

Εφαρμογή της ΑΨ  
Θεραπείας. Επιλογή  
Φαρμάκου. Προβλήματα  
στην θεραπευτική  
αντιμετώπιση της  
Σχιζοφρένειας  
Τουλούμης Χ.

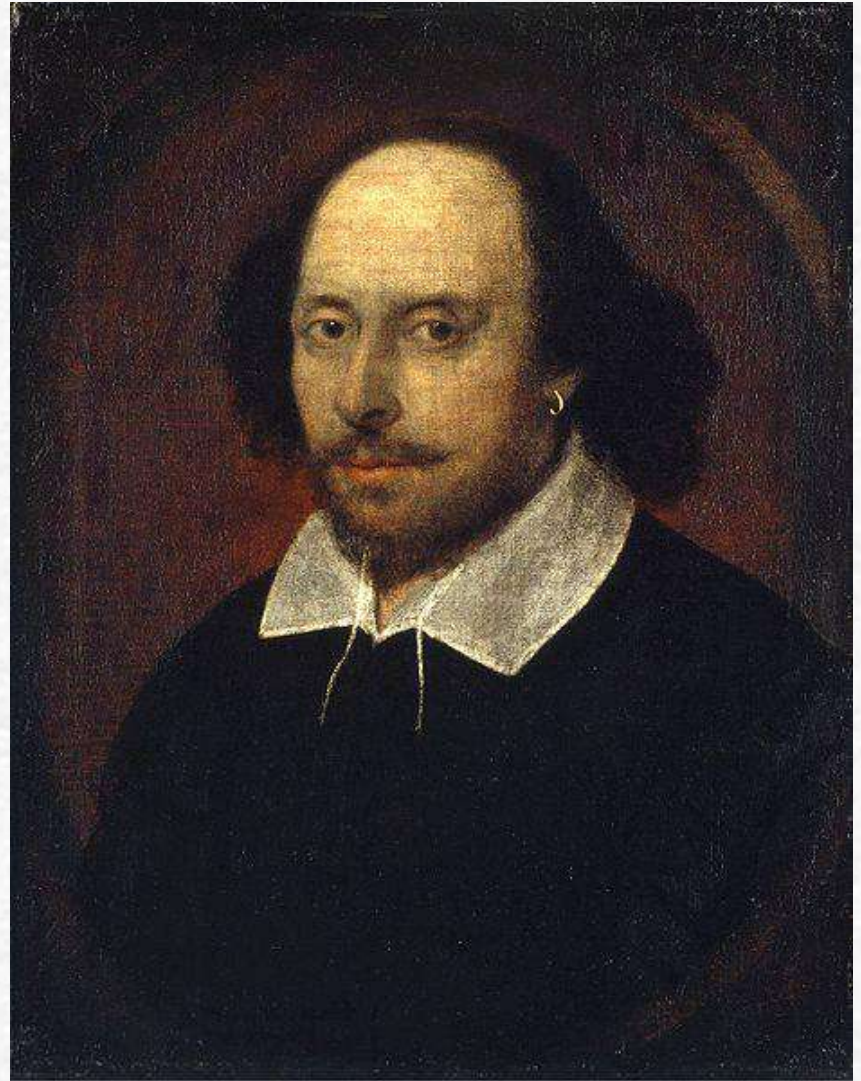


# Δήλωση συμφερόντων

| Είδος                             | Εταιρεία - Ίδρυμα  |
|-----------------------------------|--|
| Φορέας εργασίας                   | Ψυχιατρικό Νοσοκομείο της Αθήνας (5 <sup>ο</sup> ΨΤΕ)      |
| Ερευνητικά Πρωτόκολλα             | Eli Lilly, Janssen, Sanofi, Actelion                       |
| Ομιλίες, Συμβουλευτικές Υπηρεσίες | Eli Lilly, Specifar, Lundbeck, Astra Zeneca, BMS, Actelion |
| Άλλες Υπηρεσίες                   |  |

**“Though this  
be madness,  
yet there is  
method in it”**

Shakespeare



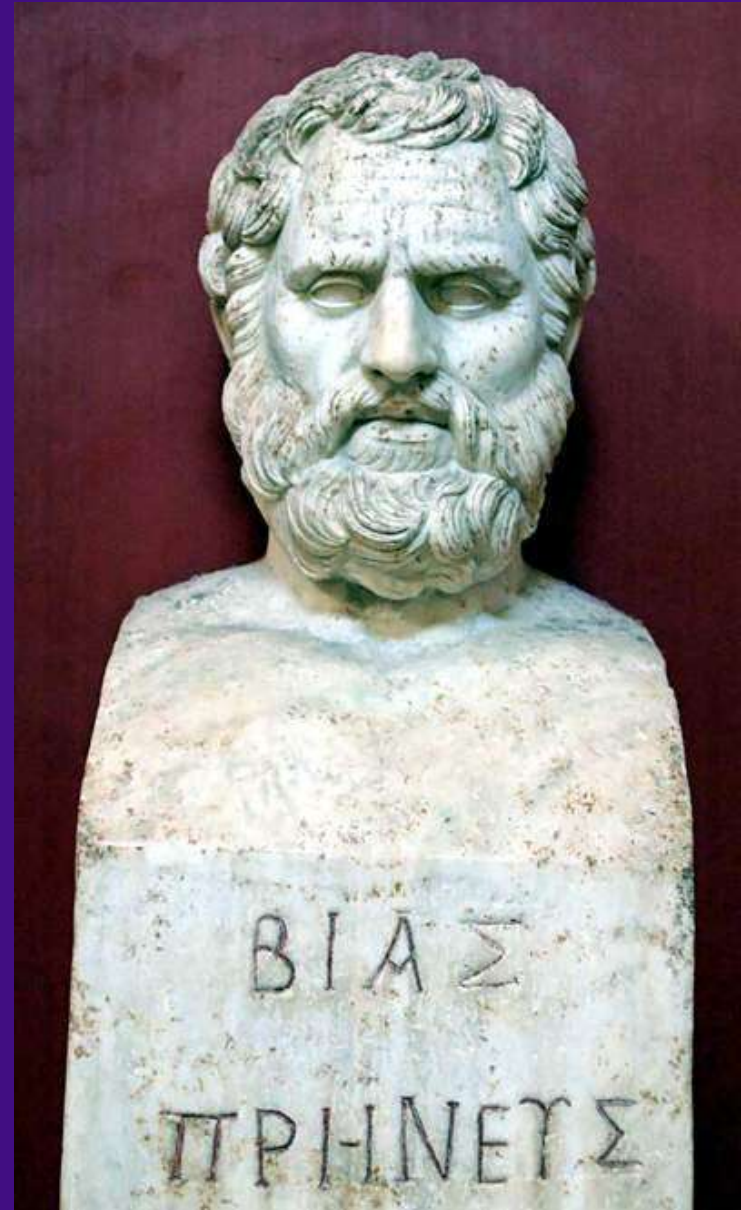
**“In life,  
as in chess,  
forethought wins”**

Charles Buxton



**Νόει το πραττόμενον**  
(να κατέχεις αυτό που κάνεις)

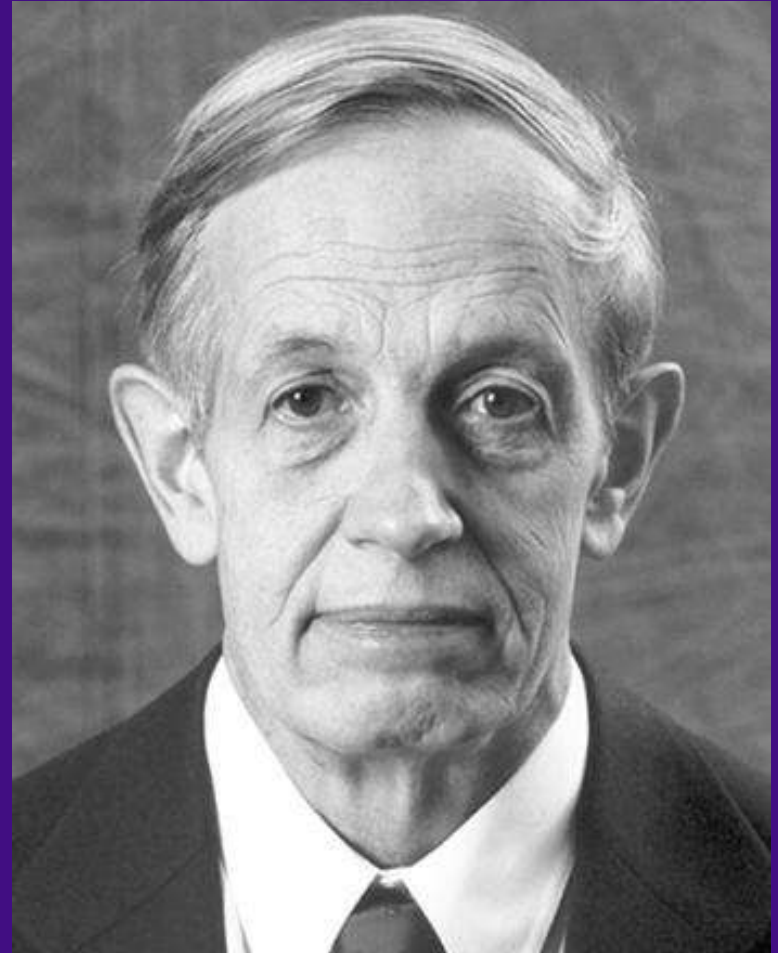
Βίας



# Σχιζοφρένεια

---

- ◆ Ισόβια επικράτηση : **1%**
  - *0,72% median lifetime risk*
  - *0,3-2,7 σε διαφορετικούς πληθυσμούς*
- ◆ Εμφάνιση συνήθως γύρω στην ηλικία των 20 ετών
- ◆ Το ίδιο συχνή στα δύο φύλα
  - *1,4 φορές συνηθέστερη σε άρρενες*

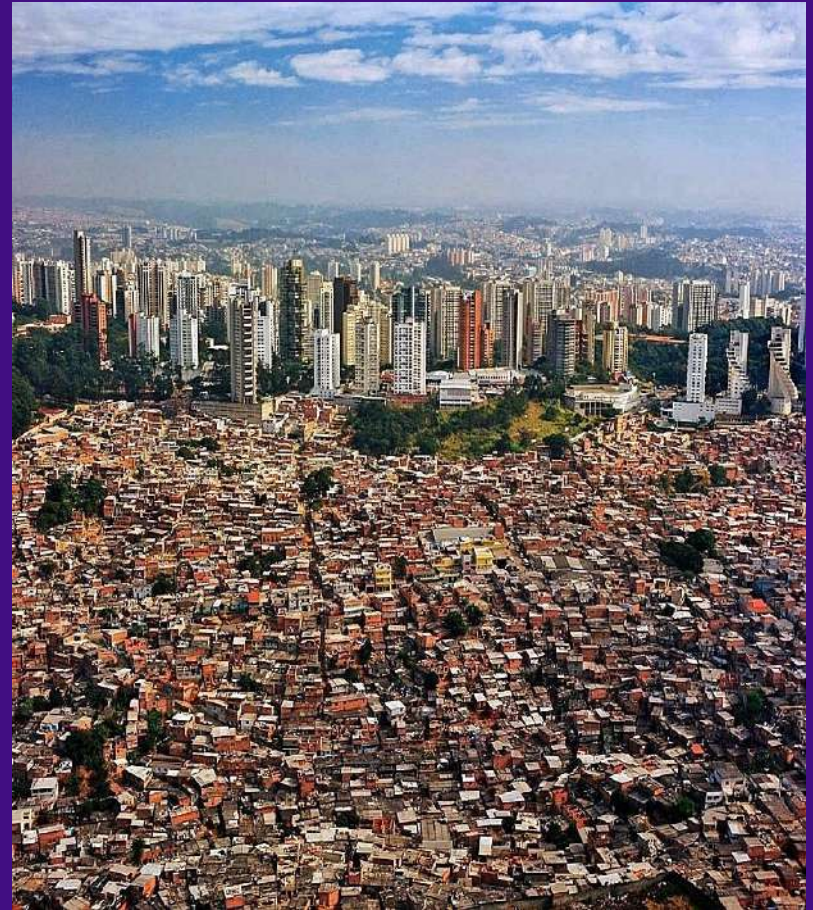


John Nash

# Σχιζοφρένεια

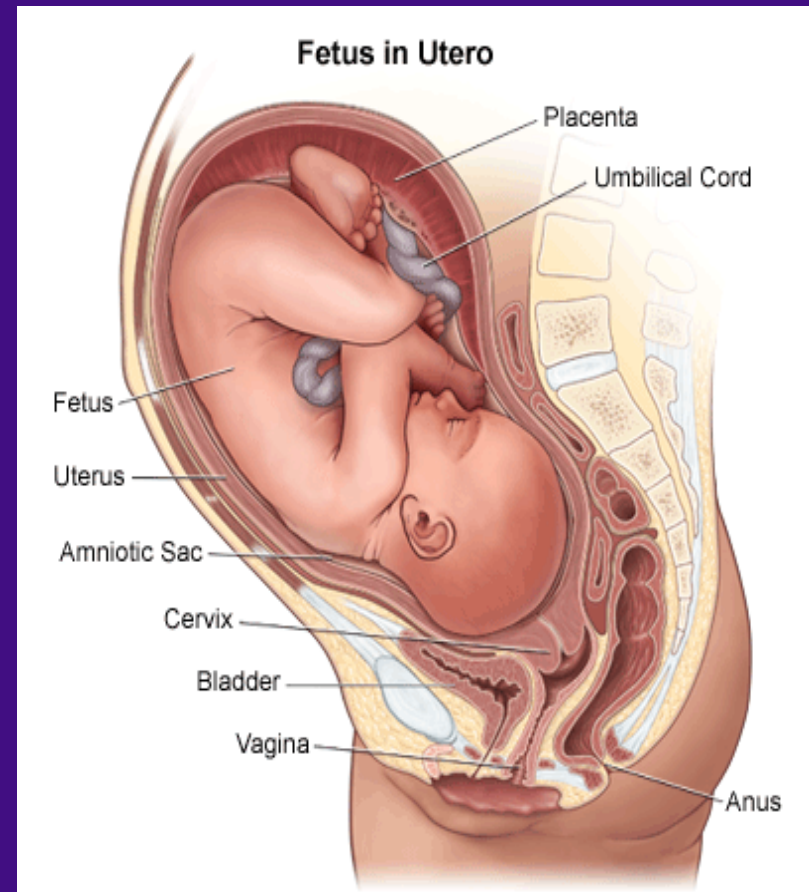
---

- ◆ Συνηθέστερη σε αστικές (συχνά υποβαθμισμένες) περιοχές με μεγάλη πληθυσμιακή πυκνότητα
  - Γέννηση / διαβίωση σε αστική περιοχή
    - **1,9** φορές μεγαλύτερος κίνδυνος σε άρρενες
    - **1,3** φορές μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης σε θήλεις



# Σχιζοφρένεια

- ◆ Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου
  - Ενδομήτρια λοίμωξη : 7πλασιασμός κινδύνου
  - Κύηση σε λιμό : 2πλασιασμός
  - Στρές εγκύου (πόλεμος, θάνατος οικείου) : 50% αύξηση κινδύνου
  - Μαιευτικές επιπλοκές (κύρια οι συνεπάγουσες υποξία) : 2πλασιασμός κινδύνου
  - *Latitude effect*

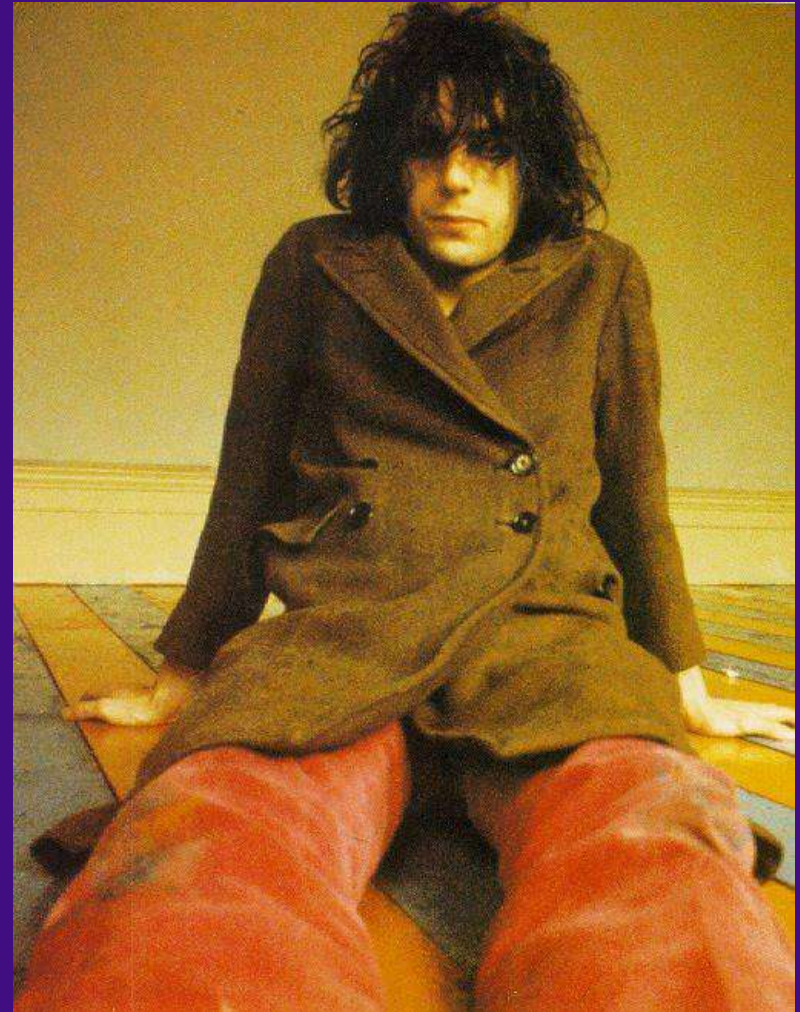




# The impact of Schizophrenia

---

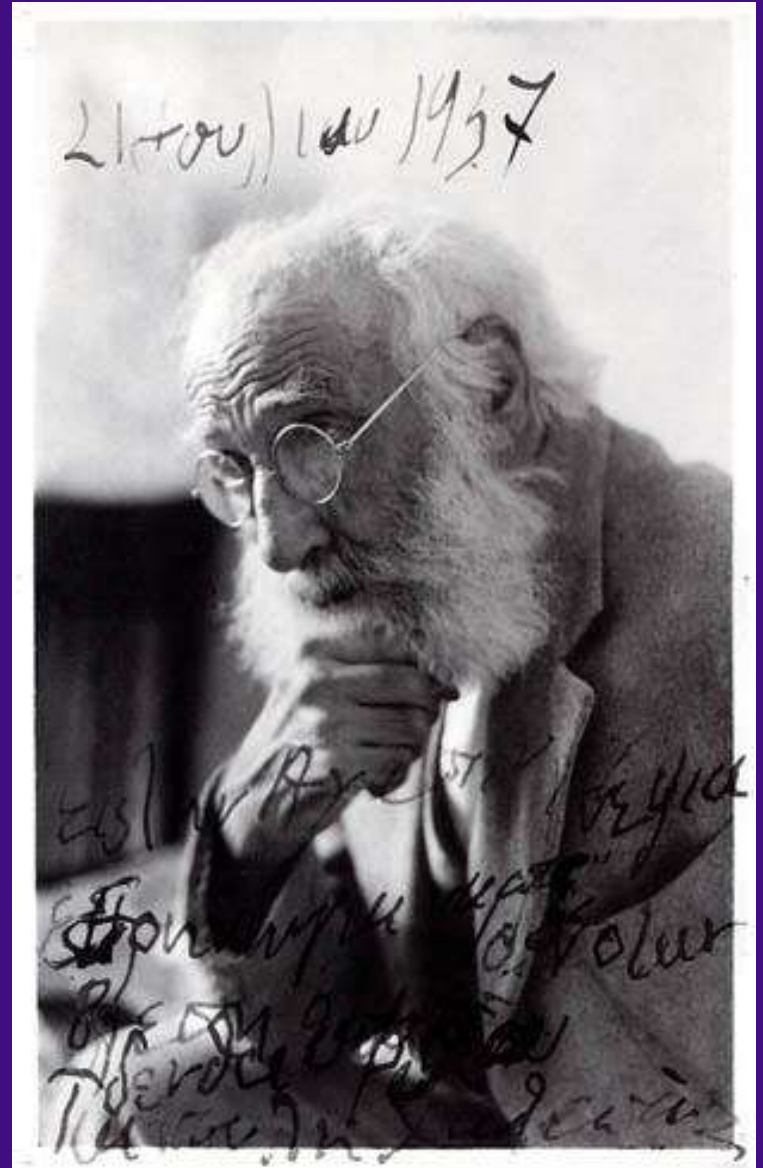
- ◆ **7η** αιτία ανικανότητας σε παγκόσμιο επίπεδο
- ◆ **45** εκατομμύρια οι νοσούντες παγκοσμίως
- ◆ Περισσότεροι του **50%** των πασχόντων δεν έχουν κατάλληλη φροντίδα
- ◆ Με ετήσιο κόστος στις ΗΠΑ γύρω στα **60 δις \$**



Syd Barrett

# Αυξημένη Θνησιμότητα στην Σχιζοφρένεια

- ◆ Η θνησιμότητα είναι **1,6-2,6** φορές μεγαλύτερη από τον μη σχιζοφρενικό πληθυσμό
- ◆ Το προσδόκιμο της επιβίωσης είναι κατά **20%** μικρότερο από εκείνο του γενικού πληθυσμού
- ◆ Η μέση ηλικία θανάτου είναι **61** αντί 76 ετών



# SCHIZ and Death

---

- ◆ Οι παρατηρηθέντες θάνατοι **3πλάσιοι** των αναμενομένων (Saha et al 2007)
- ◆ **13** φορές μεγαλύτερος ο κίνδυνος θανάτου από αυτοκτονία
- ◆ Ο κίνδυνος για αυτοκτονία μεγαλύτερος κατά την ανάρρωση από το 1<sup>ο</sup> επεισόδιο
- ◆ **2πλάσιος** ο κίνδυνος για ατυχηματικό θάνατο
- ◆ **2πλάσιος** ο κίνδυνος θανάτου από φυσικά αίτια (CV, DM, πνευμονοπάθεια)



# Προσδόκιμο επιβίωσης

---

- ◆ US life expectancy
  - 51 έτη το 1910
  - 79 έτη το 2010
    - 81 έτη, γυναίκες
    - 76 έτη, άνδρες
  - Ήτοι σε 100 έτη
    - Προστέθηκαν περίπου 3 έτη για κάθε 10ετία, ή 4 μήνες για κάθε χρόνο



# Προσδόκιμο επιβίωσης

---

- ◆ Η παράταση στο προσδόκιμο της επιβίωσης δεν είναι η ίδια στις φυλετικές, εθνικές και κοινωνικοοικονομικές ομάδες των ΗΠΑ
  - Afroamericans : 75 έτη
    - 78 για γυναίκες
    - 72 για άνδρες



# Ψυχικές Διαταραχές & Προσδόκιμο επιβίωσης

---

- ◆ Walker et al, JAMA 2015 Feb 11
  - Προσδόκιμο επιβίωσης σε ψυχικές διαταραχές
    - Ανάλυση 203 μελετών
    - Από 29 χώρες
  - Η διάμεση ελάττωση ήταν 10,1 έτη (range : 1,4-32years)
  - Το μεγαλύτερο μέρος της βράχυνσης αυτής οφειλόταν σε φυσικά αίτια (οξείες ή χρόνιες συνυπάρχουσες παθήσεις : καρδιοπάθειες, πνευμονοπάθειες, λοιμώξεις)



# Ψυχικές Διαταραχές & Προσδόκιμο επιβίωσης

---

- ◆ **Walker et al, JAMA 2015 Feb 11**
  - Το 17,5% της βράχυνσης οφειλόταν σε μη φυσικά αίτια (αυτοκτονία, ακούσιοι τραυματισμοί)
  - 8 εκατομμύρια άτομα αποθνήσκουν ανά έτος από ψυχικά νοσήματα
  - Η περιοχή της μελέτης (αναπτυγμένη ή όχι χώρα) δεν επηρέαζε το προσδόκιμο της επιβίωσης
  - Ο χρόνος της μελέτης όμως ναι



# Ψυχικές Διαταραχές & Προσδόκιμο επιβίωσης

---

- ◆ Walker et al, JAMA 2015 Feb 11
  - Δυστυχώς, οι πλέον πρόσφατες μελέτες έδειχναν μεγαλύτερη βράχυνση!!
  - Τα άτομα με ψυχικές διαταραχές δεν καταλήγουν από αυτές, αλλά από τα συνήθη αίτια θανάτου του υπολοίπου πληθυσμού (καρδιοπάθειες, πνευμονοπάθειες)





# Lab Tests for SCHIZ

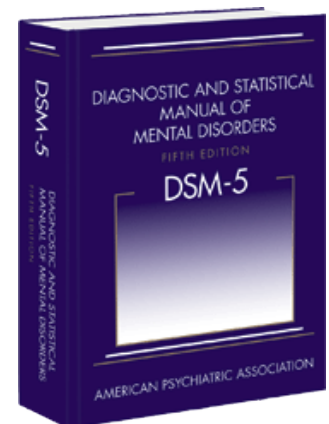
---

- ◆ **365** biomarkers έχουν ανακαλυφθεί
  - 273 ανιχνεύσιμοι στο πλάσμα
  - 81 διαγνωστικοί
  - 77 φαρμακευτικής ανταπόκρισης
  - 115 διαγνωστικοί + φαρμακευτικής ανταπόκρισης
  - Κανένας δεν εμφανίζεται στο DSM 5
  - Λόγος : η ετερογένεια της νόσου



# DSM 5 μεταβολές

- ◆ Απάλειψη του κριτηρίου των **αλλόκοτων παραληρητικών ιδεών** και **Schneiderian first rank ακουστικών ψευδαισθήσεων**
- ◆ Γιατί?
  - ◆ Έλλειψη αξιοπιστίας στην διαφοροποίηση των αλλόκοτων από τις μη αλλόκοτες παραληρητικές ιδέες
  - ◆ Nonspecificity of Schneiderian symptoms



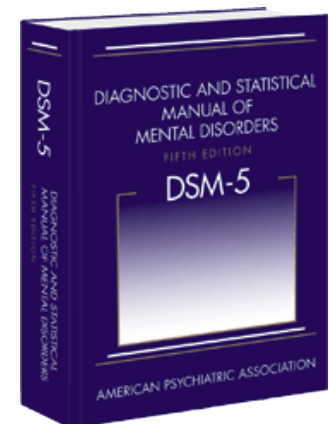
# DSM 5 μεταβολές

- ◆ Θα πρέπει το άτομο να εμφανίζει τουλάχιστον 1 από τα 3 θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας
  - ◆ Ψευδαισθήσεις
  - ◆ Παραληρητικές ιδέες
  - ◆ Αποδιοργανωμένος λόγος



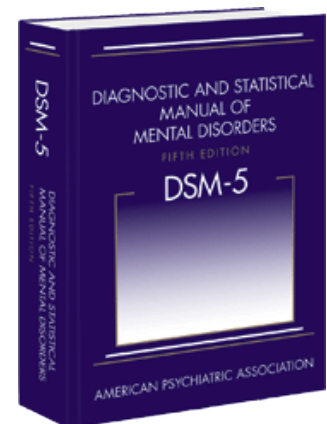
# SCHI - DSM 5 κριτήρια

- ♦ Α **Δύο** ( ή περισσότερα ) από τα ακόλουθα, το καθένα από τα οποία είναι παρόν για σημαντικό τμήμα του χρόνου κατά την διάρκεια μιας περιόδου ενός μηνός (ή λιγότερο αν αντιμετωπισθεί επιτυχημένα).  
**Τουλάχιστον ένα από αυτά θα πρέπει να είναι το 1, 2, ή 3 από τα ακόλουθα :**
  1. Παραληρητικές ιδέες
  2. Ψευδαισθήσεις
  3. Αποδιοργανωμένος λόγος (ασυναρτησία)



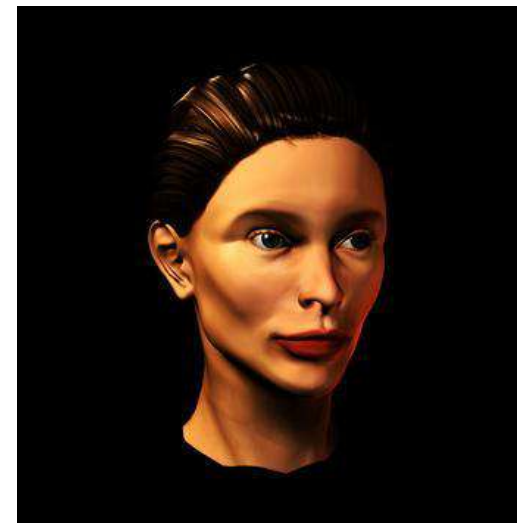
# SCHI - DSM 5 κριτήρια

- ♦ Α **Δύο** ( ή περισσότερα ) από τα ακόλουθα, το καθένα από τα οποία είναι παρόν για σημαντικό τμήμα του χρόνου κατά την διάρκεια μιας περιόδου ενός μηνός (ή λιγότερο αν αντιμετωπισθεί επιτυχημένα).  
**Τουλάχιστον ένα από αυτά θα πρέπει να είναι το 1, 2, ή 3 από τα ακόλουθα :**
  4. Έντονα αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά
  5. Αρνητικά συμπτώματα (αβουλησία, μειωμένη συναισθηματική έκφραση)



# SCHI - DSM 5 κριτήρια

- ◆ Clarification of negative symptoms
  - Avolition
  - Diminished emotional expression
    - Προτιμήθηκε από την συναισθηματική επιπέδωση



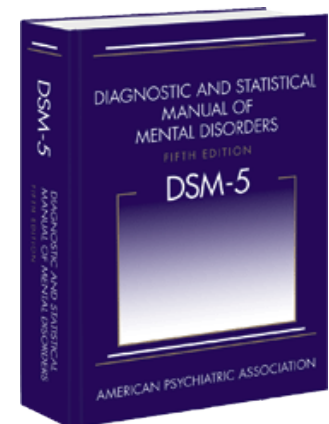
# SCHI - DSM 5 κριτήρια

- ◆ Clarification of criterion F
  - Αν υφίσταται ιστορικό διαταραχής του φάσματος του αυτισμού ή **communication disorder** με έναρξη την παιδική ηλικία, η προσθήκη της διάγνωσης της σχιζοφρένειας θα γίνεται μόνο αν προεξάρχουσες παραληρητικές ιδέες ή ψευδαισθήσεις επιπλέον των άλλων συμπτωμάτων της σχ υφίστανται



# SCHI - DSM 5 κριτήρια

- ◆ DSM 5 raises the symptom threshold

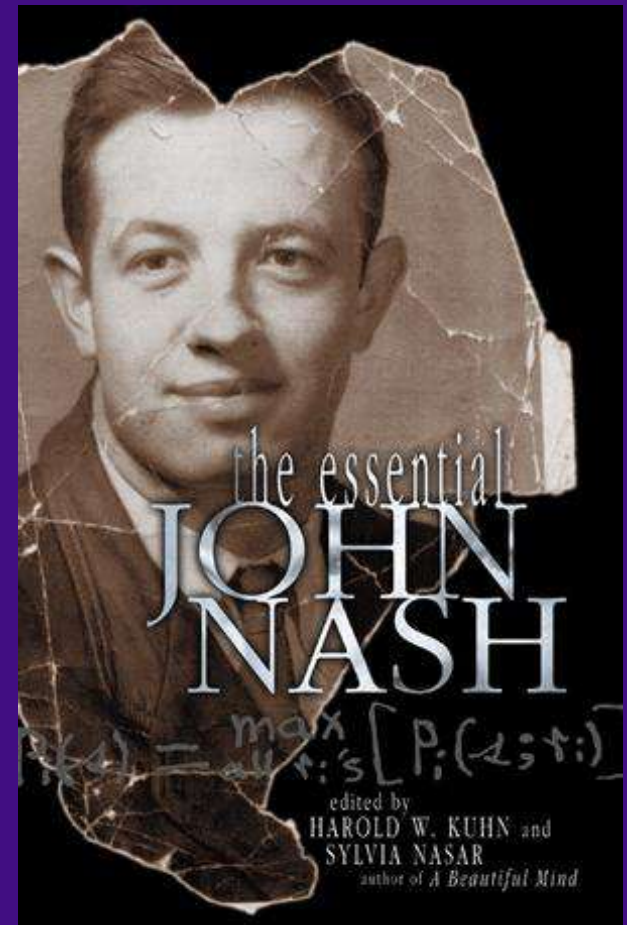




# SCHIZ και Ετερογένεια στην Έκβαση

---

- ◆ Οφείλεται σε
  - Υποκείμενη παθολογία
  - Εξωτερικούς / τροποποιήσιμους παράγοντες
    - Βέλτιστη αγωγή (optimal treatment)
    - Υποστηρικτικό περιβάλλον
    - Διαθεσιμότητα πόρων για ανάρρωση (recovery)



# Η σχιζοφρένεια απαιτεί έγκαιρες παρεμβάσεις αφού:

- ◆ Νευρολογική απορρύθμιση<sup>1</sup>
- ◆ Αυτοκτονία / απόπειρες αυτοκτονίας<sup>2,3</sup>
- ◆ Υποτροπή / νοσηλεία<sup>3</sup>
- ◆ Incarceration<sup>4</sup>
- ◆ Έλλειψη στέγης<sup>5</sup>
- ◆ Επί τα χείρω εξέλιξη συνυπάρχουσας νόσου<sup>6</sup>
- ◆ Οι επαναλαμβανόμενες υποτροπές εξαντλούν και κοστίζουν<sup>7,8</sup>

1. Lieberman JA, et al. *Biol Psychiatry*. 2001;49(6):487-499.

2. APA. *DSM-IV-TR*; 2000.

3. Palmer BA, et al. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(3):247-253.

4. Modestin J, Ammann R. *Schizophr Bull*. 1996;22(1):69-82.

5. Olfson M, et al. *Psychiatr Serv*. 1999;50(5):667-673.

6. Sokal J, et al. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192(6):421-427.

7. Lieberman JA, et al. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(2 suppl 1):20S-24S.

8. Weiden PJ, et al. *Schizophr Bull*. 1995;21(3)419-429.

# Disabling effects of Schizophrenia

- ◆ Στίγμα
- ◆ Ανεργία / Αεργία
- ◆ Πτώχεια
- ◆ Μοναξιά
- ◆ Έλλειψη στέγης
- ◆ Θυματοποίηση
- ◆ Παραπτωματική συμπεριφορά
- ◆ Κακή διατροφή
- ◆ Λοίμωξη
- ◆ Κοινωνική απομόνωση
- ◆ Διάκριση, περιθωριοποίηση

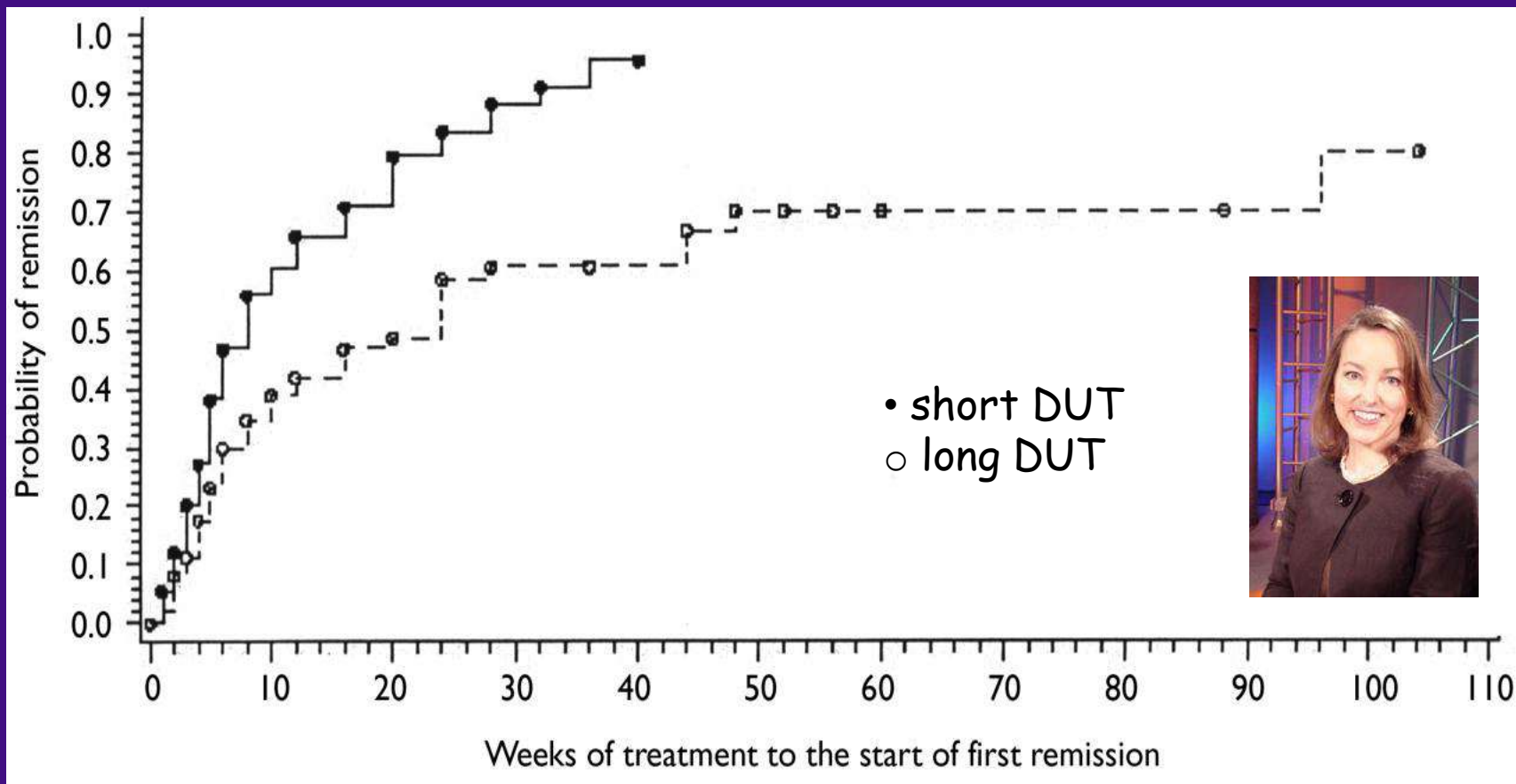


# Disabling effects of Schizophrenia

- ◆ Ostracism
- ◆ Αυτοκτονία
- ◆ Κακή κατάσταση υγείας
- ◆ Παραμέληση από το σύστημα υγείας
- ◆ Πρόωρος θάνατος



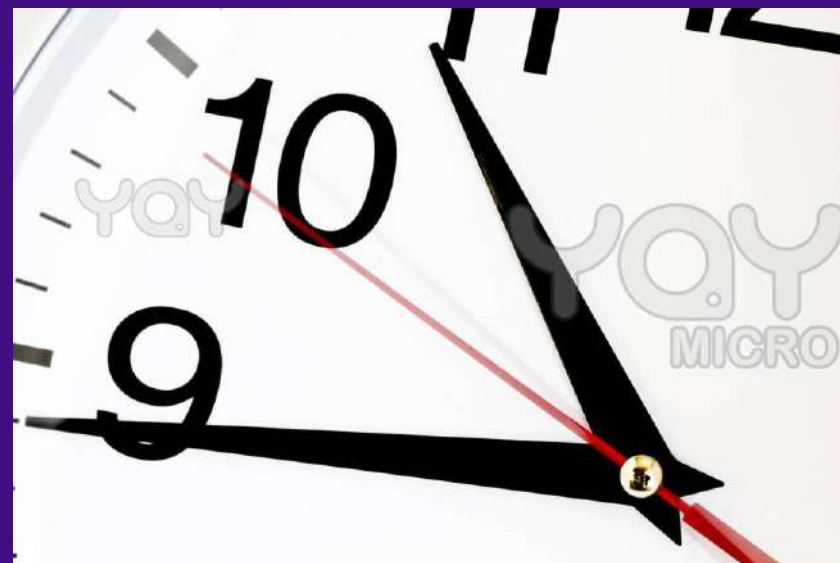
# Proportion of subjects with short and long duration of untreated psychosis (DUP) meeting remission criteria for at least 4 weeks.



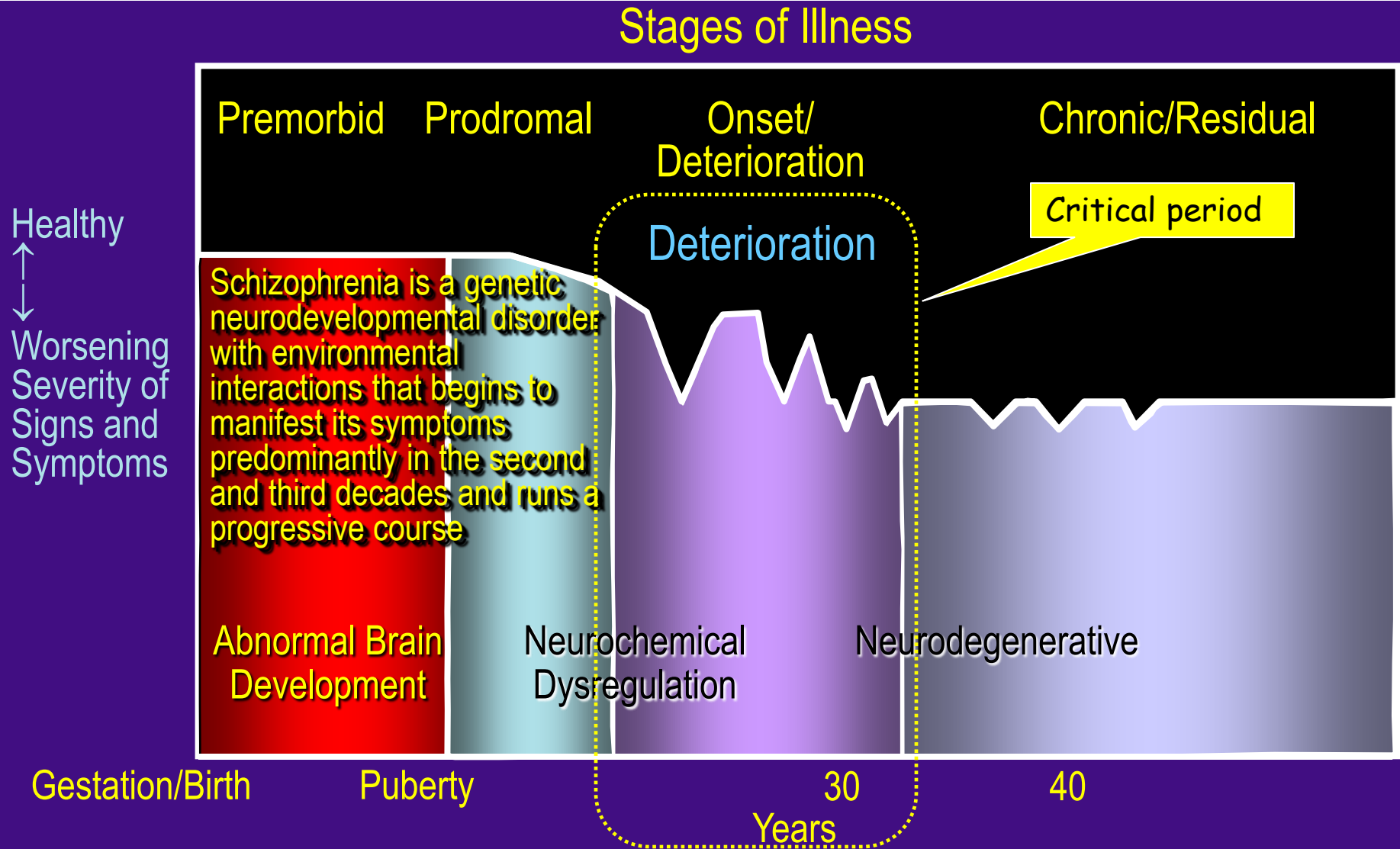
# Η σημασία της αποτελεσματικής θεραπείας στην Σχιζοφρένεια

- ◆ Η σχιζοφρένεια απαιτεί πρώιμες και αποτελεσματικές παρεμβάσεις καθ' όλη την πορεία της νόσου για τις καλύτερες εκβάσεις
- ◆ Η βελτιστοποίηση της ανταπόκρισης στην αγωγή όσο νωρίτερα γίνεται είναι μια κρίσιμη στρατηγική για την ενίσχυση της συμμόρφωσης, την καθυστέρηση της υποτροπής και την επίτευξη των καλύτερων εκβάσεων

*APA Practice Guidelines. Am J  
Psychiatry. 2004;161(suppl 2):1-56.*



# Natural course of schizophrenia







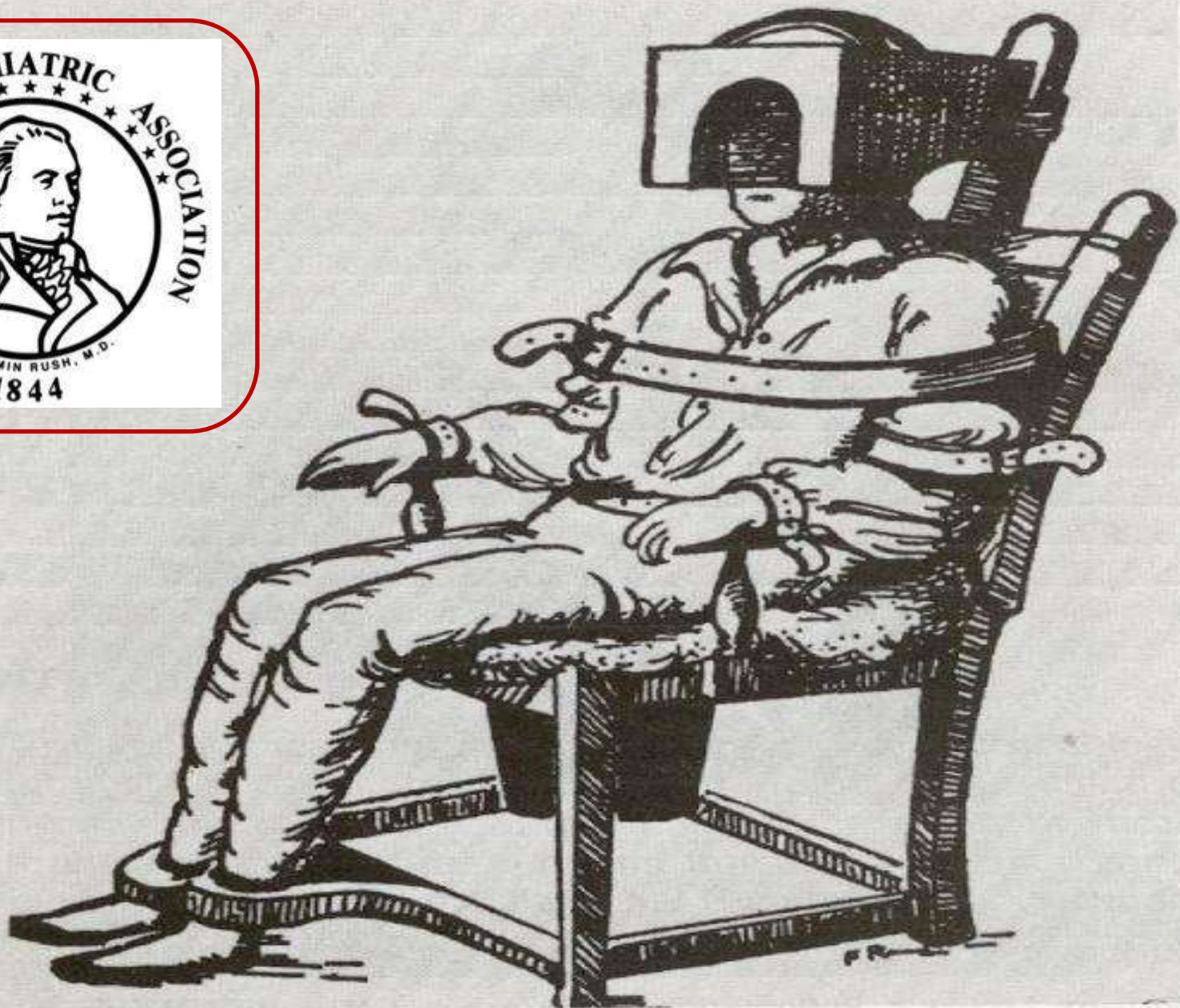
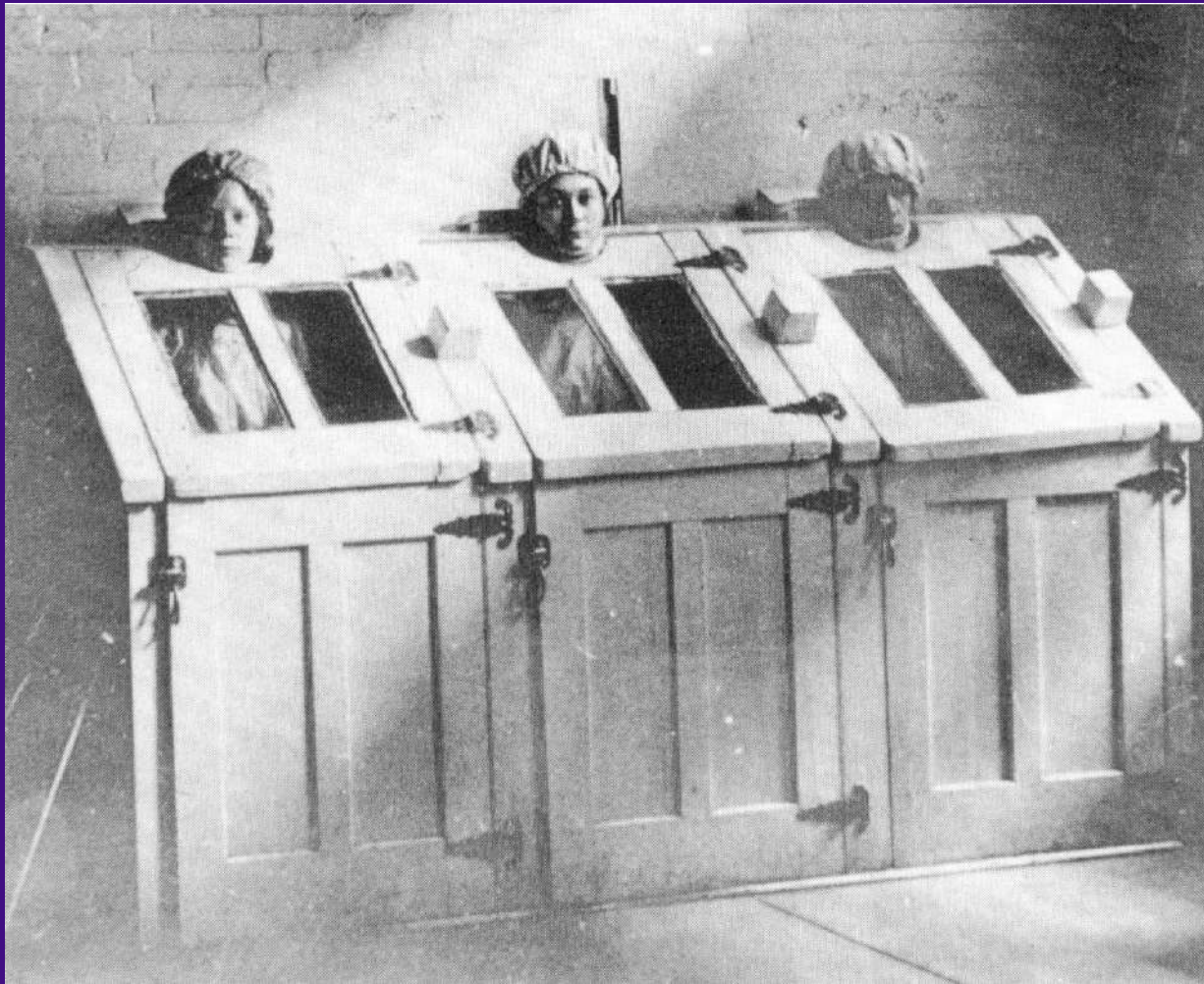


FIGURE 31.1-2. Benjamin Rush's gyration chair, also known as the "tranquilizing chair." (Courtesy of the New York Academy of Medicine.)



## Hydrotherapy

Exposing patients to baths or showers of warm water for an extended period of time often had a calming effect on them. For this reason, mental hospitals used hydrotherapy as a tool for treating mental illness.



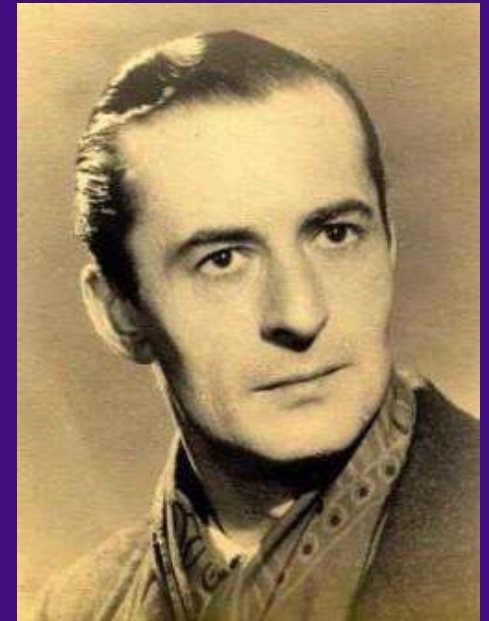
**António Caetano de Abreu Freire Egas Moniz** (29 November 1874 - 13 December 1955), known as **Egas Moniz** was a Portuguese neurologist and the developer of cerebral angiography. He is regarded as one of the founders of modern psychosurgery, having developed the surgical procedure leucotomy (lobotomy), for which he became the first Portuguese national to receive a Nobel Prize (1949)



Εργαλεία λοβοτομής

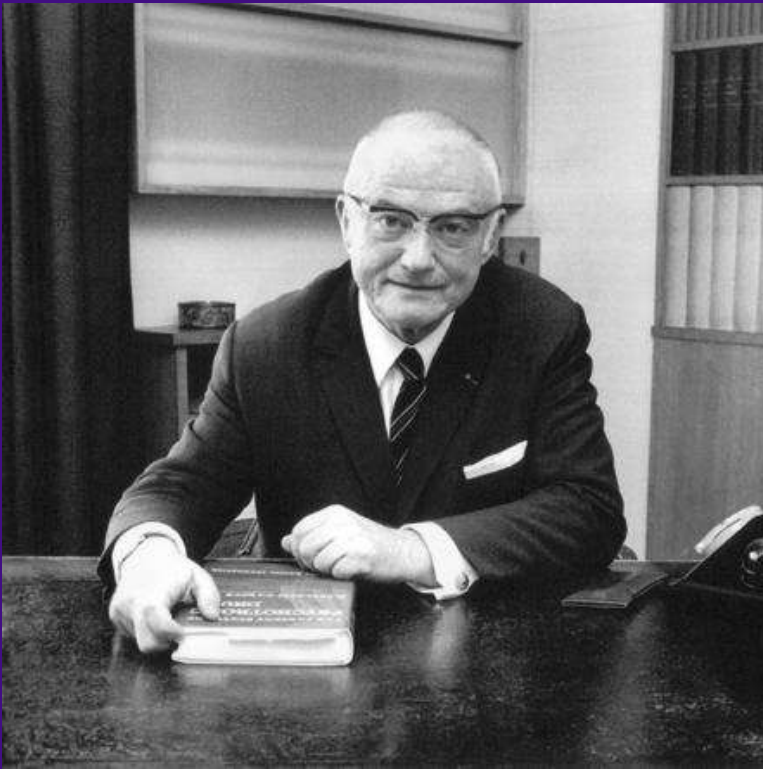


# Laborit Henri





Jean Delay  
14.11.1907-29.5.1987



Pierre Denicker  
(1917-1998)





Paul Janssen



# ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ

## 1<sup>ης</sup> γενιάς (κλασικά)



- χλωροπρομαζίνη
- αλοπεριδόλη
- τριφθοριοπεραζίνη

## 2<sup>ης</sup> γενιάς (άτυπα)



- κλοζαπίνη
- ρισπεριδόνη
- ολανζαπίνη
- κουετιαπίνη
- ζιπρασιδόνη
- αμισουλπιρίδη
- σερτινδόλη
- παλιπεριδόνη
- ασεναπίνη

## 3<sup>ης</sup> γενιάς



- αριπίπραζόλη

When Kraepelin first described the concept of Schizophrenia

The treatment of dementia praecox offer few points of intervention



..... For a sufferer and their friends and family schizophrenia can be a devastating and bewildering condition; for the clinician, it's a continuous and complex challenge ,as well as being fascinating and puzzling from the social, biological and philosophical angles



schizophrenia

P. Jones

ELSEVIER Editions

# Συνδυασμός Φαρμακολογικών & Ψυχοκοινωνικών Παρεμβάσεων

Φαρμακοθεραπεία



Ψυχοκοινωνικές  
Παρεμβάσεις

- Θετικά συμπτώματα
- Αρνητικά συμπτώματα
- Διάθεση
- Ελλείμματα από γνωστικές λειτουργίες
- Προσήλωση στην αγωγή
- Υποκειμενική ανταπόκριση
- Κατάχρηση ουσιών

# Στόχοι στην αντιμετώπιση της Σχιζοφρένειας

## ◆ Βραχυπρόθεσμοι

### • **SMART**

- Specific
- Measurable
- Achievable
- Realistic
- Time-limited

## ◆ Μακροπρόθεσμοι



# Psychological interventions

- Offer cognitive behavioural therapy (CBT) to all people with schizophrenia.
- Offer family intervention to all families who live with or are in close contact with the service user.
- Both can be started either during the acute phase or later, including in inpatient settings.

# Schizophrenia PORT Recommendations

## Psychosocial Treatments *(evidence based)*

---

- ◆ Παρεμβάσεις στην οικογένεια (διάρκεια 6-9 μήνες)
  - «μόρφωση» για την διαταραχή
  - Αντιμετώπιση κρίσης
  - Συναισθηματική υποστήριξη
  - Εκπαίδευση αναφορικά με την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων κτλ



# Schizophrenia PORT Recommendations

## Psychosocial Treatments *(evidence based)*

- ◆ Υποστηριζόμενη απασχόληση για κάθε ασθενή
  - Βραχεία περίοδος εκτίμησης
  - Γρήγορη τοποθέτηση σε αρμόζουσα εργασία
  - Συνεχής υποστήριξη
  - Ο εργοθεραπευτής μέλος της multidisciplinary θεραπευτικής ομάδας



# Schizophrenia PORT Recommendations

## Psychosocial Treatments *(evidence based)*

### ◆ *Assertive Community Treatment*

- Για ασθενείς με δυσκολίες προσαρμογής στην κοινότητα, συχνές νοσηλείες ή άστεγους
- Multidisciplinary θεραπευτική ομάδα με χαμηλή αναλογία προσωπικού προς ασθενείς
- Συχνή επαφή με τον ασθενή σε 24ωρη βάση



# Schizophrenia PORT Recommendations

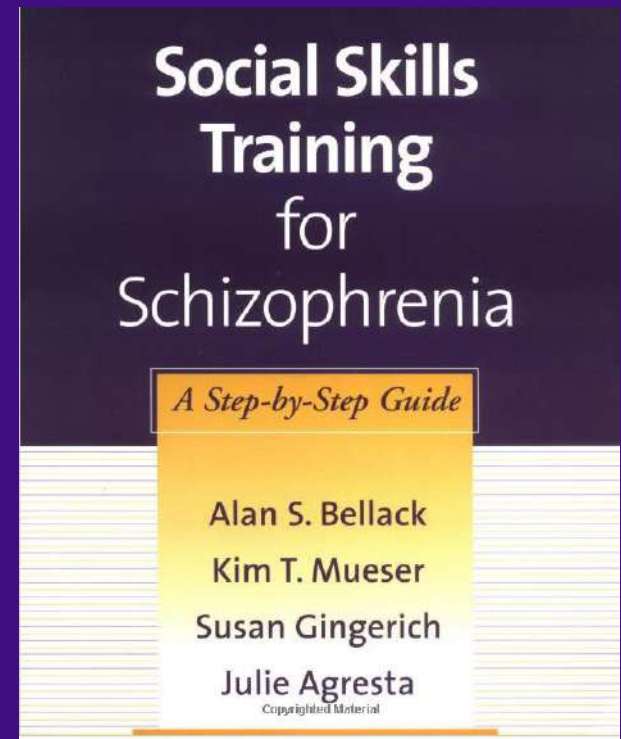
## Psychosocial Treatments (evidence based)

### ◆ Social Skills Training

- Για ασθενείς με επηρεασμένη την κοινωνική λειτουργικότητα

### ◆ Cognitive Behavioral Therapy

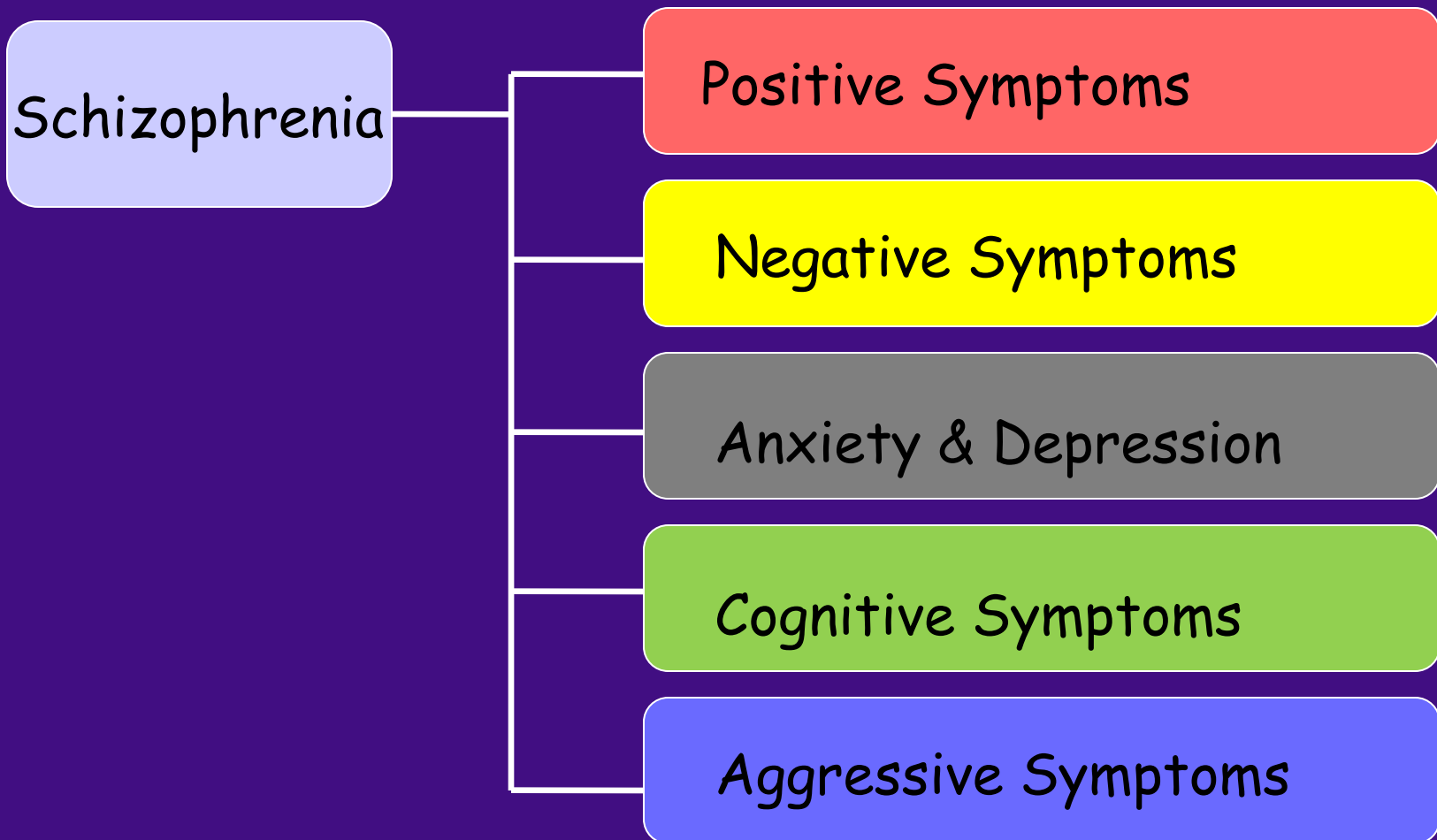
- Για τους έχοντες επιμένοντα ψυχωτικά συμπτώματα παρά την λήψη ΑΨ
- Εστίαση στην ελάττωση της έντασης των θετικών συμπτωμάτων



# Pharmacological interventions

- For people with newly diagnosed schizophrenia offer oral antipsychotic medication
- Provide information and discuss the benefits and side-effect profile of each drug offered with the service user
- The choice of particular antipsychotic drug should be made by the service user and healthcare professional together, considering:
  - the relative potential to cause extrapyramidal, metabolic and other side effects
  - the views of the carer (if the service user agrees).

# The 5 Symptom Dimensions



# Μετρήσεις έκβασης

Η έκβαση ΔΕΝ ορίζεται μονοδιάστατα (πχ στο κλινικό πεδίο), αλλά πολυδιάστατα

- ◆ Σοβαρότητα ψυχωτικών συμπτωμάτων στην περίοδο παρακολούθησης
- ◆ Αρνητικά συμπτώματα και κοινωνική λειτουργικότητα
- ◆ Απασχόληση
- ◆ Χρόνος ανεξάρτητης διαβίωσης
- ◆ Φυλάκιση, άσκοπη περιπλάνηση
- ◆ Κατάθλιψη, τάσεις αυτοκαταστροφής
- ◆ Υποκειμενική εκτίμηση ποιότητας ζωής
- ◆ Ικανοποίηση από παρεχόμενες υπηρεσίες υγείας

# Στόχοι στην Αντιμετώπιση της Σχιζοφρένειας

Επίτευξη ανταπόκρισης (Response)

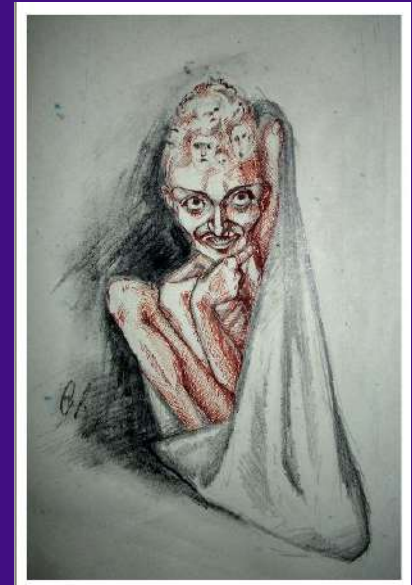
Πρόληψη υποτροπής (Relapse)

Επίτευξη ύφεσης (Remission)

Λειτουργική αποκατάσταση

# Ανταπόκριση (Response)

- ◆ **Κλινικά σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων**
- ◆ Οι ανταποκριθέντες
  - Εξακολουθούν να έχουν συμπτώματα
  - Διατρέχουν κίνδυνο υποτροπής
  - Δεν επιτυγχάνουν όλοι ύφεση
- ◆ Συνήθως θεωρούνται ανταποκριθέντες εκείνοι που εμφάνισαν **20-60%** τουλάχιστον ελάττωση στην βαθμολογία της PANSS ή της BPRS, αν και δεν υπάρχει ομοφωνία σε ένα %





# Ανταπόκριση (Response)

- ◆ Ο **S Leucht** χρησιμοποιώντας δεδομένα από 3 πρόσφατες δημοσιεύσεις<sup>1,2,3</sup> με πλέον των 1000 ασθενείς και χρήση **equipercentile linking**, προσπάθησε να αποσαφηνίσει ποιο % θα ήταν πλέον δόκιμο για την ανταπόκριση
- ◆ Διαπιστώθηκε ότι όταν η ελάττωση στην BPRS ή την PANSS ήταν τουλάχιστον **25%**, αυτό αντιστοιχούσε στην minimal improvement της CGI
- ◆ Αν η ελάττωση ήταν 50%, αυτό αντιστοιχούσε στην much improvement της CGI
- ◆ Άρα για τους μη θεραπευτικά ανθιστάμενους ασθενείς το cutoff point 50% είναι το πλέον αξιόλογο

- 
1. Leucht S et al Br J Psychiatry, 2005; 187; 366-71.
  2. Leucht S et al Schizophren Res, 2005; 79; 231-38.
  3. Leucht S et al Neuropsychopharmacology, 2006; 31; 2318-25.



# Ανταπόκριση (Response)

- ◆ Για τους θεραπευτικά ανθιστάμενους όμως ασθενείς ένα **cutoff point 25%** τουλάχιστον ελάττωση στην βαθμολογία της PANSS ή της BPRS, θεωρείται σημαντικό (και όχι εκείνο στο 20%)
- ◆ Επίσης, αντί να εμφανίζονται τα αποτελέσματα με επιλογή αυθαίρετα ενός cutoff point, είναι καλύτερα να αναφέρονται πολλά (πχ <25% ελάττωση, 25-50% ελάττωση, 50-75% ελάττωση) με αναφορά και του αριθμού και % των ασθενών ανά cutoff point
- ◆ Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται στις Κινέζικες μελέτες των αντιψυχωτικών<sup>1</sup>



---

1. Wang SL et al Chinese J Behav Med Sci, 2001; 10; 565-7.

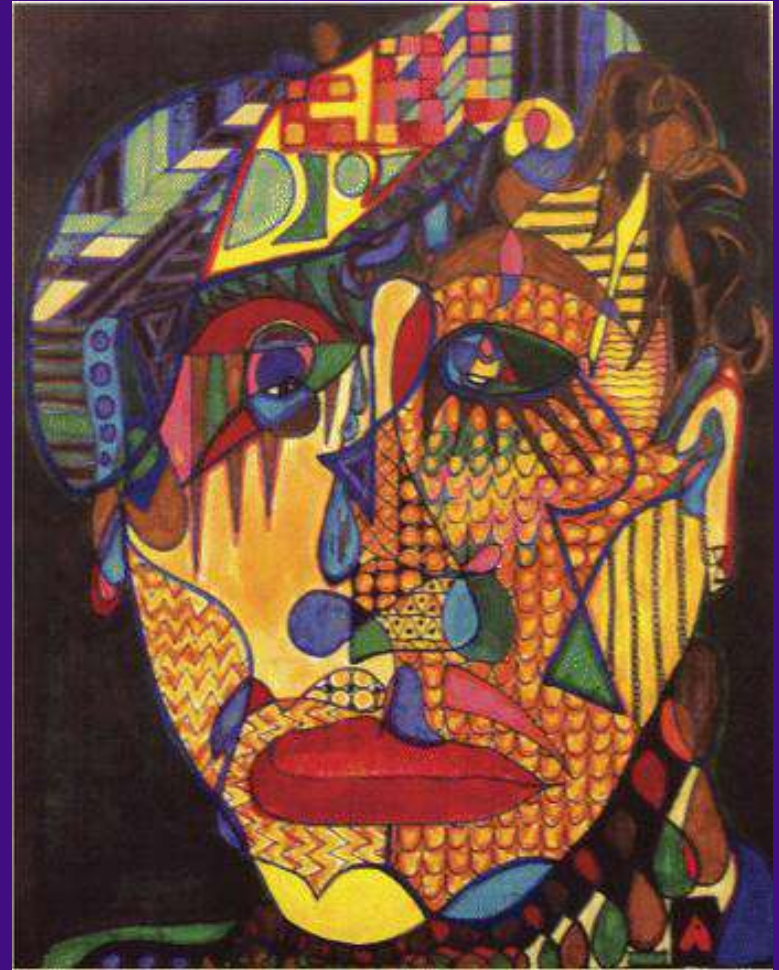
# Υποτροπή (Relapse)

- ◆ **Δεν υφίσταται ομοφωνία στο τι συνιστά υποτροπή στην σχιζοφρένεια<sup>1</sup>** (πχ σε πρόσφατη ανασκόπηση που συγκρινόταν η δυνατότητα πρόληψης υποτροπής με άτυπα ΑΨ, έναντι εκείνης με κλασικό ή PLC, σε 17 μελέτες χρησιμοποιούνταν 11 διαφορετικά κριτήρια υποτροπής<sup>2</sup>)
- ◆ Άλλοι θεωρούν υποτροπή την επιδείνωση της συμπτωματολογίας (πχ αύξηση κατά 20% στην βαθμολογία της κλίμακας PANSS)
- ◆ Ενώ άλλοι θεωρούν υποτροπή την εισαγωγή στο νοσοκομείο

- 
1. Leucht S et al J Clin Psychiatry 2006; 67; 1813-4
  2. Leucht S et al Am J Psychiatry 2003; 160; 1209-22



Ποιές είναι οι συνέπειες  
της υποτροπής στην  
σχιζοφρένεια ?



# ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

## ◆ **Cerebrotoxic**

- Ελάττωση του βαθμού και της διάρκειας της επόμενης ύφεσης<sup>1</sup>
- Επιδείνωση ανικανότητας<sup>1</sup>, επίταση εγκεφαλικής ατροφίας
- Αύξηση ανθεκτικότητας της νόσου<sup>1</sup>

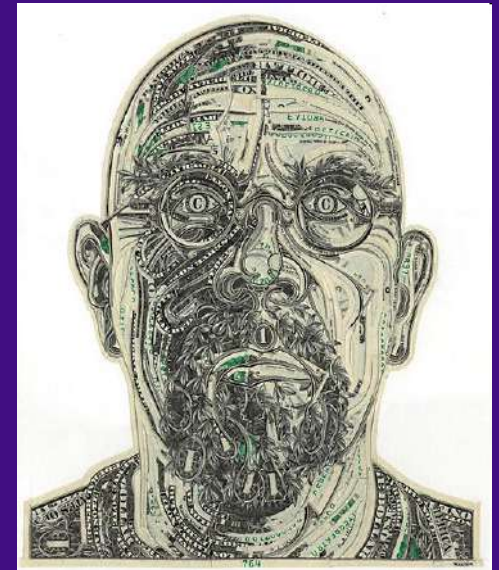
## ◆ **Psychotoxic**

- Επίδραση της ψυχωτικής εμπειρίας
- Επιπλέον απελπισία και απώλεια αυτοπεποίθησης
- Επιθετικότητα προς εαυτό / άλλους, αυτοκτονία, αύξηση κινδύνου κατάχρησης αλκοόλ / ουσιών, αεργία
- Όσο καλύτερα ήταν ο ασθενής, τόσο αρνητικότερα επηρεάζει την κατάστασή του η υποτροπή

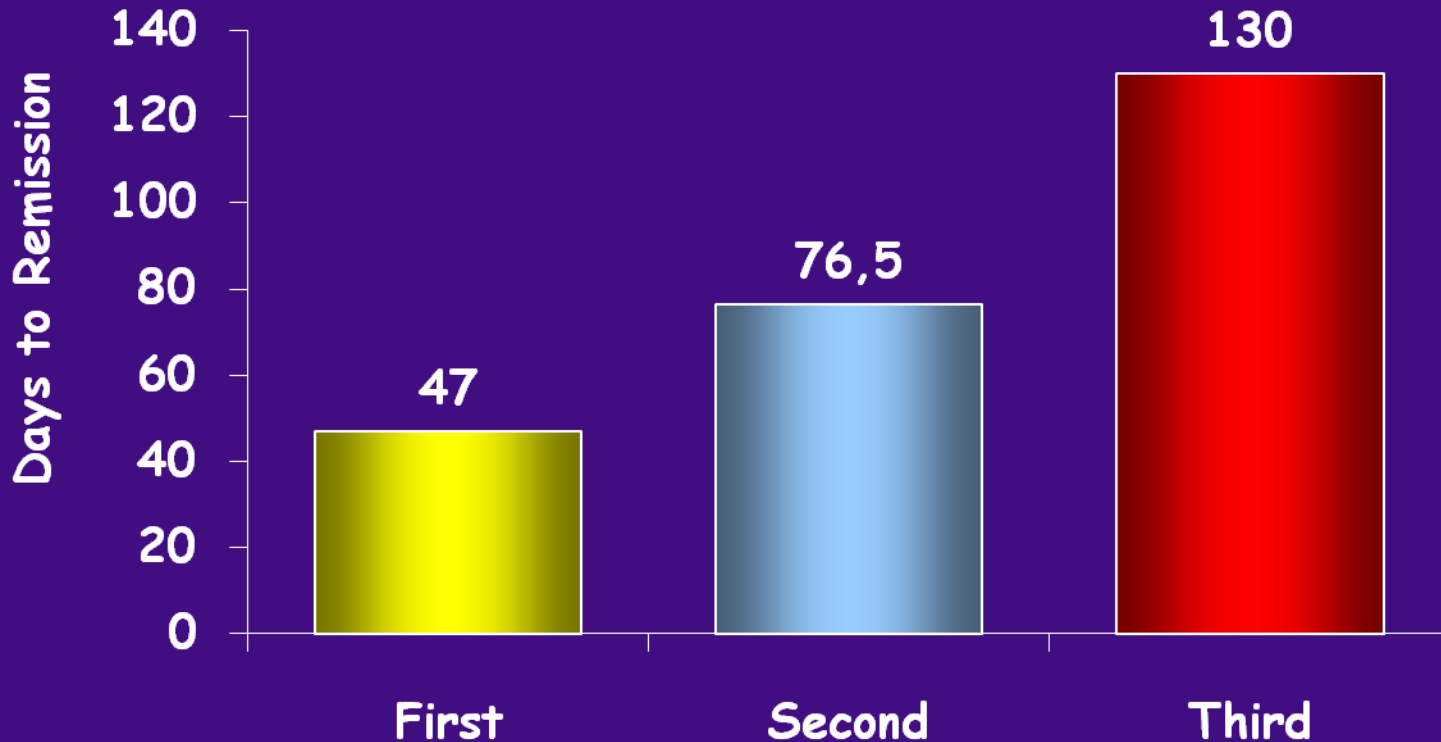
# ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

## ◆ Sociotoxic

- Εξάντληση οικογένειας, αισθήματα ενοχής, οικονομικές επιδράσεις, αύξηση Expressed Emotion, ελάττωση κοινωνικού υποστηρικτικού δικτύου
- Επίδραση στο medical staff: disillusionment, interactions with family
- Τετραπλασιασμός κόστους<sup>2</sup>

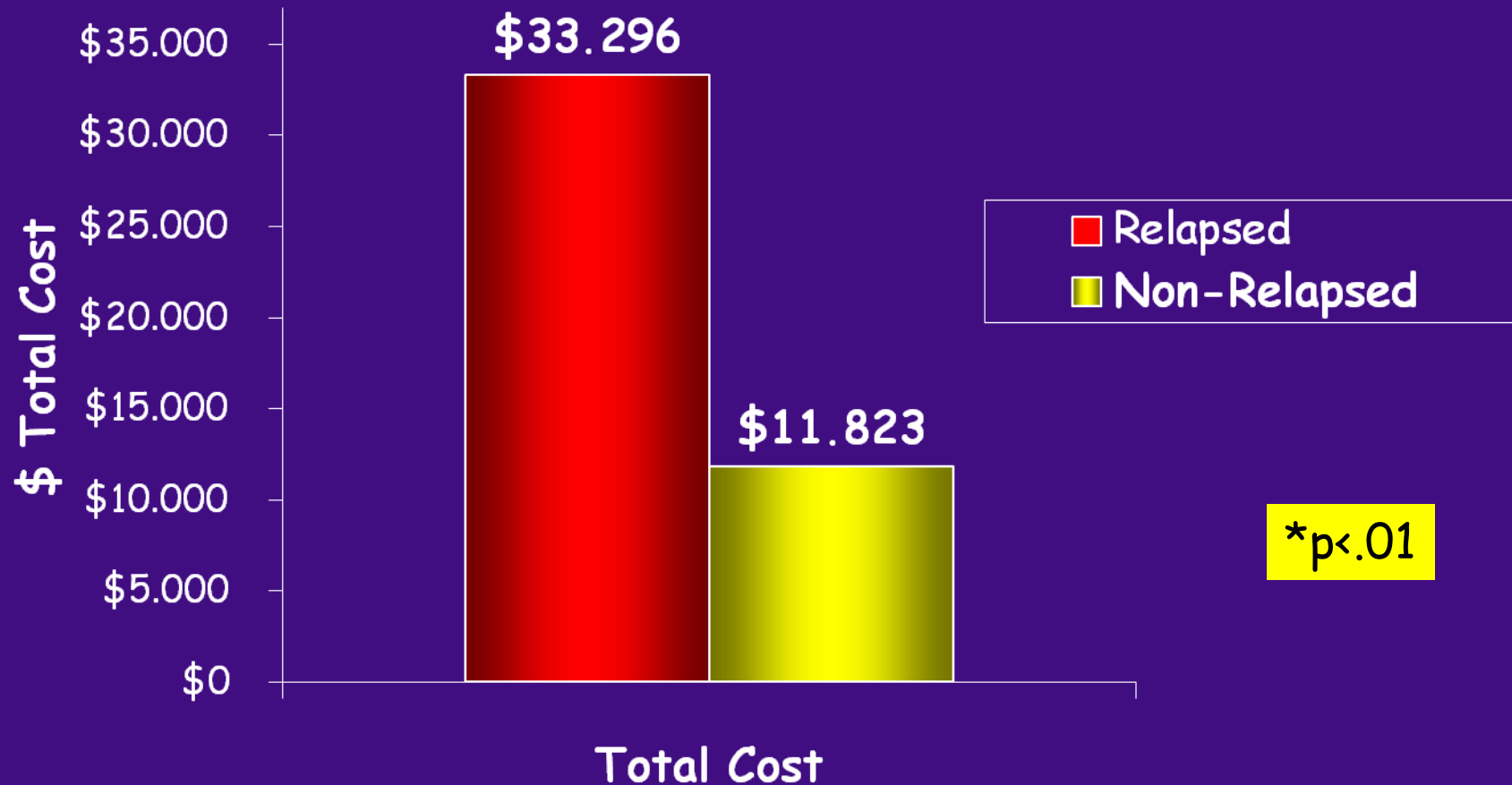


# Impact of Multiple Relapses\*



**\*Average time to remission in 3 successive episodes (N=10)**

# Relapse is Costly: Total Annual Direct Mental Health Cost of Relapsed and Non-Relapsed Patients



Based on US-SCAP 1-year data, Relapsed n=310; non-relapsed n=1247



# Martin Knapp<sup>1</sup>

The primary aim of a health system is to alleviate symptoms and so improve personal and social functioning, and quality of life. But pursuit of such a laudable, widely accepted objective cannot proceed without regard for the economic consequences of the therapies, support arrangements or broad policy strategies put in place. Consequently, money is never far from the surface in policy and practice discussions. For example, the psychiatrist prescribing a course of antipsychotic medication might not have to be concerned about the associated costs at the point of taking the treatment decision..... **However, there will always be someone further along the management chain who does have to watch expenditure levels .....**

# Μείωση δαπανών υγείας σε επίπεδα 2003



ΕΚΔ (2015), Τομέας Οικονομικών της Υγείας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, 2013, 2014 :  
; 2015 : προβλέψεις

# Ύφεση (Remission)

- ◆ **Ο ασθενής έχει ελάχιστα (αν έχει) συμπτώματα**
- ◆ Υπάρχει ανάγκη διαφοροποίησης από την σταθερότητα (stability), αφού στην τελευταία είναι πιθανή η ύπαρξη συμπτωμάτων
- ◆ Έχουν διατυπωθεί κριτήρια<sup>1</sup>

---

1. Andreasen NC et al, Am J Psychiatry 2005; 162: 441-49





## Reviews and Overviews

# Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus

**Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D.**

**William T. Carpenter, Jr., M.D.**

**John M. Kane, M.D.**

**Robert A. Lasser, M.D.**

**Stephen R. Marder, M.D.**

**Daniel R. Weinberger, M.D.**

New advances in the understanding of schizophrenia etiology, course, and treatment have increased interest on the part of patients, families, advocates, and professionals in the development of consensus-defined standards for clinical status and improvement, including illness remission and recovery. As demonstrated in the area of mood disorders, such standards provide greater clarity around treatment goals, as well as an improved framework for the design and comparison of investigational trials and the subsequent evaluation of the effectiveness of interventions. Unlike the approach to mood disorders, however, the novel application of the concept of standard outcome criteria to schizophrenia must reflect the wide heterogeneity of its long-term course and outcome, as well as the variable effects of different treatments on schizophrenia symptoms. As an initial step in developing operational criteria, an expert working

group reviewed available definitions and assessment instruments to provide a conceptual framework for symptomatic, functional, and cognitive domains in schizophrenia as they relate to remission of illness. The first consensus-based operational criteria for symptomatic remission in schizophrenia are based on distinct thresholds for reaching and maintaining improvement, as opposed to change criteria, allowing for alignment with traditional concepts of remission in both psychiatric and nonpsychiatric illness. This innovative approach for standardizing the definition for outcome in schizophrenia will require further examination of its validity and utility, as well as future refinement, particularly in relation to psychosocial and cognitive function and dysfunction. These criteria should facilitate research and support a positive, longer-term approach to studying outcome in patients with schizophrenia.

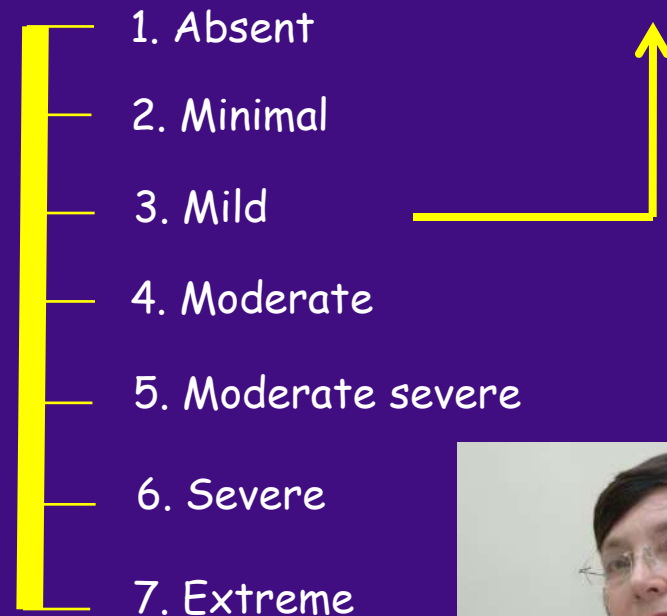
(Am J Psychiatry 2005; 162:441-449)

# Remission Criteria in Schizophrenia Patient Achieves Intensity Level

## On All 8 Symptom Items

- ◆  $P_1$  : Delusions
- ◆  $P_2$  : Conceptual disorganization
- ◆  $P_3$  : Hallucinatory behavior
- ◆  $G_9$  : Unusual thought content
- ◆  $G_5$  : Mannerisms & posturing
- ◆  $N_1$  : Blunted affect
- ◆  $N_2$  : Social withdrawal
- ◆  $N_6$  : Lack of spontaneity/flow of conversation

PANSS scale level of mild or less



+ Time Criteria : Severity Criteria Sustained for at least 6 months

# Διαρκούσα Ύφεση (Recovery)

- ◆ ***Sustained asymptomatic functioning without relapse***
- ◆ Δυνατή η επάνοδος σε σχολείο / απασχόληση
- ◆ Δυνατή η εγκατάσταση διαπροσωπικών σχέσεων
- ◆ Ερευνητές στο UCLA ανέπτυξαν κριτήρια<sup>1</sup>



1. Libermann RP et al, Int Rev Psychiatry 2002; 14; 2563-61

# UCLA Recovery Criteria<sup>1</sup>



- ◆ Απαρτίζονται από τις ακόλουθες 4 περιοχές (domains)
  - Symptom remission
  - Appropriate role functioning
  - Ability to perform day-to-day living tasks without supervision
  - Engagement in social interaction
- ◆ Η βελτίωση σε κάθε περιοχή θα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 2 έτη (ταυτόχρονα)

Louis Wain



---

1. Libermann RP et al, Int Rev Psychiatry 2002; 14; 2563-61

# UCLA Recovery Criteria<sup>1</sup>



- ◆ Επειδή τα κριτήρια περιλαμβάνουν την παράμετρο του χρόνου των 2 ετών, κάθε ασθενής που υποτροπιάζει θα πρέπει ουσιαστικά να αρχίζει πάλι την διαδικασία της εγκατάστασης παγιωμένης ύφεσης
- ◆ Άρα η ελαχιστοποίηση του ενδεχόμενου της υποτροπής είναι κρίσιμο βήμα στην εγκατάσταση της παγιωμένης ύφεσης



---

1. Libermann RP et al, Int Rev Psychiatry 2002; 14; 2563-61



# Recovery : Πόσο Εφικτός Στόχος Είναι?

- ◆ Οι Robinson et al<sup>1</sup> με χρήση των προαναφερθέντων κριτηρίων διερεύνησαν την πιθανότητα επίτευξης ύφεσης μεταξύ ασθενών 1<sup>ου</sup> επεισοδίου με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή
- ◆ 5 έτη μετά **13,7%** των ασθενών εκπλήρωναν τα κριτήρια για 2 έτη
- ◆ *Άρα, αν και απαιτείται βελτίωση του ανωτέρω %, η παγιωμένη ύφεση είναι ένας επιτεύξιμος στόχος*

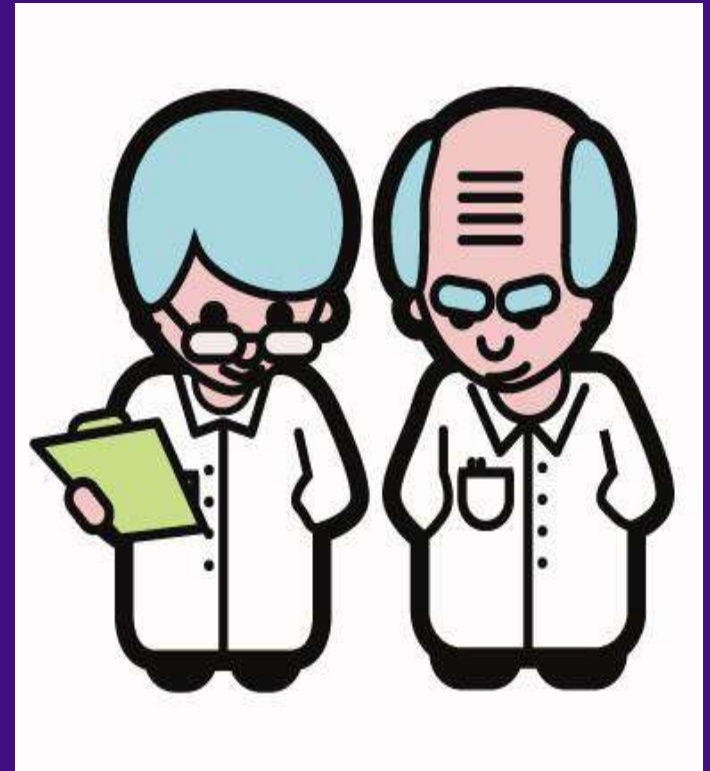


---

1. Robinson DG et al, Am J Psychiatry 2004; 161; 473-479.

# Treatment Models

- ◆ Maintenance model
- ◆ Recovery model



# Treatment Models



## ◆ Maintenance model

- Στόχος η επίτευξη και διατήρηση σταθερότητας
- Αντανακλά την άποψη ότι η σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται από προοδευτική επί τα χείρω εξέλιξη
- Η έκβασή του θεωρείται καλή αν ο ασθενής διατηρεί την ανταπόκριση στην αγωγή χωρίς επιδείνωση
- Η σταθερότητα δεν θα πρέπει να διακινδυνεύεται με απόπειρες περαιτέρω βελτίωσης των συμπτωμάτων ή ελάττωσης των ΑΕ

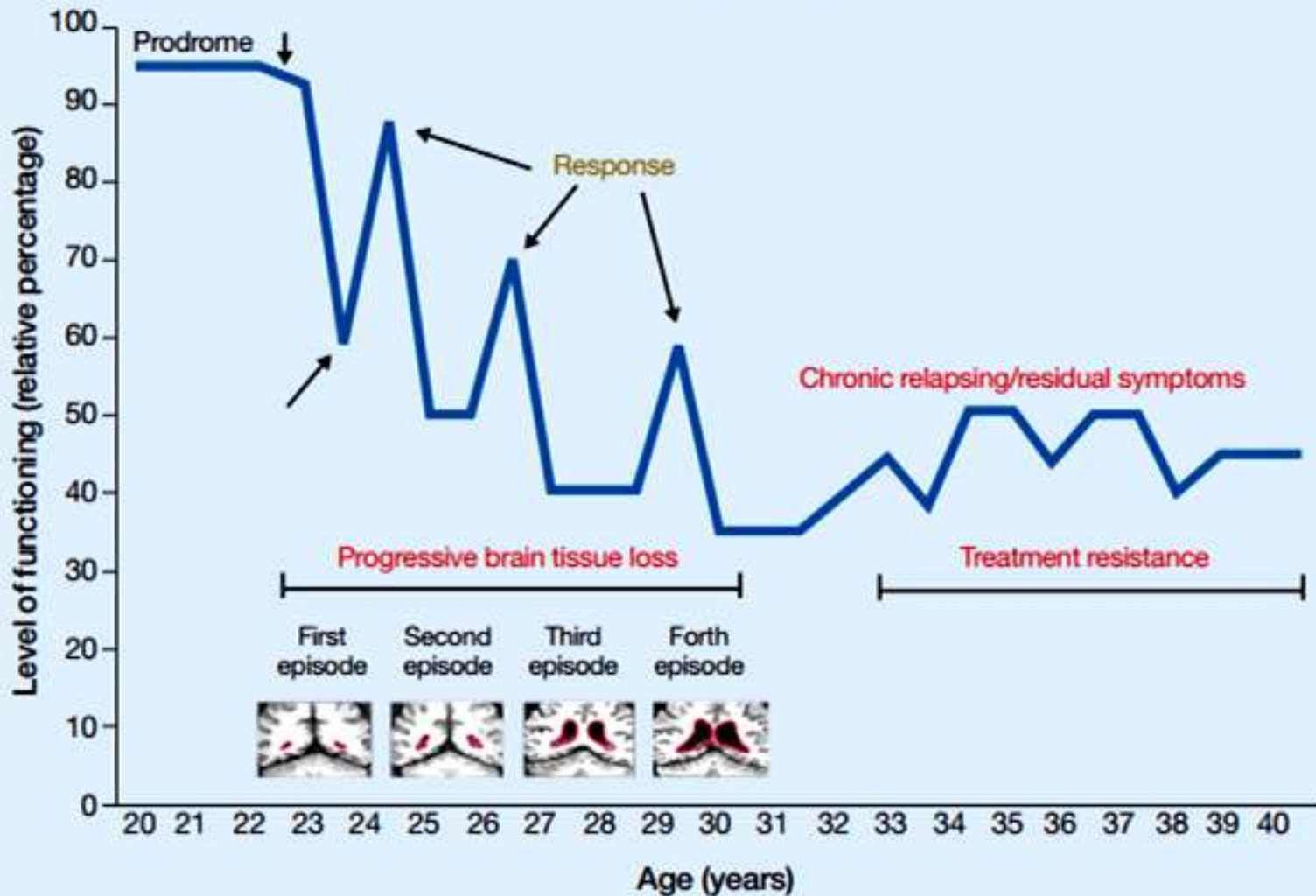
# Treatment Models



## ◆ Recovery model

- Αντανακλά την πίστη ότι είναι εφικτή η βελτίωση των συμπτωμάτων διαχρονικά, αν η σταθερότητα επιτεύχθηκε
- Ενώ η επίτευξη της σταθερότητας και η αποφυγή της υποτροπής είναι ουσιαστικά και αναγκαία πρώτα βήματα, δεν είναι ο τελικός στόχος, αλλά μάλλον η αρχή
- Υπάρχει μια συνεχής προσπάθεια για περαιτέρω βελτίωση στο διηνεκές

# Deteriorating course, brain tissue loss, and treatment resistance with repetitive relapses after the first episode in schizophrenia



# Η φαρμακοθεραπεία της Σχιζοφρένειας

Acute

Stabilization

Maintenance

## Goals of treatment

- Prevent harm.
- Control disturbed behavior.
- Reduce the severity of psychosis and associated symptoms (e.g., agitation, aggression, negative symptoms, affective symptoms).
- Determine and address the factors that led to the occurrence of the acute episode.
- Effect a rapid return to the best level of functioning.
- Develop an alliance with the patient and family.
- Formulate short- and long-term treatment plans.
- Connect the patient with appropriate aftercare in the community.

# Η φαρμακοθεραπεία της Σχιζοφρένειας

Acute

Stabilization

Maintenance

## Goals of treatment

- Minimize stress on the patient and provide support to minimize the likelihood of relapse.
- Enhance the patient's adaptation to life in the community.
- Facilitate continued reduction in symptoms and consolidation of remission, and promote the process of recovery.

# Η φαρμακοθεραπεία της Σχιζοφρένειας

Acute

Stabilization

Maintenance

## Goals of treatment

- περαιτέρω ύφεση των συμπτωμάτων ή διατήρηση της επιτευχθείσας ύφεσης
- βελτίωση ποιότητας ζωής
- κοινωνική επανένταξη
- αποφυγή υποτροπής



# Η φαρμακοθεραπεία της Σχιζοφρένειας

Acute

Stabilization

Maintenance

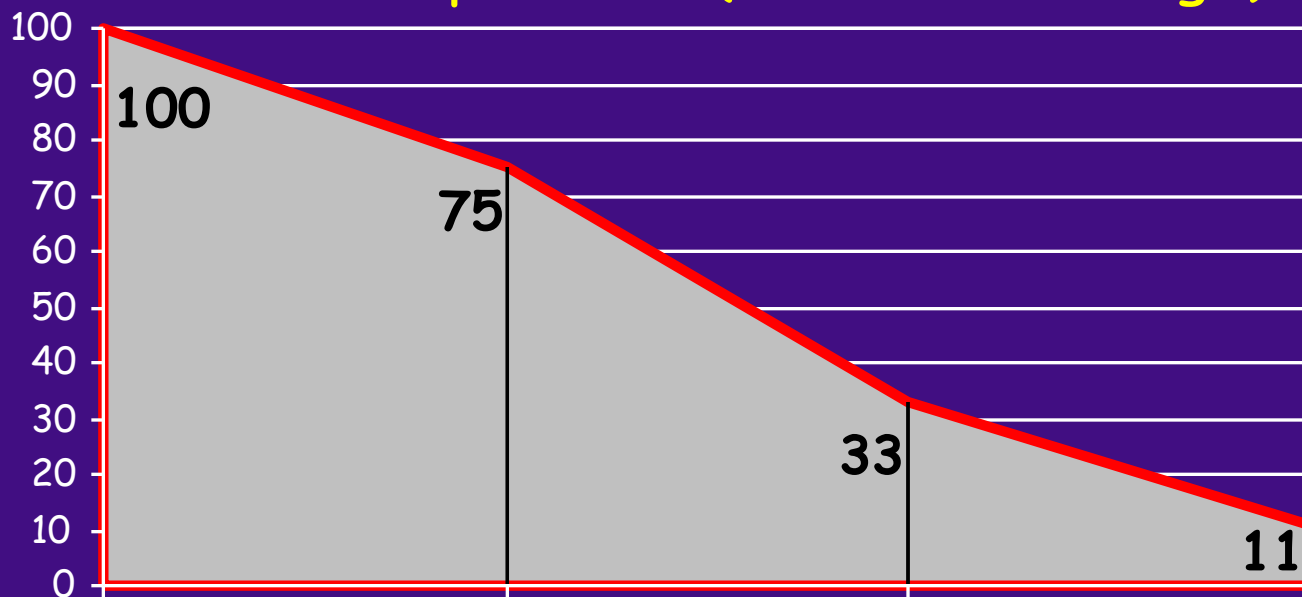
## Διάρκεια αγωγής

- 1ο επεισόδιο : 12-18 μήνες
- 2ο επεισόδιο ή οποιοδήποτε άλλο :  
τουλάχιστον 5 έτη

**indefinitely**

# Doctors' and patients' knowledge of the duration of maintenance therapy

50 doctors in state hospitals  
100 patients (before discharge)



**Optimal situation**  
(100% of the patients receive relapse prevention according to guideline recommendations)

Physicians' knowledge about the optimal duration of relapse prevention agrees with guidelines in 75% of the cases

Physicians' recommendations to the patients agree with guidelines in 33% of the cases

Patients' knowledge about relapse prevention agrees with guidelines in 11% of the cases

# Η φαρμακοθεραπεία της Σχιζοφρένειας

Acute

Stabilization

Maintenance

Θεραπευτικές πρακτικές

- **targeted administration** of drug
- **microdose strategy**
- χορήγηση θεραπευτικών δόσεων  
( μικρότερων όμως εκείνων της  
acute treatment )

**optimization**

# Treatment of SCHIZOPHRENIA

## Acute phase

- Treatment response
- Symptom resolution

## Long term maintenance phase

- Πρόληψη υποτροπής
- Στόχευση symptomatic / syndromal remission

## Recovery phase

- Επανάκτηση προνοσηρού επιπέδου λειτουργικότητας
- Ικανότητα φροντίδας εαυτού
- Κοινωνική ζωή

# Drug selection for SCHIZOPHRENIA

## Illness profile

- Ηλικία έκφρασης
- Πορεία νόσου
- Past treatment response
- Presenting signs /symptoms

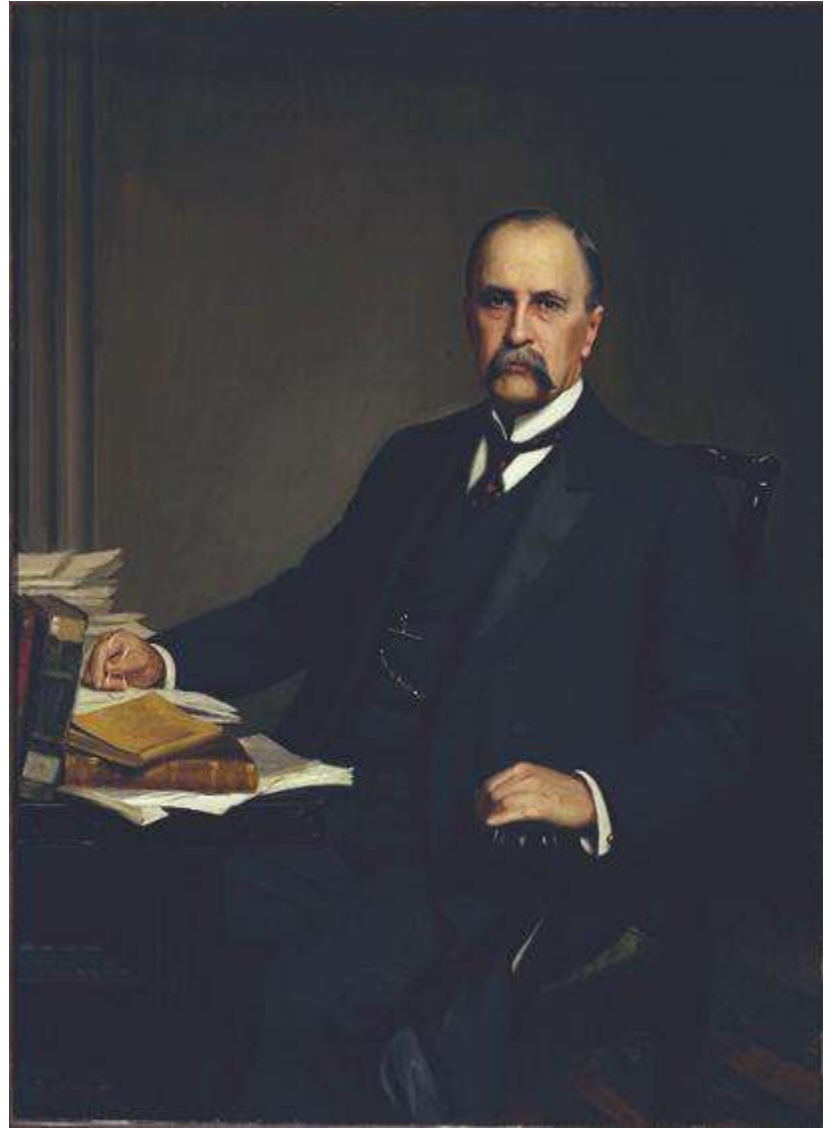


## Patient profile

- Συνυπάρχουσα διαταραχή
- Ευπάθεια σε ΑΕ
- Ύπαρξη ή όχι εναισθησίας
- Preference για αγωγή
- Ύπαρξη ή όχι υποστηρικτικού συστήματος

“It is much more important  
to know what sort of patient  
has a disease than what sort  
of disease a patient has”

Sir William Osler



# Drug selection for SCHIZOPHRENIA

## Medication profile

- Risk/benefit ratio
- Διαθέσιμες μορφές
- Υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης επιπέδων πλάσματος
- Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις
- Κόστος

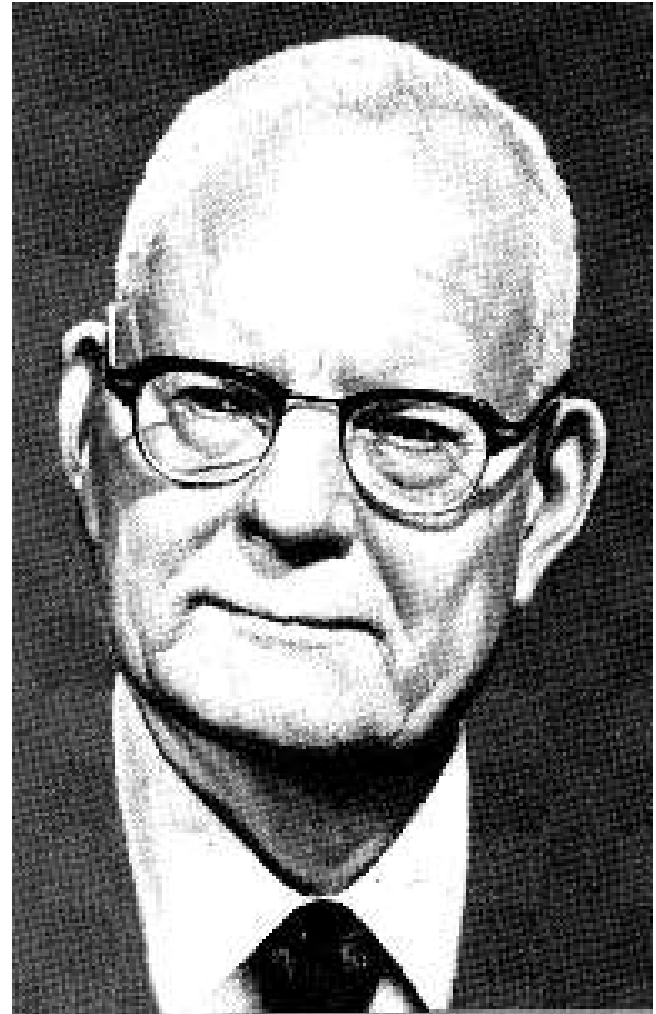


**S**afety  
**T**olerability  
**E**fficacy  
**P**ayment  
**S**implicity of use



*All models are wrong;  
Some models are useful*

Edwards Deming





The truth is rarely  
simple  
and never pure

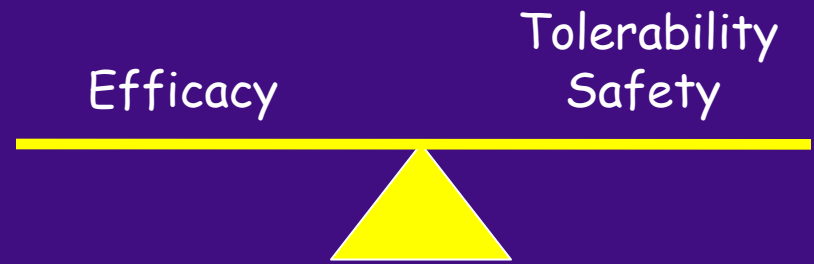
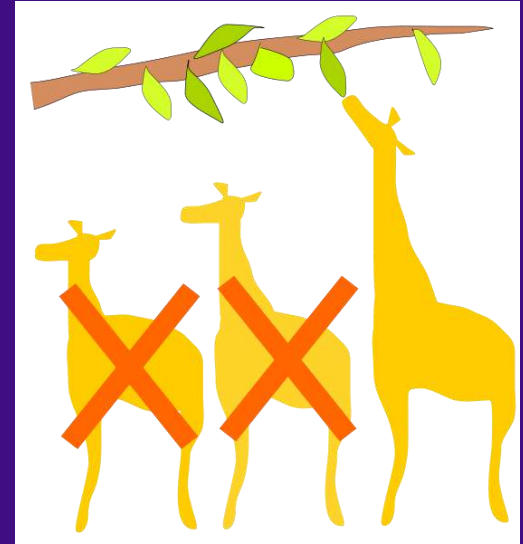
Oscar Wilde





# Επιλογή Αντιψυχωτικού

- ◆ **S**afety
- ◆ **T**olerability
- ◆ **E**fficacy
- ◆ **P**ayment
- ◆ **S**implicity of Use



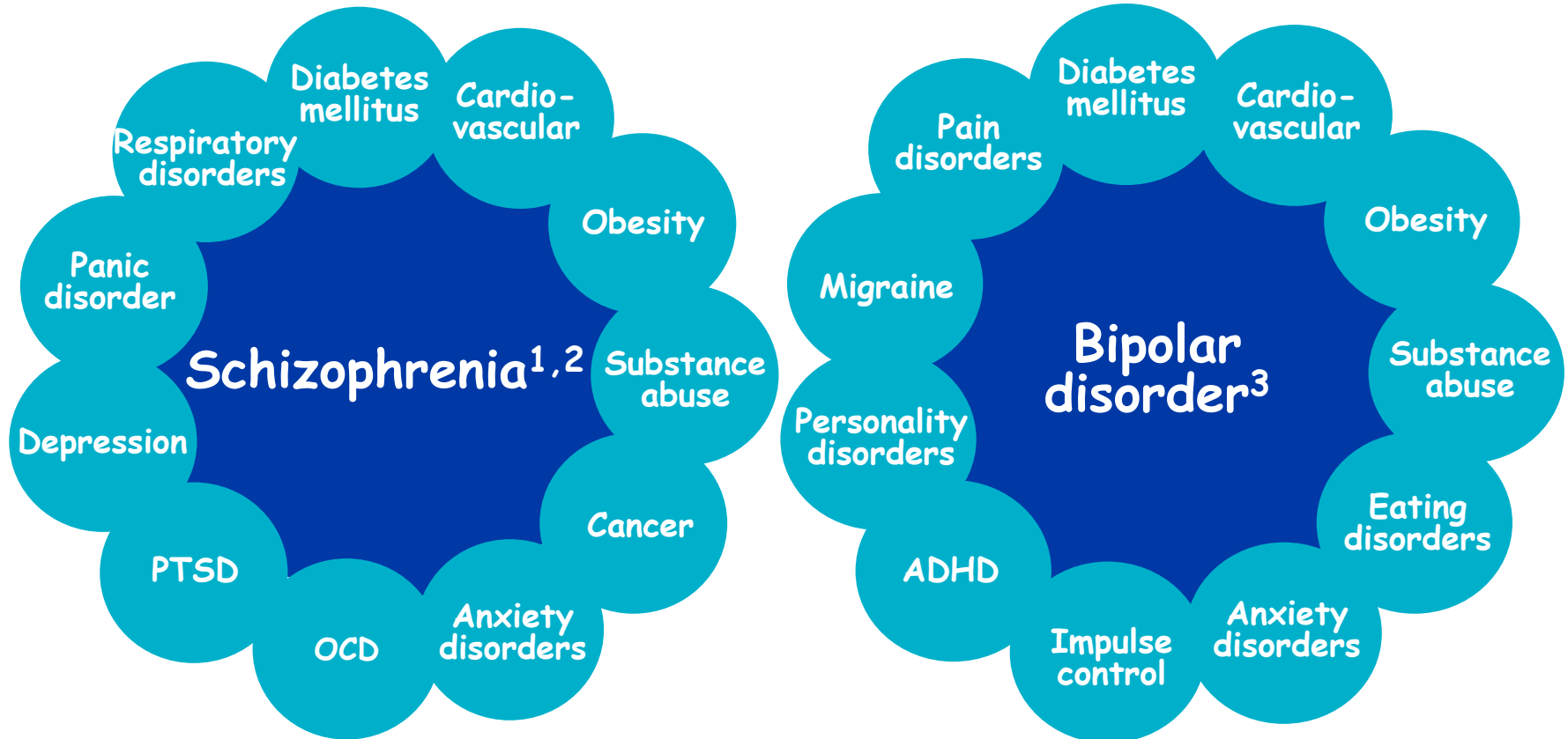
# Επιλογή Αντιψυχωτικού

---

STEPS +

- Τρέχουσα συμπτωματολογία
- Συνυπάρχουσα κατάσταση/νόσος
- Αναμνηστικό θετικής ανταπόκρισης (ατομικό ή κληρονομικό)
- Προτίμηση του ασθενούς

# Common psychiatric and physical comorbidities



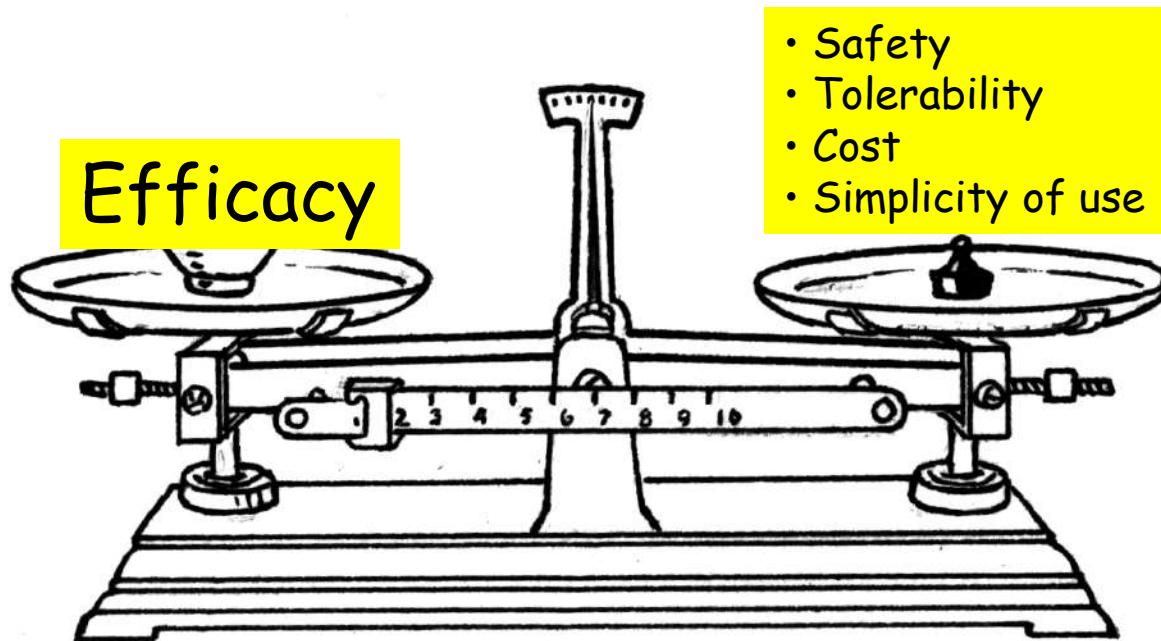
OCD=obsessive-convulsive disorder;  
PTSD=post-traumatic stress disorder;  
ADHD=attention deficit hyperactivity disorder

<sup>1</sup>Buckley et al. Schizophr Bull 2009;35(2):383-402;

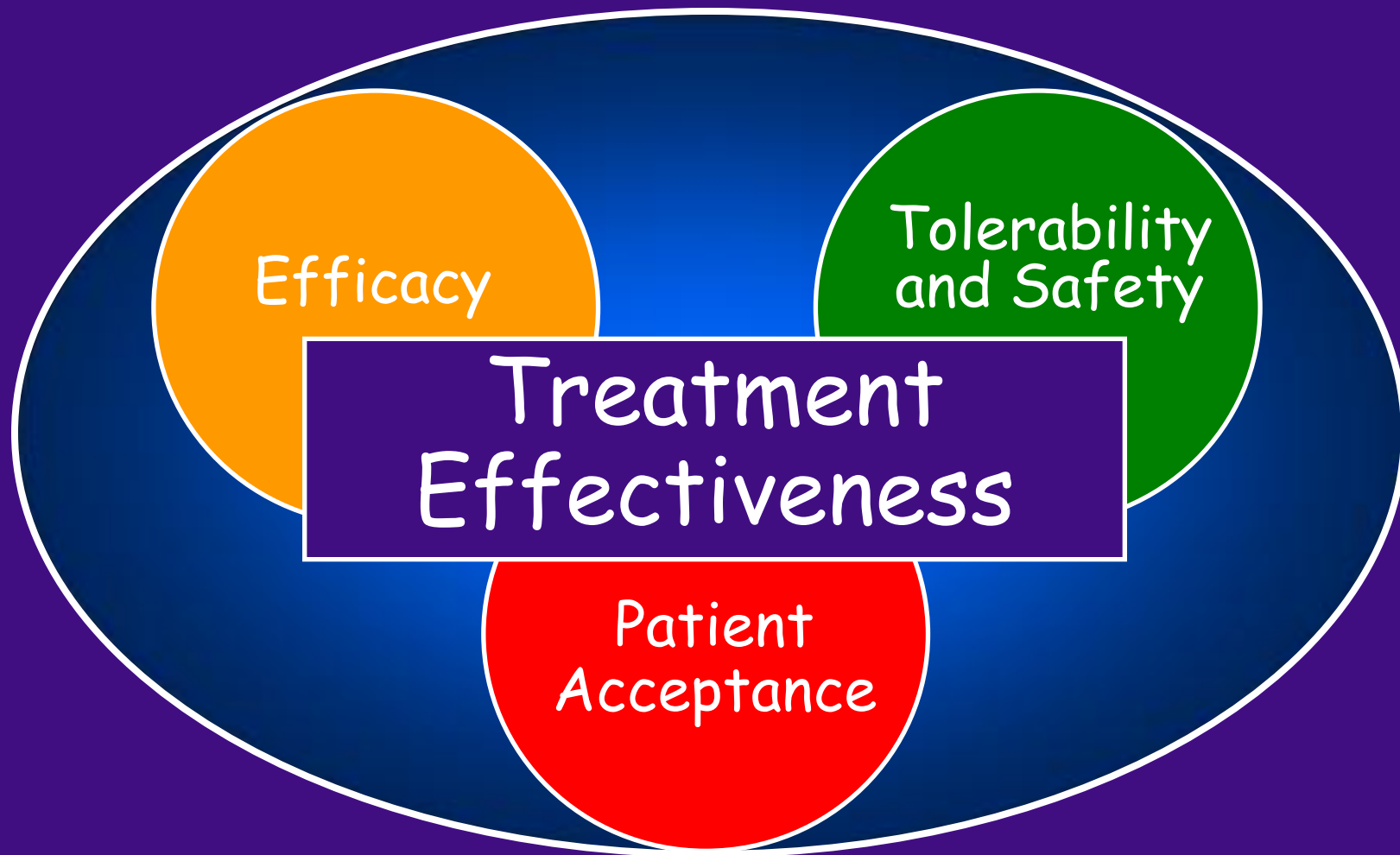
<sup>2</sup>Lambert et al. Med J Aust 2003;178(Suppl):S67-S70;

<sup>3</sup>McIntyre et al. Hum Psychopharmacol 2004;19(6):369-386

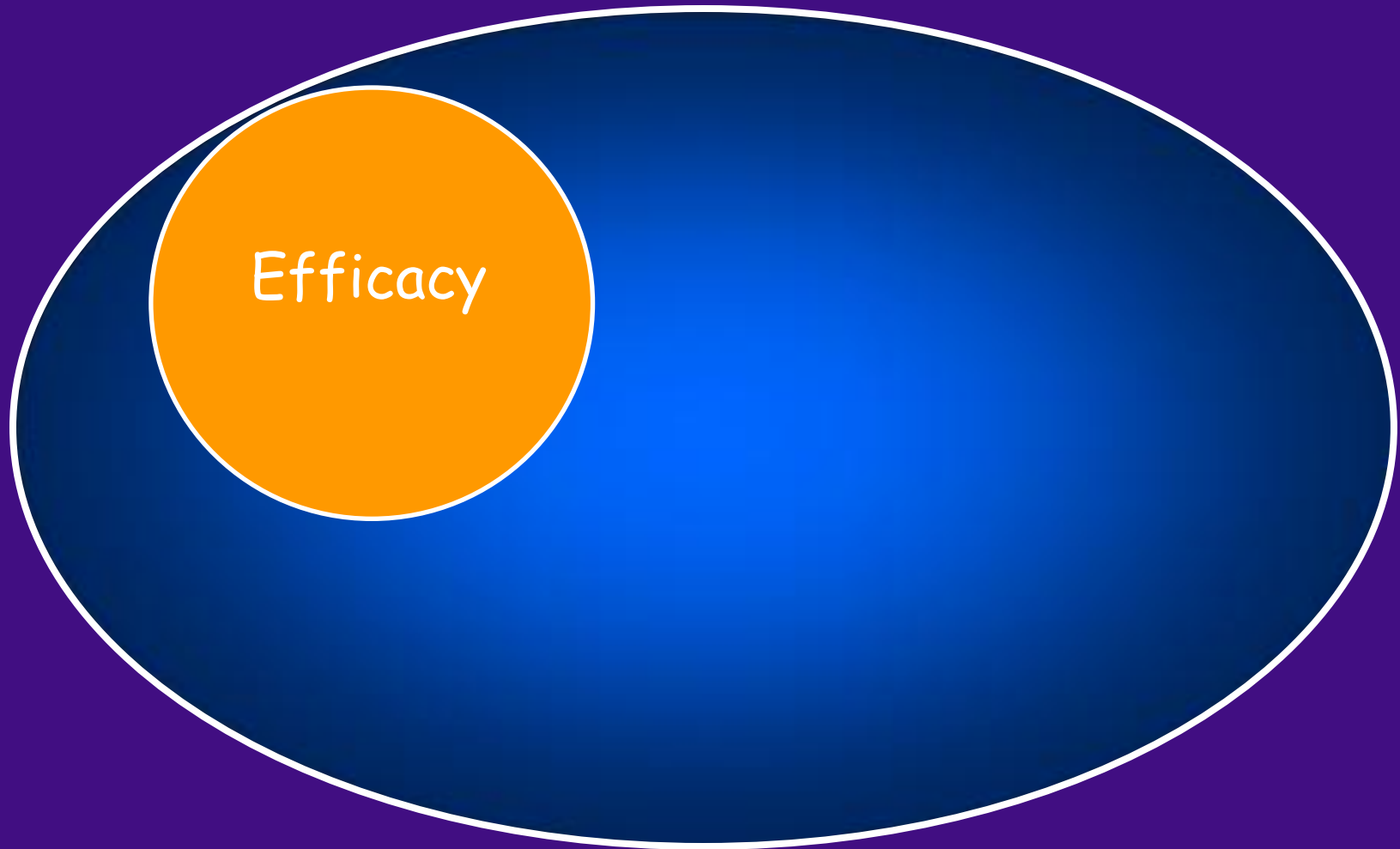
# Επιλογή Αντιψυχωτικού



# The Concept of Treatment Effectiveness



# The Concept of Treatment Effectiveness





# Sponsorship

- ◆ 3 ερευνητές από το Χάρβαρντ και το Πανεπιστήμιο του Τορόντο
- ◆ Αναζήτησαν όλες τις μελέτες που είχαν γίνει σε 5 από τις κυριότερες κατηγορίες φαρμάκων (αντικαταθλιπτικά, φάρμακα για το έλκος, κτλ)
- ◆ Εστίασαν σε δύο στοιχεία
  - Θετικό αποτέλεσμα
  - Χρηματοδότης
- ◆ Άνω των 500 μελέτες
- ◆ Θετικό αποτέλεσμα
  - **85%** στις χρηματοδοτούμενες από εταιρείες μελέτες
  - **50%** αν η χρηματοδότηση ήταν κρατική

Κλασικό ή άτυπο?



# 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.

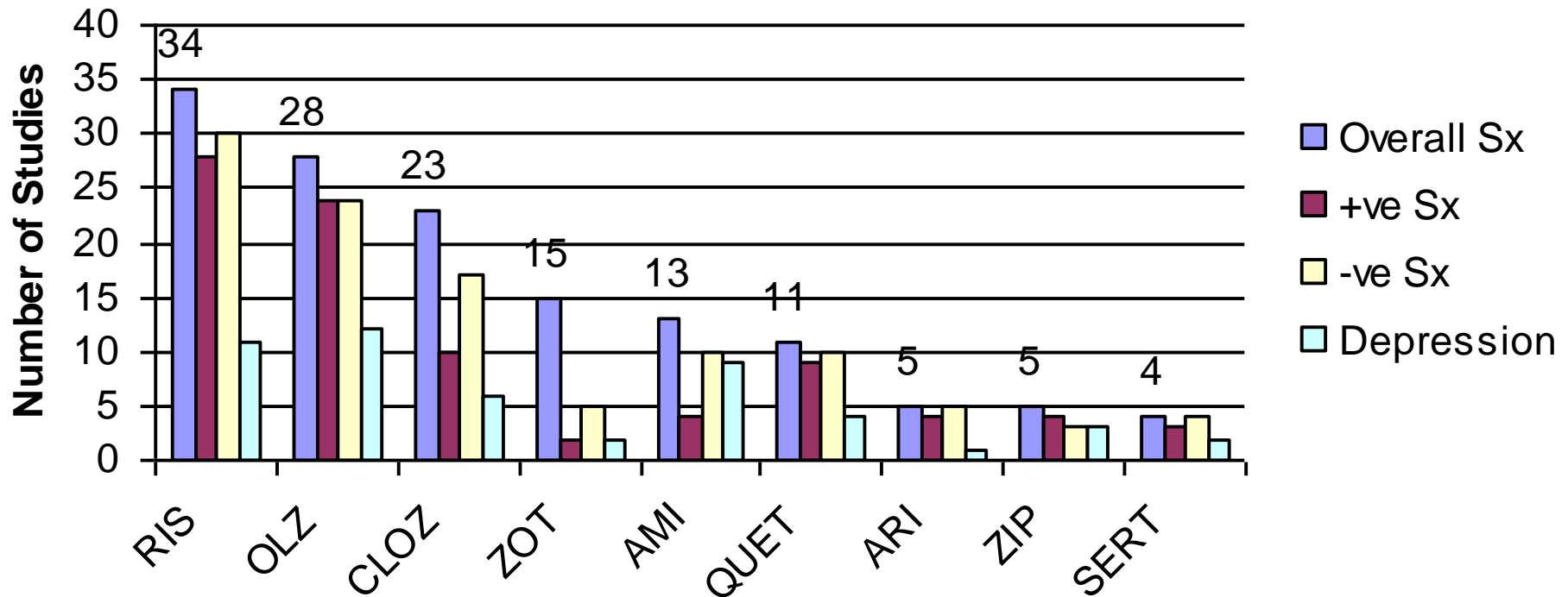
# Methods

- ◆ Οι ακόλουθες τράπεζες δεδομένων ερευνήθηκαν για τυχαιοποιημένης κατανομής, ελεγχόμενες μελέτες (RCTs), στις οποίες από του στόματος χορηγούμενα SGAs συγκρίνονταν με FGAs για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας ή συναφών διαταραχών.
  - The register of the Cochrane Schizophrenia Group
  - US Food & Drugs Administration website
  - Προηγούμενες ανασκοπήσεις
  - Medline up to October 2006
- ◆ Μόνο μελέτες που εκπλήρωναν τα κριτήρια A (επαρκής τυχαιοποίηση) & B (δηλωνόταν τυχαιοποίηση χωρίς λεπτομέρειες) σύμφωνα με το Cochrane Handbook συμπεριλήφθηκαν.

# Methods

- ◆ Για μελέτες σταθερής δοσολογίας, μόνον εκείνες που είχαν optimum doses των SGAs επιλέχθηκαν.
  - amisulpride 50-300 mg per day for predominantly negative symptoms and 400-800 mg per day for positive symptoms,
  - aripiprazole 10-30 mg per day,
  - olanzapine 10-20 mg per day,
  - quetiapine >250 mg per day,
  - risperidone 4-6 mg per day,
  - sertindole 16-24 mg per day,
  - ziprasidone 120-160 mg per day

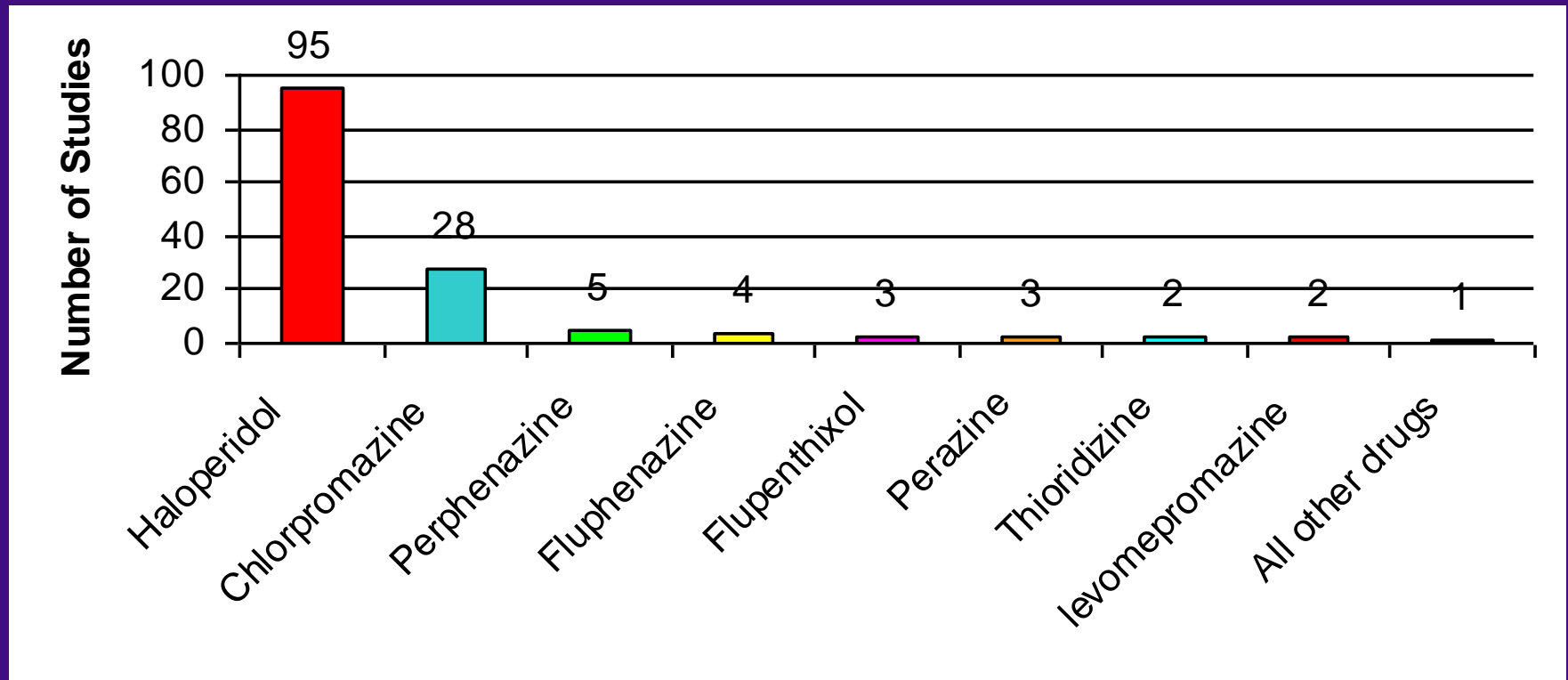
# Results - Number of Studies



150 RCTs were included. 35 studies were of oriental origin, 5 studies were of first episode schizophrenia, 81% of studies lasted 12 weeks or less, 11% up to 6 months and 8% longer than 6 months.

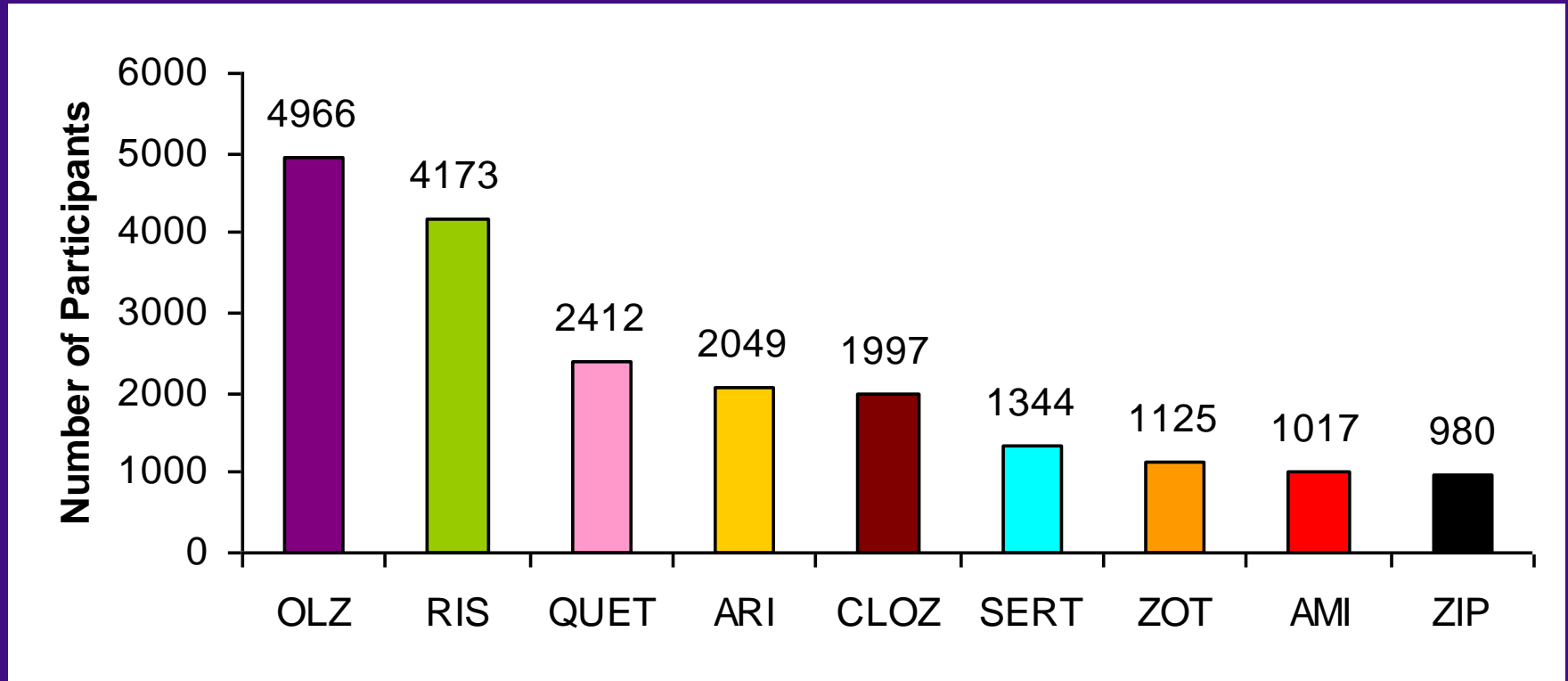
# Results - Comparator Drugs

## Number of Studies with Comparator Drug



\* All other drugs includes clopenthixol, zuclopenthixol, mosapramine, tiothixene, clocapramine, trifluoperazine, periciacine, and any first-generation antipsychotic drugs. 1 study each.

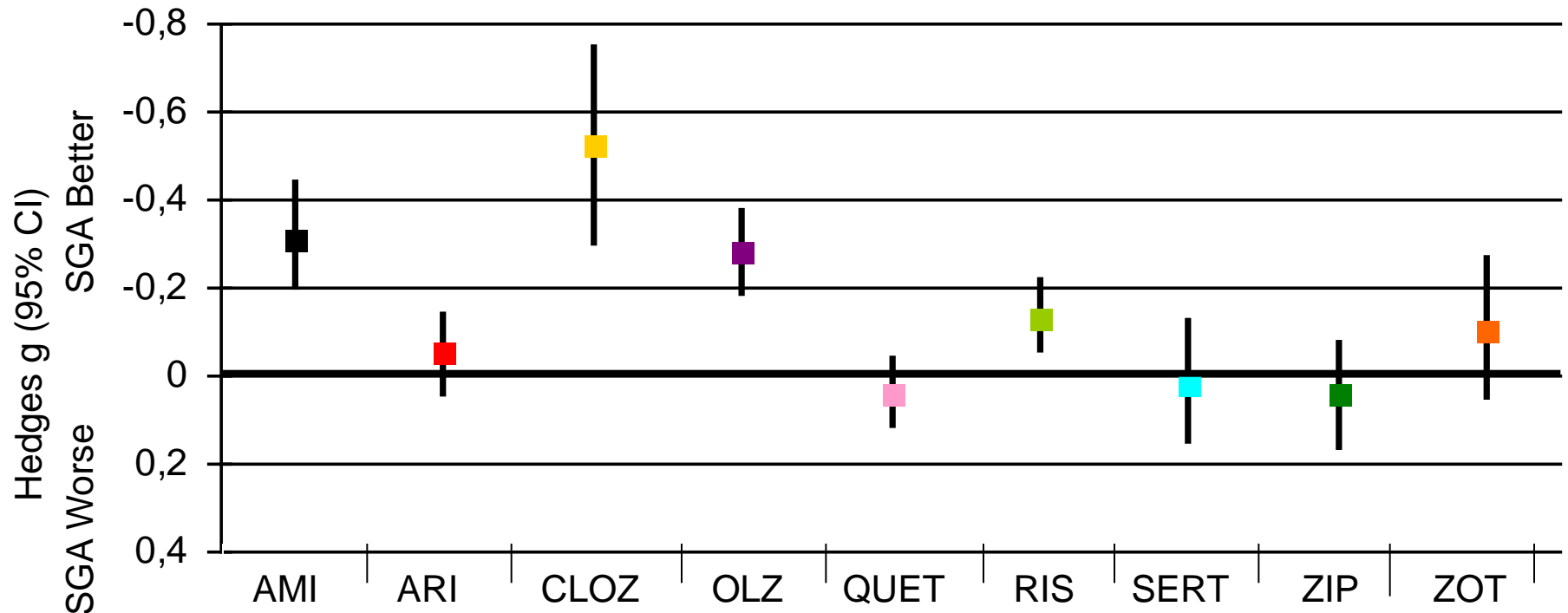
# Results - Participants in Studies Measuring Overall Symptoms



The mean age of patients was 36.2 years and the mean duration of illness was 11.8 years.

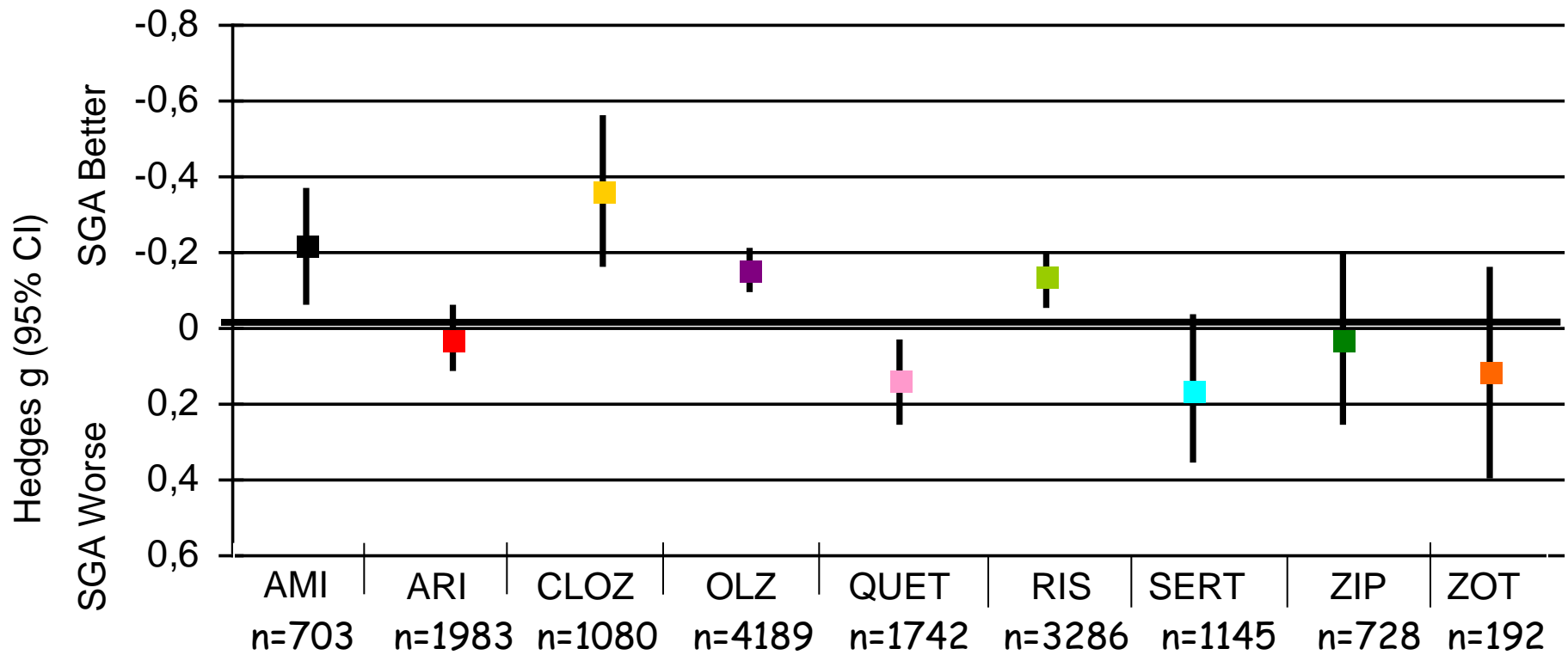


# Efficacy - Overall Symptoms



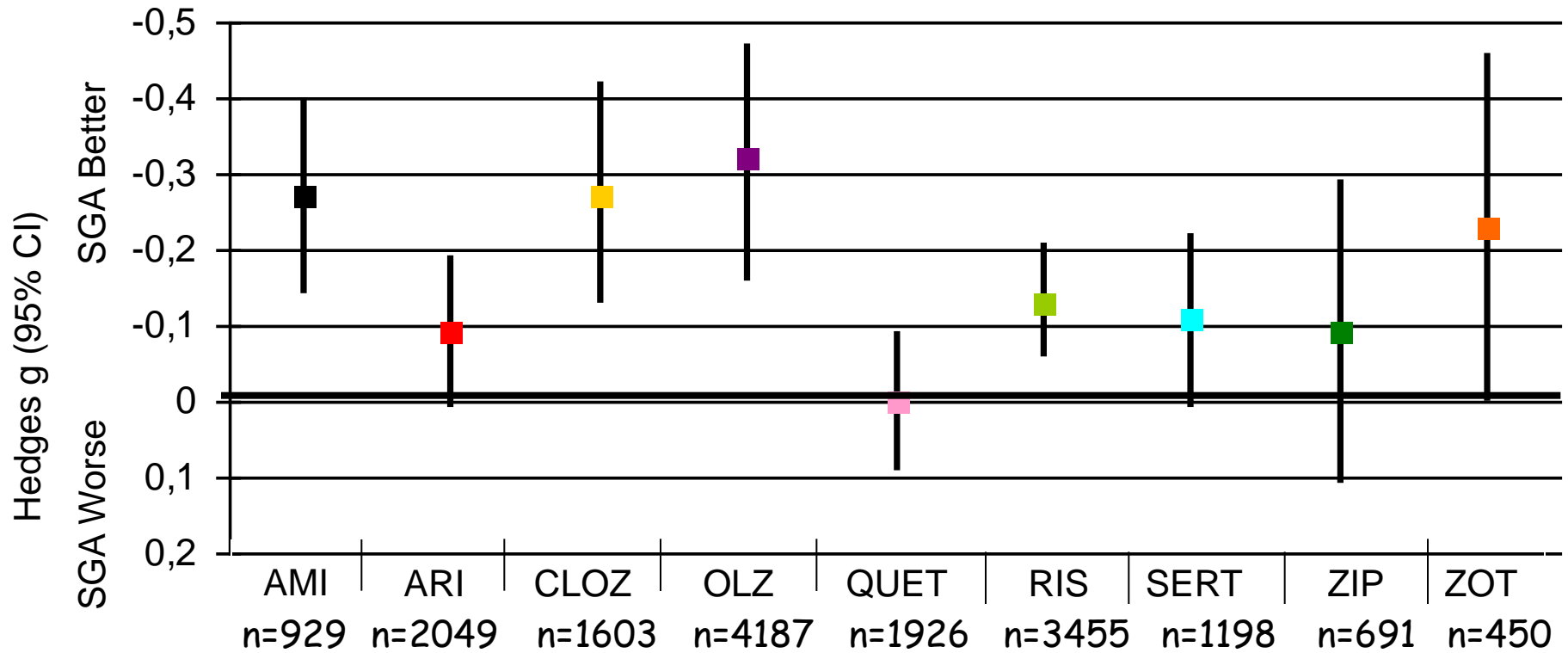
Four second generation drugs, amisulpride, clozapine, olanzapine and risperidone were more efficacious for the treatment of overall schizophrenia symptoms than first generation drugs

# Efficacy - Positive Symptoms



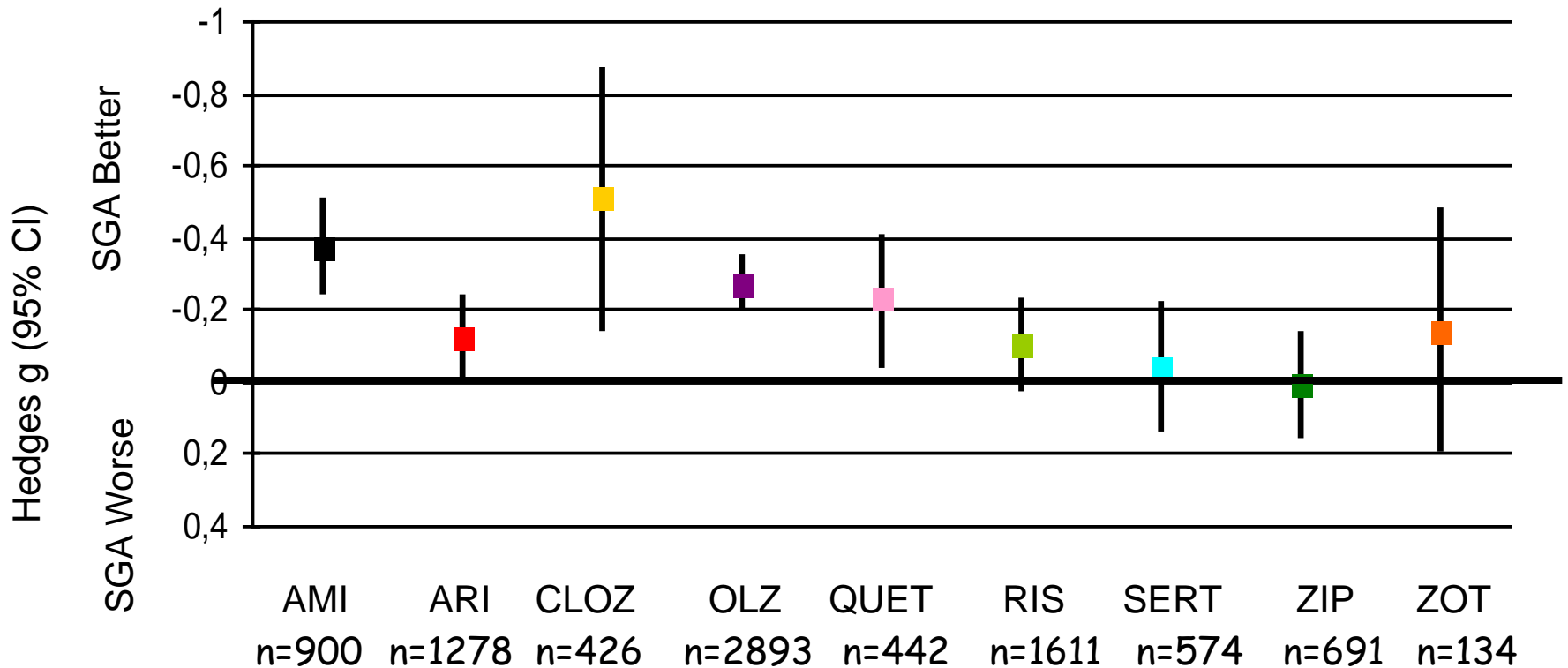
Four second generation drugs, amisulpride, clozapine, olanzapine and risperidone were more efficacious for the treatment of positive symptoms than first generation drugs. Quetiapine was less effective than first generation antipsychotics.

# Efficacy - Negative Symptoms



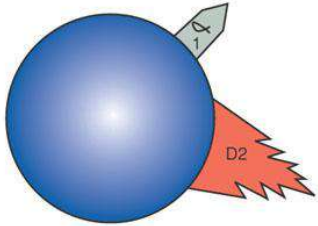
Four second generation drugs, amisulpride, clozapine, olanzapine and risperidone were more efficacious for the treatment of negative symptoms than first generation drugs.

# Efficacy - Depressive Symptoms



Amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine and quetiapine were more efficacious for the treatment of depressive symptoms than first generation antipsychotics.

Haloperidol: Selective Conventional



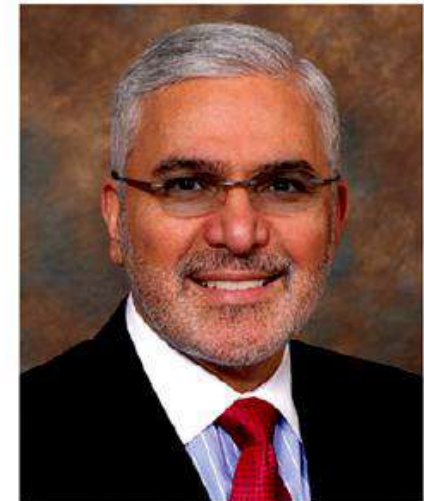
28 δημοσιευμένες μελέτες

# Haloperidol clearly is neurotoxic. Should it be banned?

**Why use an old and harmful anti-psychotic when safer alternatives are available?**

Few medications remain in use 50 years after they were launched. Advances in drug development often render older drugs obsolete because newer drugs are more efficacious or safer, or both. Consider reserpine: Nowadays, no

of knowledge has emerged over the past 15 years about the neurotoxicity of older neuroleptics, especially haloperidol—knowledge that was completely unknown before.<sup>a</sup> Second-generation antipsychotics have been shown to be much safer for the brain than their older-generation counterparts (although they are *not* more efficacious).

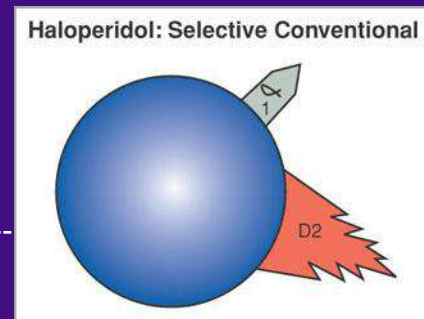


Henry A. Nasrallah, MD  
Editor-in-Chief

Current Psychiatry July 2013

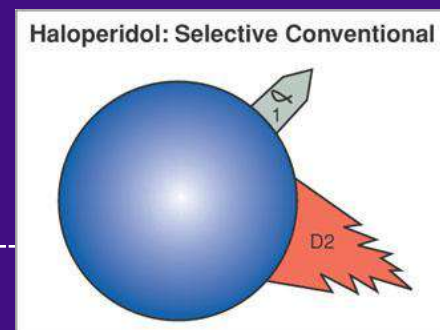
# Molecular mechanisms of haloperidol neurotoxicity

- ◆ Increase in intracellular calcium
- ◆ Cytochrome c release
- ◆ Increase in reactive oxygen species (free radicals)
- ◆ Decrease in the anti-oxidant glutathione
- ◆ Sigma 2-receptor agonism
- ◆ Apoptosis-inducing factor
- ◆ Akt (protein kinase B) inhibition
- ◆ Decrease in brain-derived neurotrophic factor
- ◆ Increase in metalloproteinase inhibitor (associated with apoptosis)



# Molecular mechanisms of haloperidol neurotoxicity

- ◆ Increased Jun kinase (a protein kinase that mediates cell death)
- ◆ Increase in T-BOX (a transcription factor)
- ◆ Decrease in anti-apoptotic protein Bcl-2
- ◆ Increase in P53 (activates apoptosis) and increased poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) cleavage (by caspase during apoptosis)
- ◆ Decrease in  $\beta$ -catenin (regulates cell growth)
- ◆ Decrease in GSK-3beta phosphorylation





## The Effect of Antipsychotic Treatment on Cortical Gray Matter Changes in Schizophrenia: Does the Class Matter? A Meta-analysis and Meta-regression of Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies

- 18 MRI studies
- από 1983 έως 2014
- ασθενών υπό κλασικό ή άτυπο ΑΨ
- ελάττωση της φλοιώδους φαιάς ουσίας επί παρατεταμένης ΑΨ αγωγής

March 31, 2014, were analyzed. Hedges'  $g$  was calculated for each study and volume changes from baseline to follow-up were analyzed. Meta-regression statistics were applied to investigate the role of potential moderators of the effect sizes.

**RESULTS:** Eighteen studies involving 1155 patients with schizophrenia and 911 healthy control subjects were included. Over time, patients with schizophrenia showed a significantly higher loss of total cortical GM volume. This



# Vita et al

- όταν όμως ανέλυσαν ξεχωριστά τα κλασικά και τα άτυπα ΑΨ, διαπίστωσαν σημαντικές μειώσεις στην φλοιώδη φαιά ουσία με τα κλασικά, όχι όμως με τα άτυπα
  - Οι υψηλές ΔΣ των κλασικών σχετίσθηκαν με μεγαλύτερες μειώσεις στην φλοιώδη φαιά ουσία, ενώ οι υψηλές ΔΣ των άτυπων με μικρότερες και σε κάποιες περιπτώσεις με αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας
  - Υπέθεσαν ότι τα κλασικά είναι νευροτοξικά και τα άτυπα νευροπροστατευτικά

# The Effect of Antipsychotic Treatment on Cortical Gray Matter Changes in Schizophrenia: Does the Class Matter? A Meta-analysis and Meta-regression of Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies

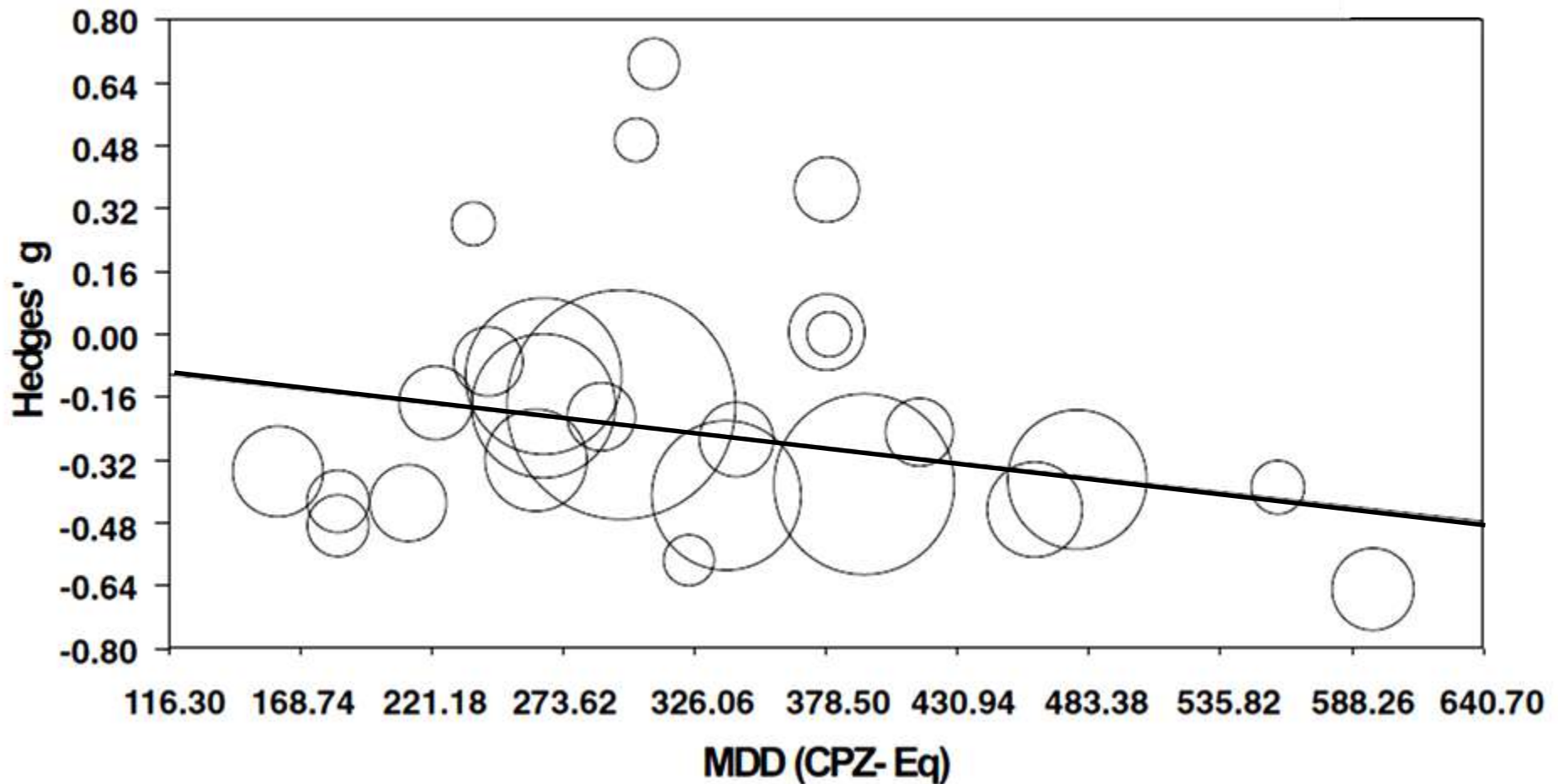
Antonio Vita et al



**RESULTS:** Eighteen studies involving 1155 patients with schizophrenia and 911 healthy control subjects were included. Over time, patients with schizophrenia showed a significantly higher loss of total cortical GM volume. This was related to cumulative antipsychotic intake during the interval between scans in the whole study sample. Subgroup meta-analyses of studies on patients treated with second-generation antipsychotics and first-generation antipsychotics revealed a different and contrasting moderating role of medication intake on cortical GM changes: more progressive GM loss correlated with higher mean daily antipsychotic intake in patients treated with at least one first-generation antipsychotic and less progressive GM loss with higher mean daily antipsychotic intake in patients treated only with second-generation antipsychotics.

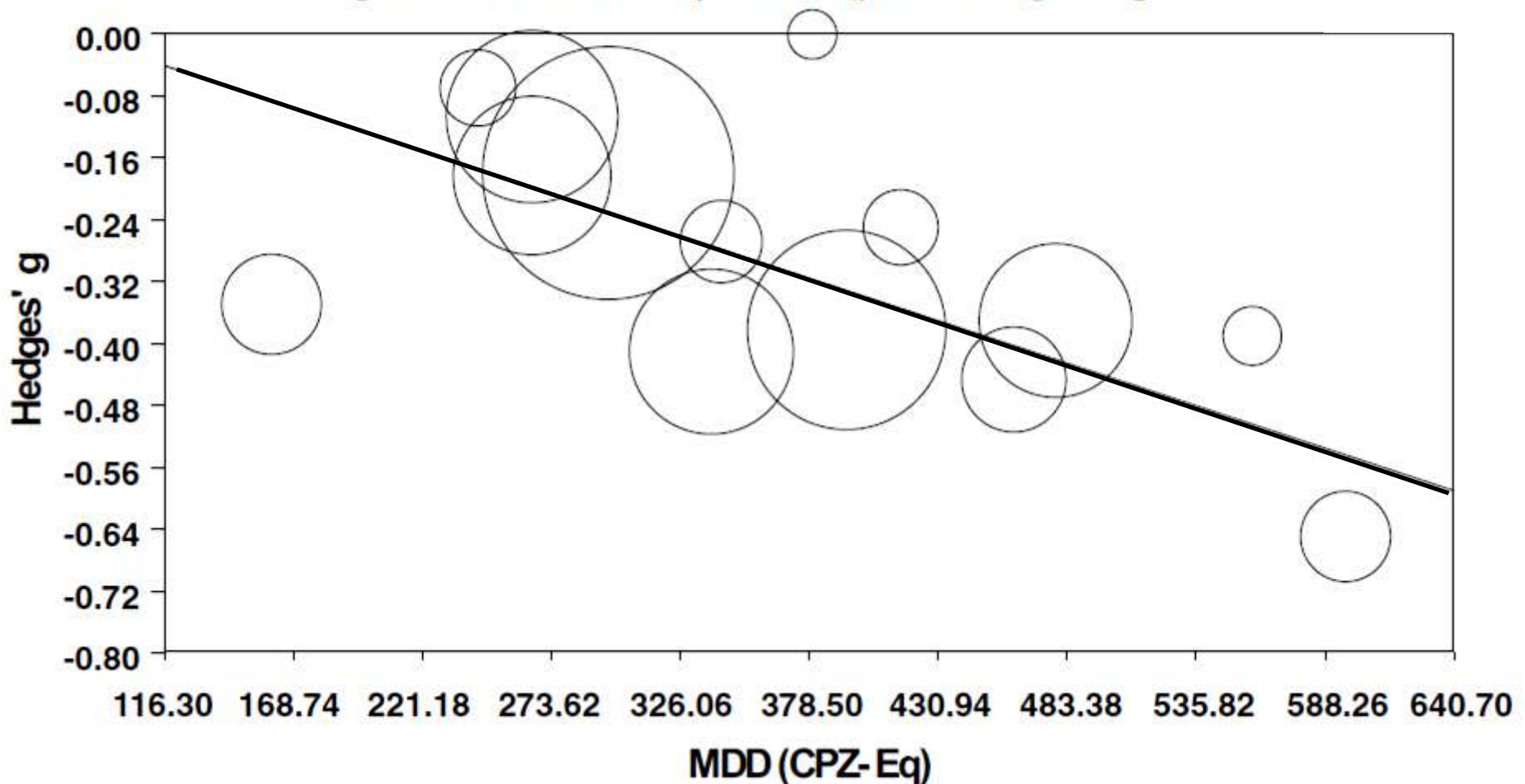
Meta-regression analyses. GM volume changes and mean daily dose (MDD) of antipsychotic medication administered to patients during the interscan interval : in the whole sample

Regression of MDD (CPZ- Eq) on Hedges' g



Meta-regression analyses. GM volume changes and mean daily dose (MDD) of antipsychotic medication administered to patients during the interscan interval : in the subgroup of patients treated with first-generation antipsychotics or mixed treatment

Regression of MDD (CPZ-Eq) on Hedges' g



Meta-regression analyses. GM volume changes and mean daily dose (MDD) of antipsychotic medication administered to patients during the interscan interval : in the studies including patients treated exclusively with SGAs

### Regression of MDD (CPZ- Eq) on Hedges' g

