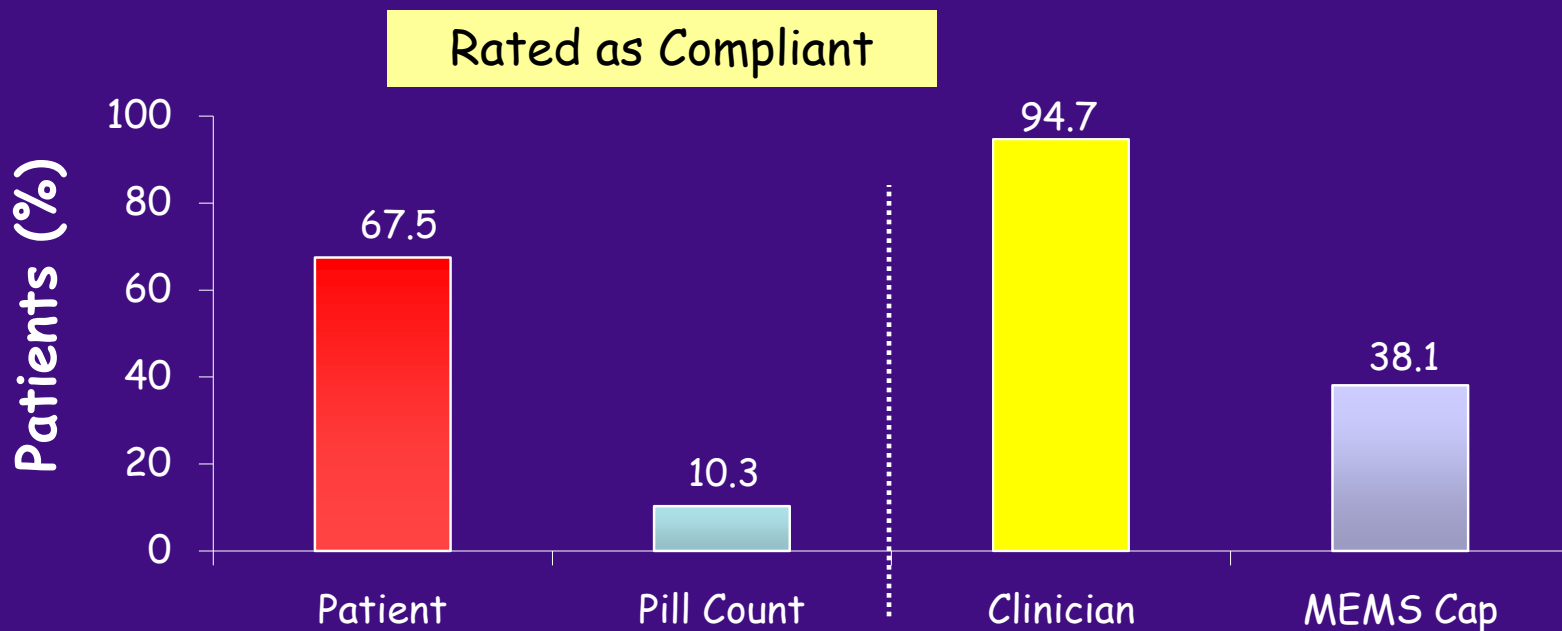
# Methodologies used to assess adherence





# Accurate Assessment of Adherence in Schizophrenia Is Difficult for Patients and Clinicians

Two separate studies found that both patients<sup>1</sup> and clinicians<sup>2</sup> overestimate compliance

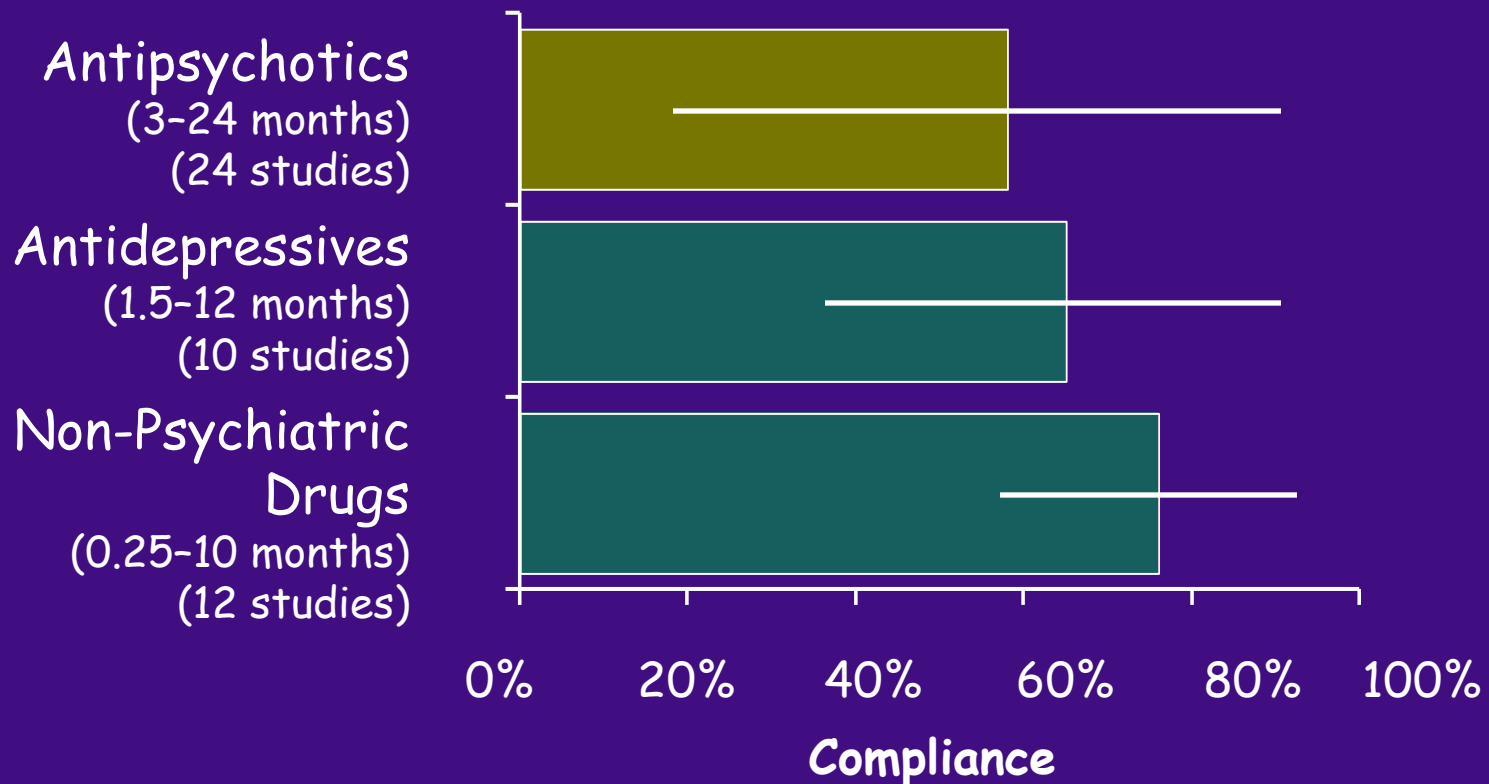


\*Criterion: "took all pills."

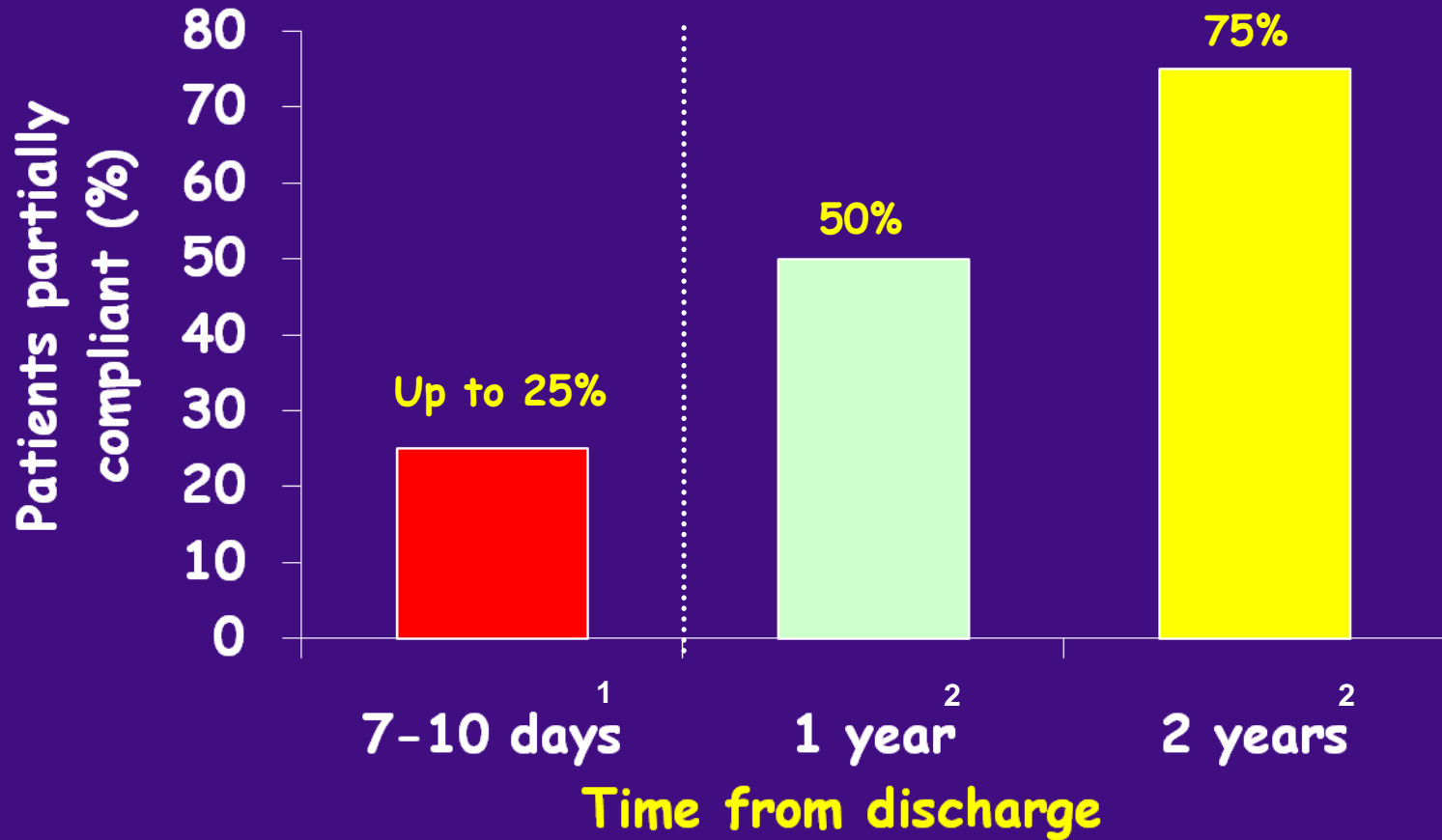
†Criteria: >70% of days (MEMS cap); score >4 on clinician rating scale

1. Lam YWF, et al. Poster. 2003 Biennial ICOSR Meeting; Colorado Springs, CO.
2. Byerly M, et al. Poster. 2003 APA Meeting; San Francisco, CA.

# Non-Adherence in Long-Term Treatment - Are We All Alone ?



# Partial Adherence in Schizophrenia Begins Early and Prevalence Increases over Time



1. Lam Y, et al. Presented at the 42nd annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit, Boca Raton, FL, June 10-13, 2002.

2. Weiden PJ, et al. *J Pract Psychiatry Behav Health*. 1997;3:106-110.

# Πλημμελής Συμμόρφωση<sup>1</sup>

## ◆ **Intentional** (αυτόβουλη)

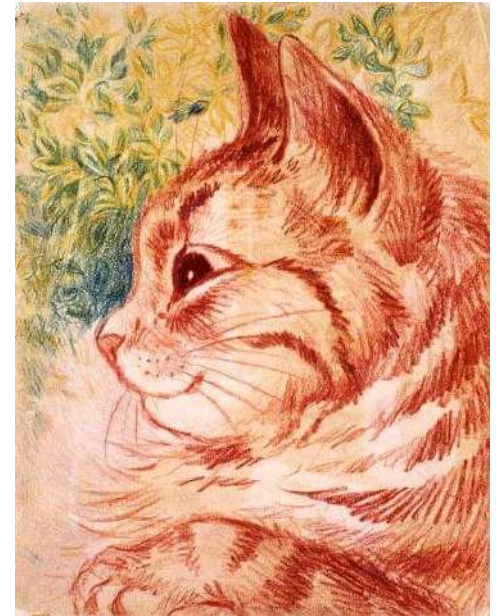
- Ο ασθενής αποφασίζει την διακοπή της αγωγής ή την ελάττωση της δόσης αυτόβουλα
- Προβαλλόμενοι λόγοι
  - Δεν είναι απαραίτητη η λήψη της
  - Οι ΑΕ υπερβαίνουν τα οφέλη κτλ

## ◆ **Unintentional**

- Όχι σκόπιμη παράλειψη της αγωγής
- Ο ασθενής
  - Λησμονά την αγωγή
  - Βρίσκει δύσκολη την πλήρη εφαρμογή ενός πολύπλοκου δοσολογικού σχήματος
  - Καθυστερεί στην επανεκτέλεση συνταγής κτλ

# Στρατηγικές ενίσχυσης της συμμόρφωσης

- ◆ Ανίχνευση παραγόντων κινδύνου για κακή συμμόρφωση
- ◆ Εκτίμηση status γνωστικών λειτουργιών
- ◆ Συζήτηση πίστewν / στάσεων του ασθενούς για την αγωγή
- ◆ Ψυχοεκπαίδευση ασθενούς / οικείων
- ◆ Ένταξη ασθενούς σε ομάδες υποστήριξης
- ◆ Αντιμετώπιση παραγόντων κόστους (όχι μόνο φαρμακευτικού)
- ◆ Απλοποίηση δοσολογικού σχήματος (χωρίς θυσία της αποτελεσματικότητας)
- ◆ Εμπλοκή του ασθενούς στην επιλογή
- ◆ Χρήση άτυπων ή long acting σκευασμάτων



ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ  
ΠΛΗΜΜΕΛΟΥΣ  
ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΗΝ  
ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

# Συνέπειες της πλημμελούς συμμόρφωσης<sup>1</sup>

- ◆ Πτωχή θεραπευτική ανταπόκριση
- ◆ Αύξηση κινδύνου
  - Υποτροπής
  - Επανεισαγωγής στο νοσοκομείο
  - Χρήσης τμήματος επειγόντων
- ◆ Χειρότερη ψυχική λειτουργικότητα
- ◆ Αύξηση τάσης για
  - Βία
  - Σύλληψη (σχετιζόμενη με παραπτωματική συμπεριφορά)
  - Δίωξη
  - Κατάχρηση ουσιών
- ◆ Χειρότερη ποιότητα ζωής



Της ψυχής τα ελαττώματα σαν τις  
λαβωματιές είναι του σώματος·  
Όσο κι αν τα φροντίσεις οι ουλές  
θα μείνουν ορατές, και, κάθε  
στιγμή, υπάρχει κίνδυνος ν' ανοίξουν πάλι  
La Rochefoucauld  
(1613-1680)

