

LO SWICH VERSO LAI E IL FOCUS SULL'ADERENZA

Giancarlo Cerveri MD PhD

Direttore DSMD ASST Lodi

Milano, 31.01.2019

UNO STUDIO DI
CONFRONTO
LONG ACTING VS ORAL
MEDICATION

Received: 22 September 2018 | Revised: 11 January 2019 | Accepted: 14 April 2019


DOI: 10.1111/eip.12826



ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Long-acting antipsychotic medication as first-line treatment of first-episode psychosis with comorbid substance use disorder

Amal Abdel-Baki^{2,3}  | Dominic Thibault² | Sofia Medrano² | Emmanuel Stip^{2,3} |
Martin Ladouceur¹ | Ramzan Tahir¹ | Stephane Potvin^{2,4}

IL DISEGNO DELLO STUDIO

Studio Naturalistico. Longitudinale, retrospettivo e prospettico (3 anni) 237 con FEP e SUD soggetti trattati nei 2 servizi di intervento precoce per psicosi a Montreal dal 2005 al 2012.

Gli interventi: «5 years of specialized EIS according to international guidelines (Orygen, 2016), including **pharmacological and intensive recovery-oriented psychosocial interventions with case-management, group and individual psycho-education for relapse prevention, cognitive behavioural and motivational interventions and family interventions.**»

Suddivisi per modalità di trattamento iniziale introdotto: oral antipsychotics (OAP, n = 206) o LAI-AP (n = 31).

LE CARATTERISTICHE DEI DUE GRUPPI

- Patients treated with LAI-AP first (n = 31) or OAP first (n = 206) were **similar on the majority of their baseline characteristics.**
- Patients of the LAI-AP first were **less likely to be financially autonomous** (32.3% of LAI-AP first group compared to 64.5% for OAP first; $P < 0.001$) and **more likely** to have experienced **homelessness** (38.7% for LAI-AP first compared to 20.0% for OAP first; $P = 0.037$).
- The LAI-AP first group also had a **higher mean PANSS general psychopathology** score at admission (39.5 for LAI-AP first compared to 34.8 for OAP first; $P = 0.011$).

LE CARATTERISTICHE CLINICHE DEI DUE CAMPIONI

ABDEL-BAKI ET AL, 2018

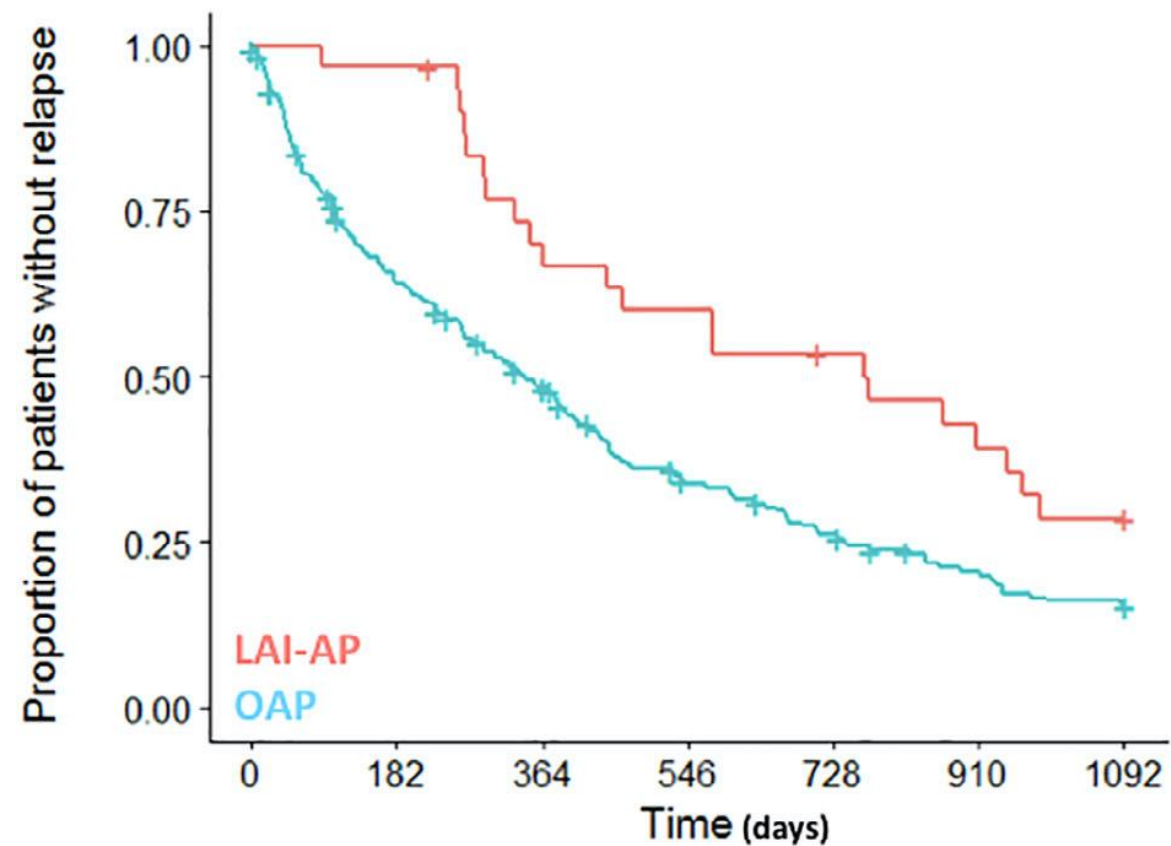
Clinical data	LAI-AI first (n = 31)	OAP first (n = 206)	P-value
PANSS, mean (s.d)			
Positive symptoms	20.4 (5.2)	19.6 (5.6)	0.608
Negative symptoms	23.0 (3.8)	22.7 (5.6)	0.312
General symptoms	39.5 (5.2)	34.8 (6.4)	0.011
CDS, mean (s.d)	7.0 (3.5)	5.6 (3.8)	0.206
CGI, mean (s.d)	4.9 (0.6)	4.9 (0.9)	0.774
Substance use disorder, n (%)	28.0 (90.3)	188.0 (91.3)	0.864
Alcohol	11.0 (35.5)	67.0 (32.5)	0.903
Cannabis	25.0 (80.6)	163.0 (79.1)	0.846
Cocaine	2.0 (6.5)	27.0 (13.1)	0.447
Amphetamines	6.0 (19.4)	48.0 (23.3)	0.796
Functional data	LAI-AI first (n = 31)	OAP first (n = 206)	P-value
GAF best in lifetime, mean (s.d.)	58.6 (10.1)	60.7 (11.2)	0.290
GAF, mean (s.d.)	27.4 (8.7)	29.32 (10.0)	0.274
SOFAS, best in lifetime, mean (s.d.)	59.5 (8.9)	60.6 (11.1)	0.542
SOFAS, mean (s.d)	30.1 (11.8)	32.7 (12.5)	0.285
QLS, mean (s.d)	47.2 (15.1)	49.4 (22.9)	0.662

OUTCOME

- Hospitalization and psychotic relapse defined as an **exacerbation of clinical symptoms requiring either an adjustment in medication, an increase in the intensity of outpatient services.**
- During the 3-year follow-up period, **75.5% of patients experienced at least one psychotic relapse** and **52.1% were rehospitalized** at least once because of a relapse.

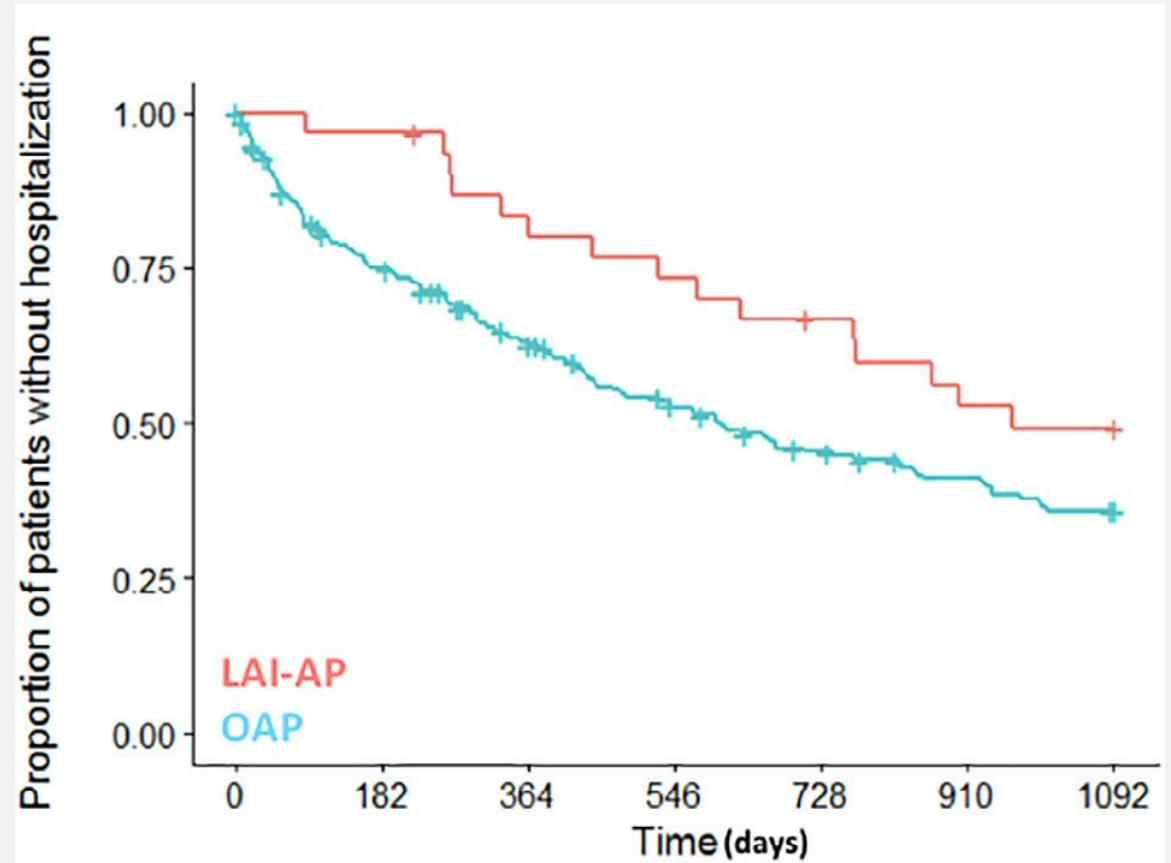
RECIDIVA NEI DUE GRUPPI

ABDEL-BAKI ET AL, 2018



RIOSPEDALIZZAZIONE NEI DUE GRUPPI

ABDEL-BAKI ET AL, 2018



- In the LAI-AP first group, **67.7%** experienced at least one relapse during the study period compared to **76.7%** in the OAP.
- The mean time-to-first relapse was **694 days for the LAI-AP** first group compared to **447 days in the OAP first** group ($P = 0.008$).
- The differences in first rehospitalization rates (48.4% and 57.3%, respectively) and time-to- first rehospitalization (813 and 619 days, respectively; $P = 0.065$) between the LAI-AP first and OAP first groups were not statistically significant.

**SECONDARY
ANALYSIS:
TREATMENT
SEQUENCE
DURING
FOLLOW UP**

Gli autori hanno suddiviso i soggetti in 4 gruppi in funzione della modificazione della terapia nel follow up (studio naturalistico):

- 1) LAI AP only group n. 17
- 2) LAI AP first both n. 14
- 3) OAP only n. 121
- 4) OAP first both n. 85

LE CARATTERISTICHE DEI 4 GRUPPI: LE MODALITÀ DI IMPOSTAZIONE DELLA TERAPIA

LAI-AP only group displayed the highest percentage of **schizophrenia spectrum disorder** (Vs Affective psychosis) (88.2%, $P < 0.001$) and the **worst premorbid functioning** in terms of **education level** ($P = 0.017$), history of **homelessness** ($P = 0.021$), **financial autonomy** ($P = 0.004$) and **employment at admission** ($P = 0.024$)

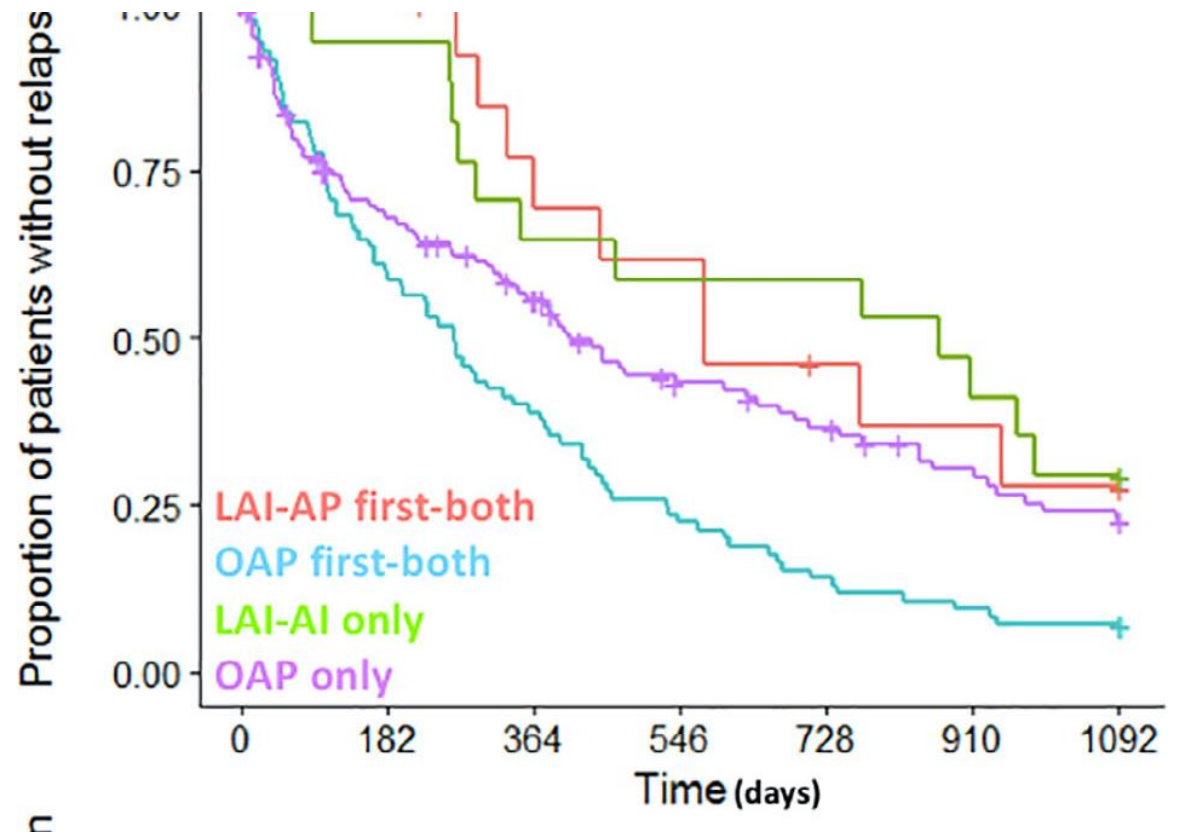
OAP only group had the best level of premorbid functioning in the same categories.

Baseline characteristics for LAI-AP first- both ($n = 14$) and OAP first-both ($n = 85$) groups generally fell in between those of the previously described two groups, suggesting a more intermediate level of baseline functioning.

OAP first-both group displayed poor prognostic factors such as lowest age at admission ($P = 0.001$), lowest education level and a higher prevalence of schizophrenia spectrum disorders.

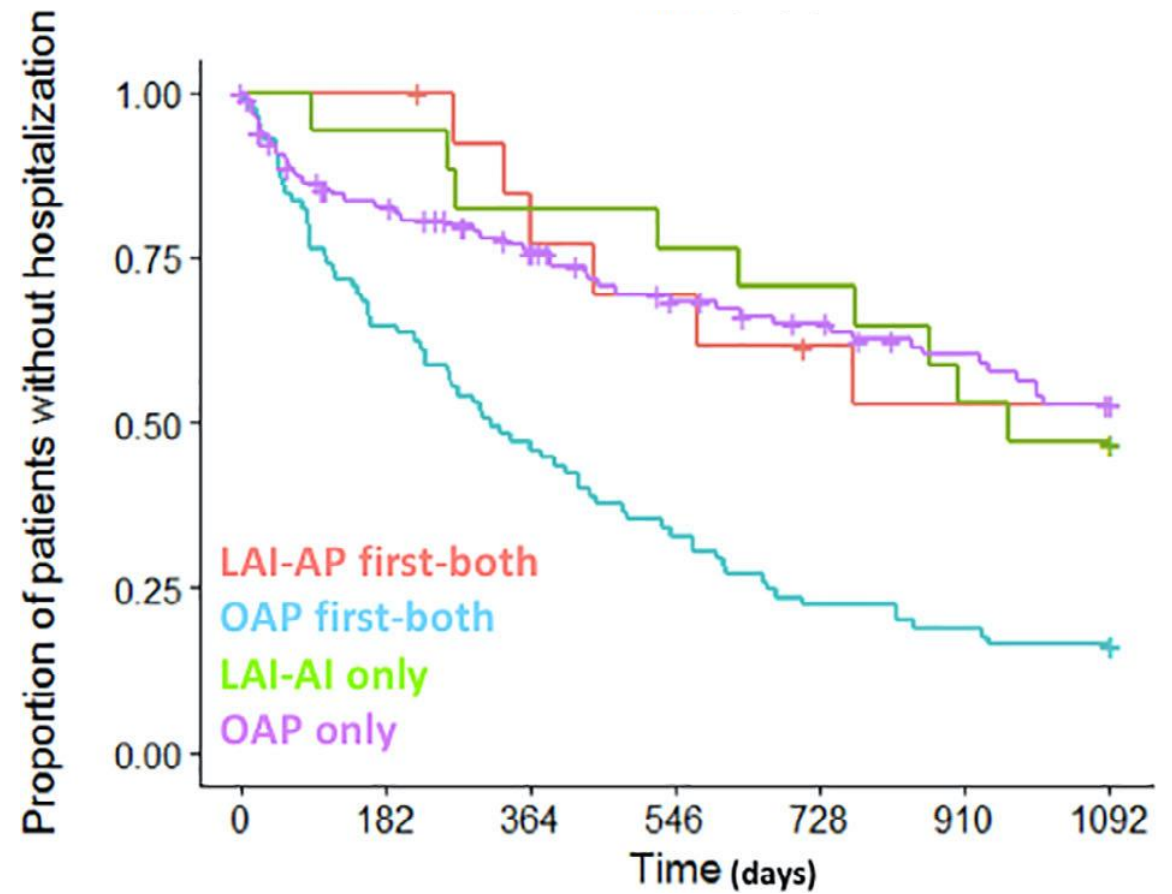
ANDAMENTO RECIDIVA

Abdel-Baki et al, 2018



ANDAMENTO RIOSPEDALIZZAZIONE

Abdel-Baki et al, 2018



QUALI RIFLESSIONI

- 1) L'utilizzo di LAI sembra frequente nella pratica clinica
- 2) E' associato a buoni risultati di outcome anche su soggetti complessi
- 3) Lo switch da formulazione orale a LAI è frequente
- 4) In soggetti complessi (FEP SUD) non è di per sé risolutivo

QUALI SFIDE PER I TRATTAMENTI FARMACOLOGICI?

- **Uso razionale:** utilizzo di criteri evidence based Vs Uso approssimativo secondo conoscenze aneddotiche.
- **Sicurezza per pazienti:** Psichiatria di precisione (ad ogni paziente il farmaco più adatto) Vs limitazioni presenti nel prontuario presente nell'azienda.
- **Aderenza:** Possibilità di attivare trattamenti per tempi e modi adeguati (utilizzo di SAG LAI) Vs utilizzo episodico limitato alle sole fasi acute
- **Battaglia culturale:** dati scientifici forniti dalla ricerca Vs pregiudizi o considerazioni ideologiche
- **Effetti ricercati:** Guarigione, Qualità di Vita, Quantità di vita....

ASPETTATIVE DI VITA E LORO MIGLIORAMENTO

Per le persone con SKF l'aspettativa di vita è ancora oggi di 15-20 anni inferiore rispetto la popolazione generale. In 10 anni si è osservato un aumento del 37% del tasso di mortalità, a fronte di una aumentata aspettativa di vita per diverse gravi condizioni mediche come il tumore al seno, HIV e soprattutto la cardiopatia ischemica e infarto miocardio ridotta in Europa del 60-80%

Alla base base del divario oltre alle cause «tradizionali (stili di vita fumo, dieta, sedentarietà) una minore assistenza sanitaria alimentata dallo stigma sociale, anche alcuni fattori biologici come invecchiamento accelerato, cure solo per il controllo dei sintomi.



Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia

Heidi Taipale^{a,b}, Ellenor Mittendorfer-Rutz^a, Kristina Alexanderson^a, Maila Majak^c, Juha Mehtälä^c, Fabian Hoti^c, Erik Jedenius^d, Dana Enkusson^d, Amy Leval^d, Jan Sermon^e, Antti Tanskanen^{a,f,g}, Jari Tiihonen^{a,g,*}

^a Karolinska Institutet, Department of Clinical Neuroscience, Stockholm, Sweden

^b University of Eastern Finland, School of Pharmacy, Kuopio, Finland

^c EPID Research Oy, Espoo, Finland

^d Janssen Cilag, Solna, Sweden

^e Janssen Cilag, Beerse, Belgium

^f National Institute for Health and Welfare, The Impact Assessment Unit, Helsinki, Finland

^g University of Eastern Finland, Department of Forensic Psychiatry, Niuvanniemi Hospital, Kuopio, Finland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 September 2017

Received in revised form 14 December 2017

Accepted 16 December 2017

Available online xxxx

Keywords:

Schizophrenia

Antipsychotic

Long-acting injection

Treatment

Death

Prescription register

ABSTRACT

Introduction: It has remained controversial if antipsychotic treatment is associated with increased or decreased mortality among patients with schizophrenia, and if there are any clinically meaningful differences between specific agents and routes of administration.

Methods: We linked prospectively gathered nationwide register-based data during 2006–2013 to study all-cause mortality among all patients aged 16–64 years with schizophrenia in Sweden ($N = 29,823$ in total; $N = 4603$ in the incident cohort). Multivariate Cox regression models were adjusted for clinical and sociodemographic covariates. Sensitivity analyses with the incident cohort were conducted to control for survival bias.

Results: During the mean follow-up of 5.7 years, 2515 patients (8.4%) died. During the maximum follow-up (7.5 years), the lowest cumulative mortality was observed for second generation (SG) long-acting injection (LAI) use (7.5%). Adjusted hazard ratios (aHRs) compared to SG LAI use were 1.37 (95%CI 1.01–1.86) for first generation (FG) LAIs, 1.52 (1.13–2.05) for SG orals, 1.83 (1.33–2.50) for FG orals, and 3.39 (2.53–4.56) for nonuse of antipsychotics. Concerning specific agents, the lowest mortality was observed for once-monthly paliperidone LAI (0.11, 0.03–0.43), oral aripiprazole (0.22, 0.15–0.34), and risperidone LAI (0.31, 0.23–0.43). In pairwise comparison, LAIs were associated with 33% lower mortality than equivalent orals (0.67, 0.56–0.80). The results with incident cohort were consistent with the primary analyses.

Conclusions: Among patients with schizophrenia, LAI use is associated with an approximately 30% lower risk of death compared with oral agents. SG LAIs and oral aripiprazole are associated with the lowest mortality.

© 2017 Published by Elsevier B.V.

MORTALITY RISK

- In totale 7,5% dei pazienti muore in un follow up di 5 anni.
- Il rischio di morte comparato per sesso ed età è circa 4,8 più alto rispetto alla popolazione generale.
- Le più comuni cause di morte sono:
 - Patologie cardiovascolari: 32,7%
 - Tumori: 16,5%
 - Patologie respiratorie: 11%
 - Suicidio: 9,5%
- Il Rischio più elevato di mortalità (10 volte superiore alla popolazione generale comparata per età e sesso) si osserva in soggetti al FEP non in trattamento con AP

Lowest cumulative mortality rate was observed in SG LAI use (7,5%)
and highest non use (12,3%)

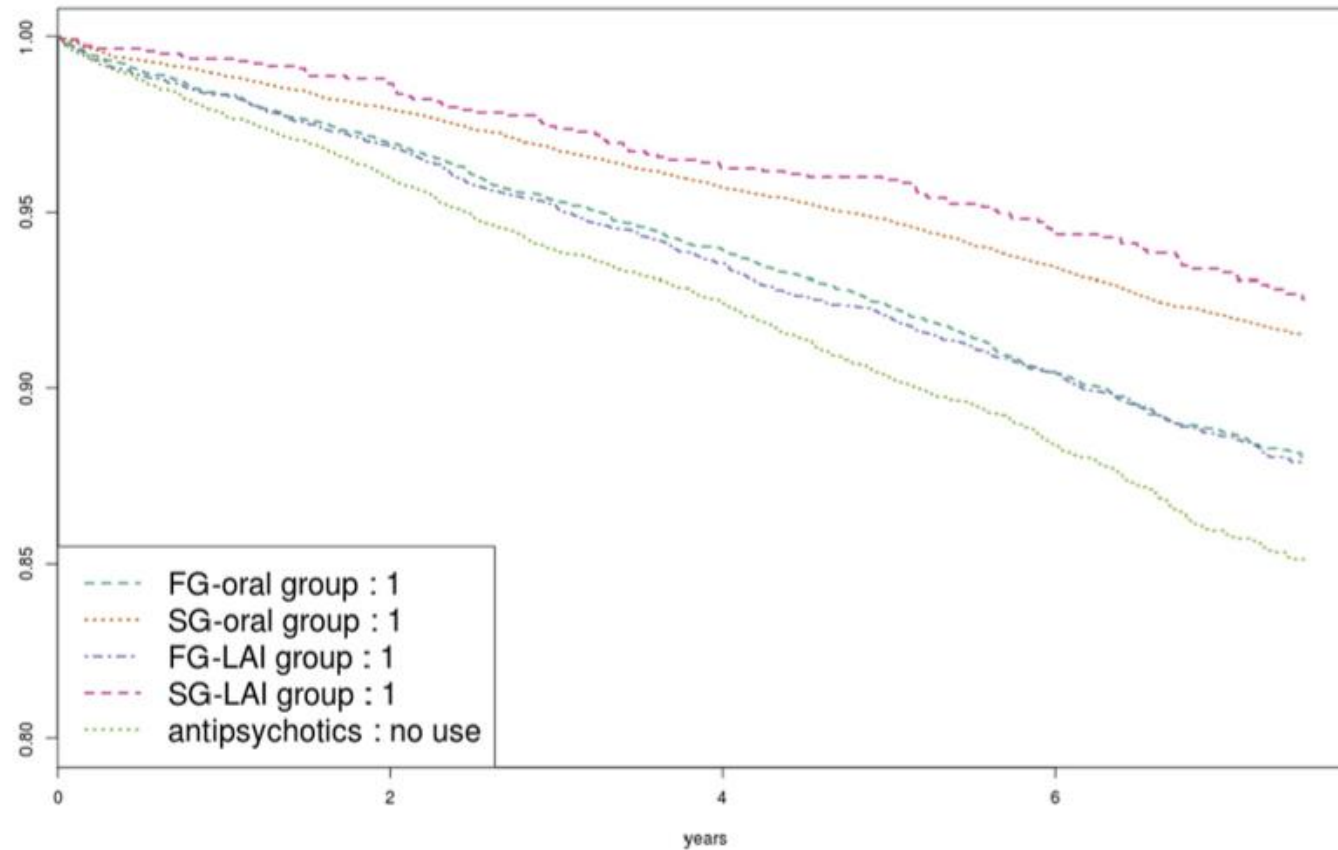


Fig. 1. Kaplan-Meier curve on risk of mortality in first (FG) and second (SG) generation oral and long-acting injection (LAI) use compared with no antipsychotic use. The same patients contributed to several groups if they switched their medication. During maximum follow-up of 7.5 years, the lowest cumulative mortality rate was observed for SG LAI use (7.5%).

Adjusted Hazard ratios and 95% Confidence Intervals of mortality during exposure to the specific agent (mono/polytherapy) compared with no use

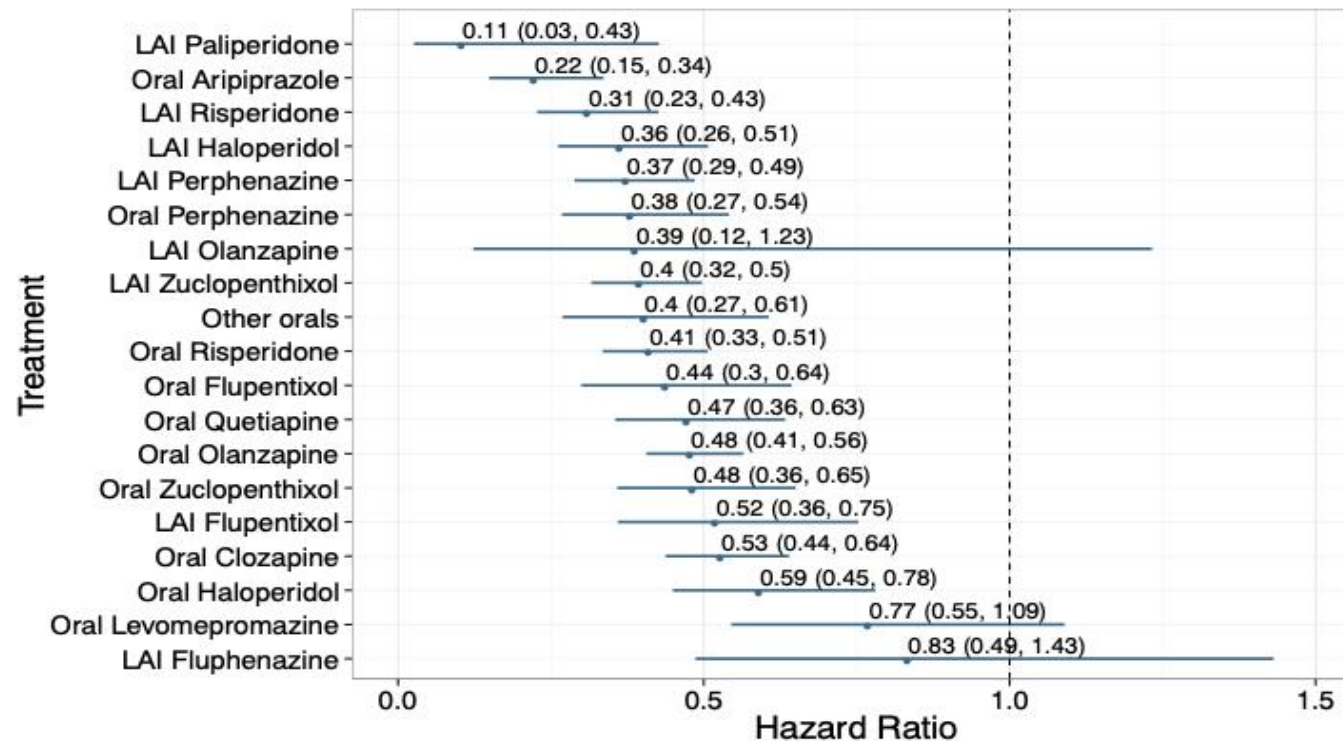


Fig. 4. The adjusted Hazard Ratios of mortality during exposure to antipsychotic monotherapies compared with no use in the prevalent population, including all LAIs and ten most frequently used orals. All treatments except olanzapine LAI, levomepromazine and fluphenazine LAI survived Bonferroni correction (level of significance $p < 0.0025$).

Mortalità e confronto tra LAI e orale (stessa molecola)

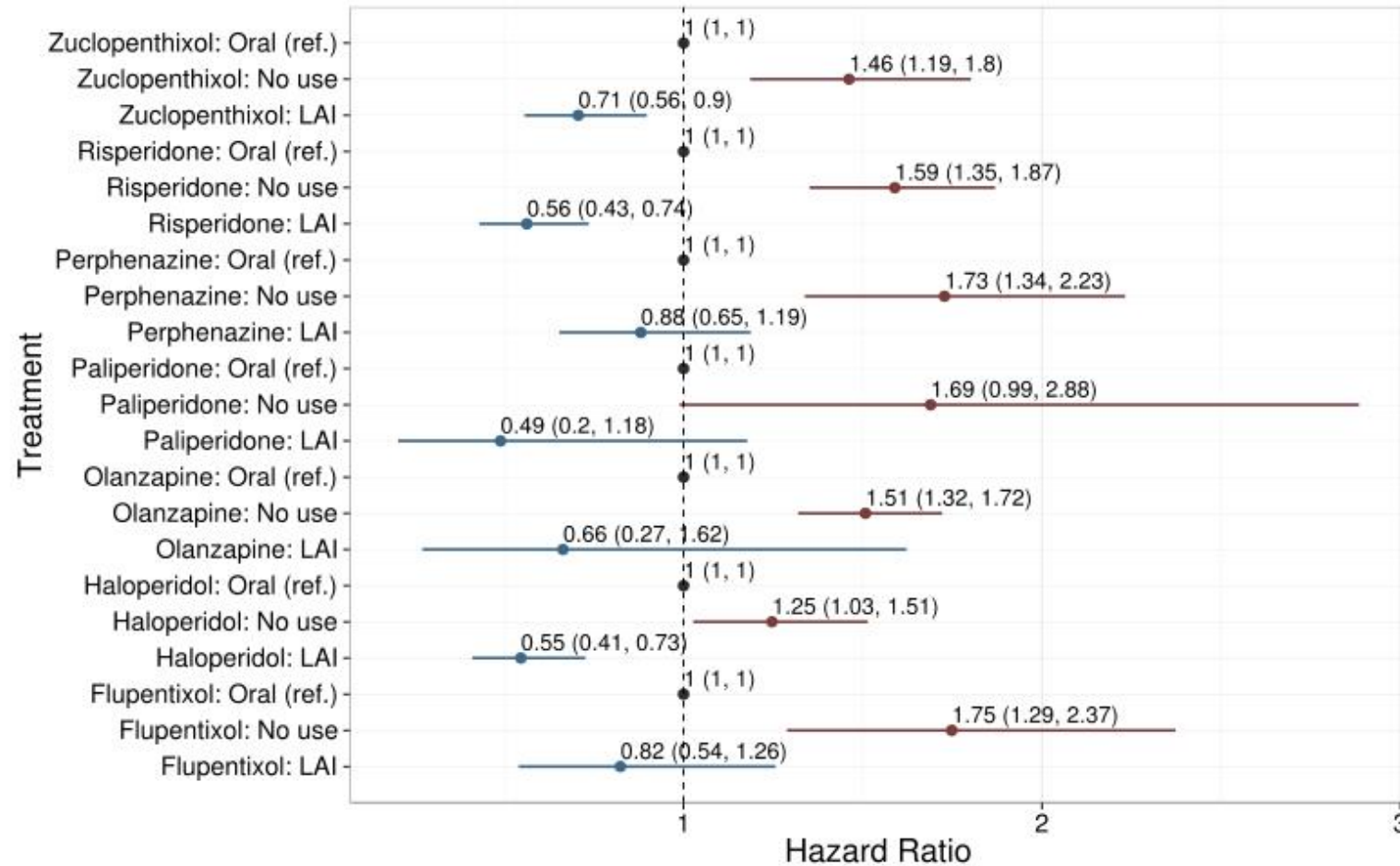


Fig. 3. The adjusted Hazard Ratios (aHRs) and 95% Confidence Intervals results for pairwise comparisons for specific LAI (blue) versus equivalent oral (reference). aHRs for no use of antipsychotic are shown in red. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

OSSERVAZIONI

- **Ridotta mortalità** usando AP (riduzione circa 50%) rispetto al non utilizzo.
- **Minore mortalità (15-40%)** con dosi moderate di AP e AD confrontate con il non uso di AP/AD (approssimativamente 5 mg di risperidone e 25 mg di fluoxetina)
- **L'uso di formulazione LAI è associato** ad un rischio di morte del 30% in meno rispetto all'utilizzo della formulazione orale.

CARATTERISTICHE DEGLI ANTIPSIKOTICI LAI

Drug	Dose range (mg)	Frequency	Injection site(s)	T _{1/2} (days)	Adverse effects ^a	Monitoring
First-generation antipsychotics						
Fluphenazine decanoate ¹²	12.5 to 100	Every 2 to 4 weeks	Gluteal or deltoid	Approximately 14	Extrapyramidal symptoms, hypertension, drowsiness	Hypotension, tardive dyskinesia
Haloperidol decanoate ¹³	10 to 15 times oral dose	Every 4 weeks	Gluteal or deltoid	Approximately 21	Tachycardia, hypotension, hypertension, extrapyramidal symptoms	Hypotension, tardive dyskinesia
Second-generation antipsychotics						
Aripiprazole monohydrate ¹⁴	160 to 400	Monthly	Gluteal or deltoid	Approximately 46.5	Weight gain, akathisia, injection site pain, sedation	Metabolic monitoring, tardive dyskinesia
Aripiprazole lauroxil ¹⁵	441 to 882	Monthly, or every 6 weeks (882 mg only)	Gluteal, deltoid (441 mg only)	29.2 to 34.9	Akathisia	Metabolic monitoring, tardive dyskinesia
Olanzapine pamoate ¹⁶	150 to 405	Every 2 or 4 weeks	Gluteal	30	Headache, sedation, weight gain, cough, diarrhea, back pain, nausea, somnolence, dry mouth, nasopharyngitis, increased appetite, vomiting	3-hour post-injection observation at registered health care facility, metabolic monitoring, tardive dyskinesia
Paliperidone palmitate (1 month) ¹⁷	39 to 234	Every 4 weeks	Gluteal or deltoid	25 to 49	Injection site reactions, somnolence/sedation, dizziness, akathisia, extrapyramidal disorder	Metabolic monitoring, tardive dyskinesia
Paliperidone palmitate (3 month) ¹⁸	273 to 819	Every 3 months	Gluteal or deltoid	84 to 95 (deltoid) or 118 to 139 (gluteal)	Injection site reaction, weight gain, headache, upper respiratory tract infection, akathisia, parkinsonism	Metabolic monitoring, tardive dyskinesia
Risperidone microspheres ¹⁹	12.5 to 50	Every 2 weeks	Gluteal or deltoid	3 to 6	Headache, parkinsonism, dizziness, akathisia, fatigue, constipation, dyspepsia, sedation, weight gain, pain in extremity, dry mouth	Metabolic monitoring, tardive dyskinesia

^aFor second-generation agents in clinical trials of patients with schizophrenia at rates >5%

Caratteristiche farmacocinetiche degli antipsicotici in formulazione long acting

Drug	Vehicle	Dosage	T _{max} (days)	T _{1/2} (days) multiple dosing	Able to be loaded
Fluphenazine decanoate	Sesame oil	12.5–100 mg/2 weeks	0.3–1.5	14	Yes
Haloperidol decanoate	Sesame oil	25–400 mg/4 weeks	3–9	21	Yes
Risperidone microspheres (Risperdal Consta®)	Water	12.5–50 mg/2 weeks	21	3–6	No (21- to 28-day oral overlap)
Paliperidone palmitate (Invega Sustenna®)	Water	39–234 mg/4 weeks	13	25–49	Yes
Paliperidone palmitate (3 month) (Invega Trinza®)*	Water	273–819 mg/12 weeks	84–95 days (deltoid) 118–139 days (gluteal)	30–33	No*
Olanzapine pamoate** (Zyprexa Replrevv®)	Water	150–300 mg/2 weeks 300–405 mg/4 weeks	7	30	Yes
Aripiprazole monohydrate*** (Abilify Maintena®)	Water	300–400 mg/4 weeks	6.5–7.1	29.9–46.5	No (14-day oral overlap)
Aripiprazole lauroxil*** (Aristada®)	Water	441 mg, 662 mg, 882 mg/4 weeks 882 mg/6 weeks 1064 mg/8 weeks	24.4–35.2	53.9–57.2	No (21-day oral overlap)

* Only for those on paliperidone palmitate monthly for 4 months. Cannot be converted from oral medication.
 ** See US FDA bulletin: (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm356971.htm>).
 *** Dose adjustments may be necessary for CYP 2D6 poor metabolizers, or those on 2D6 or 3A4 inhibitors or 3A4 inducers.

REBOUND FARMACODINAMICO

- Condizione che si caratterizza per un'azione eccessiva del ligando endogeno
- Si verifica quando i recettori di un paziente precedentemente esposti per un periodo prolungato ad azione di blocco (con up-regulation) si ritrovano esposti improvvisamente al ligando endogeno.
- Gli effetti sono generalmente opposti a quelli osservati nel blocco recettoriale.
- Maggiore è l'affinità dell'antipsicotico per uno specifico sistema recettoriale tanto maggiore sarà l'effetto di rebound

Rebound dopaminergico

- Ipersensibilità a dopamina endogena
- Si manifesta con psicosi e mania da supersensitività (sist. Mesolimbico) o discinesia (sist. Nigrostriatale)
- Tipico andamento: insorgenza rapida dei sintomi subito dopo la sospensione dell'antipsicotico

Rebound colinergico

- Frequente per sospensione antipsicotico con blocco istaminergico (CLO, QUE, OLA).
- Eccessiva stimolazione del recettore centrale M1 può produrre agitazione, insonnia, confusione mentale, psicosi, ansia, scialorrea ed EPS/acatisia.
- La stimolazione eccessiva dei recettori periferici M2-4 può produrre una flu-like syndrome con diarrea, sudorazione, nausea, vomito, bradicardia ipotensione.

Rebound istaminergico

- Frequente per sospensione antipsicotico con blocco istaminergico (CLP, CLO, QUE, OLA).
- Un brusco passaggio ad un antipsicotico con profilo non istaminergico porta a agitazione, ansia e insonnia, EPS/acatisia

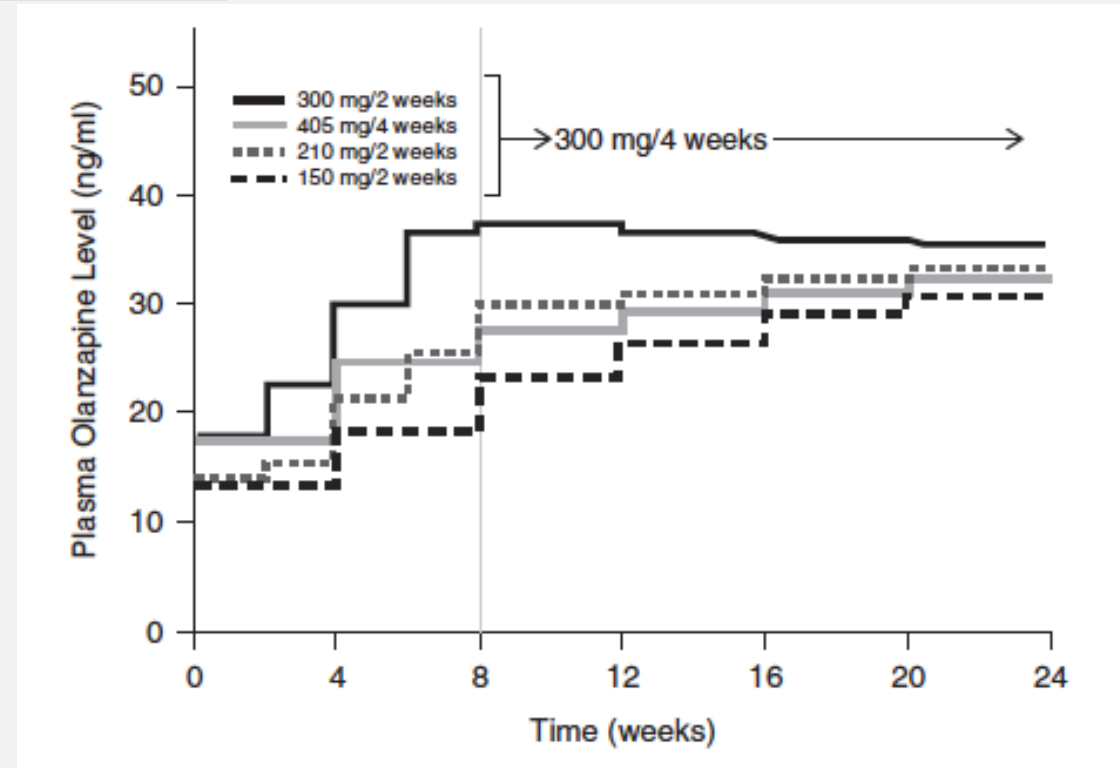
SWITCH NELLA PRATICA CLINICA

Switch	Effetti avversi	Raccomandazioni
Aloperidolo orale → aloperidolo LAI	Può verificarsi accumulo del farmaco	Moltiplicare la dose giornaliera totale per 15/20 (fino ad un massimo di 300 mg) e somministrare ogni 4 settimane. Ridurre la dose del 25% ciascuno mese fino al raggiungimento della dose minima efficace. Gli anziani o coloro che assumono <10 mg al giorno per via orale devono assumere una dose da 10 a 15 volte la dose orale, ogni 4 settimane
Flufenazina orale → flufenazina LAI	L'accumulo si verifica dopo circa 3 settimane dalla terapia iniettiva	Moltiplicare la dose giornaliera totale per 1,2 e somministrare flufenazina decanoato IM ogni una o due settimane. Aumentare l'intervallo di dose a circa 3 settimane dopo 4-6 settimane di terapia
→ RLA	I livelli terapeutici non vengono raggiunti sino alla 4° settimana e non diventano ottimali fino a 5-6 settimane. La copertura orale è essenziale.	Valutare la risposta a risperidone orale prima dell'inizio. La terapia orale dovrebbe continuare per 3/4 settimane prima di essere gradualmente ridotta. Dosi di RLA superiori a 25 mg per 2 settimane sono raramente necessarie e associate ad un'alta incidenza di effetti collaterali.
Antipsicotico tipico long acting → RLA		Valutare la risposta a risperidone orale prima dell'inizio di RLA una settimana prima della scadenza della terapia iniettiva precedente se rischio di ricaduta elevato.
RLA → antipsicotico tipico long acting		Attendere 8 settimane dopo l'ultima iniezione di RLA. I livelli plasmatici rimangono stabili per 5 settimane dopo l'ultima iniezione.

Switch	Effetti avversi	Raccomandazioni
Formulazione long acting → terapia orale		<p>La titolazione incrociata non è strettamente necessaria quando si passa dal depot alla terapia orale. Iniziare la terapia orale il giorno in cui sarebbe stata somministrata la terapia iniettiva.</p> <p>Somministrazione di benzodiazepine o anticolinergici può essere necessaria per ridurre eventuali effetti collaterali.</p>
Long acting → clozapina	<p>Aumento del rischio di agranulocitosi. Poiché la clozapina ha effetto sedativo e ipotensivo, è necessaria cautela. Interazioni farmacocinetiche sono improbabili.</p>	<p>Iniziare la somministrazione di clozapina il giorno in cui sarebbe stata somministrata la terapia iniettiva. Monitorare attentamente la conta dei globuli bianchi, per individuare segni che suggeriscano infezione, pressione sanguigna e livello di sedazione.</p>
LAI tipico → LAI tipico	<p>Di solito non si verificano problemi significativi</p>	<p>La conversione diretta può essere effettuata scegliendo attentamente la dose equivalente dalla tabella di conversione.</p> <p>Somministrazione di benzodiazepine o anticolinergici può essere necessaria per ridurre eventuali effetti collaterali.</p>

OLANZAPINA PAMOATO

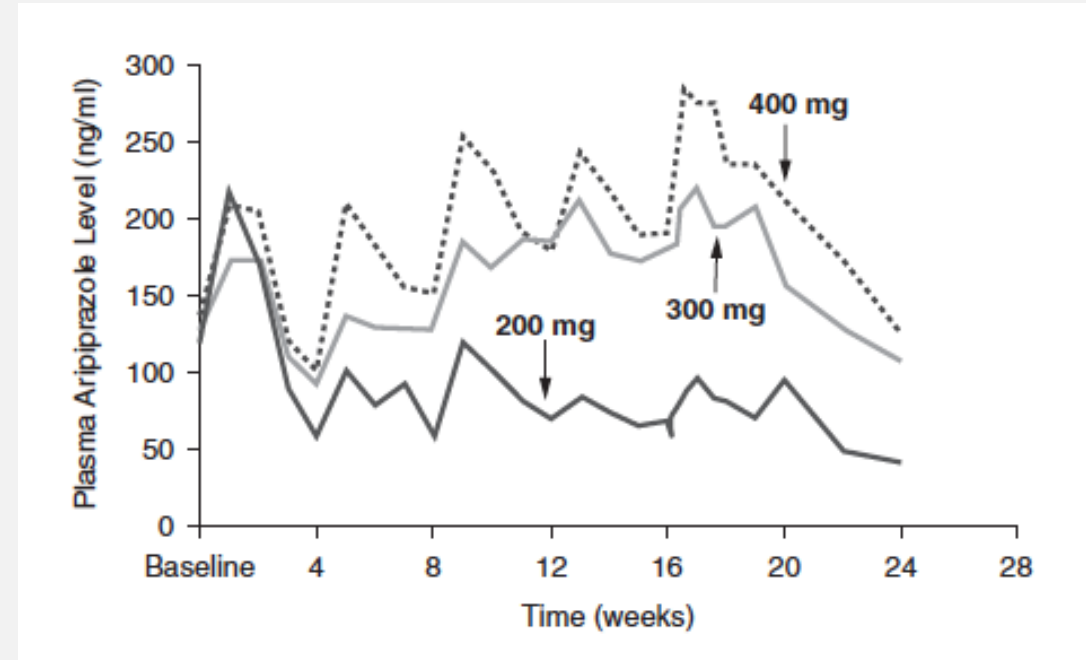
- Livelli plasmatici attesi allo steady state: 300 mg/4 settimane → 30 ng/ml, 205 mg/2 settimane o 410 mg/4 settimane → 45 ng/ml.
- Negli studi clinici in doppio cieco non era consentita la supplementazione con olanzapina orale. Se la supplementazione con olanzapina orale è clinicamente indicata, la dose totale di olanzapina risultante dalla combinazione di entrambe le formulazioni non deve superare la corrispondente dose massima di olanzapina orale di 20 mg/die.
- Nello switch ad altro antipsicotico bisogna considerare che la lenta dissoluzione del sale di olanzapina pamoato determina un rilascio lento e continuo di olanzapina che si esaurisce all'incirca dopo 6-8 mesi dall'ultima iniezione.



Post-injection delirium/sedation syndrome:
< 1/1.000 iniezioni tra 1 e 3 ore
< 1 /10.000 iniezioni dopo 3 ore.

ARIPIPAZOLO MONOIDRATO

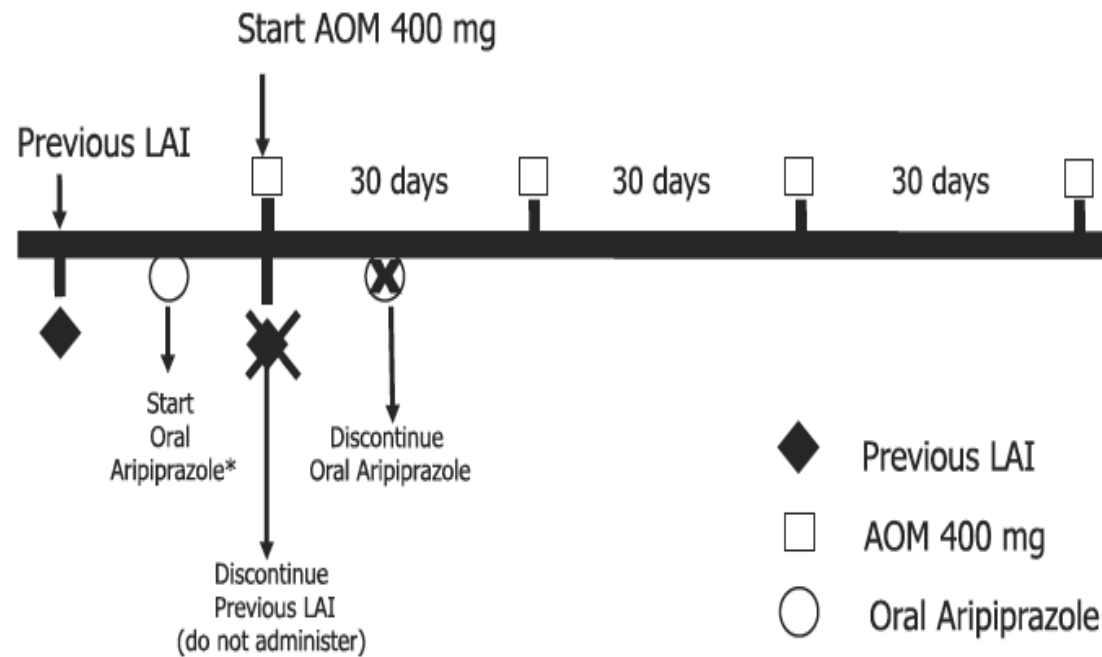
- Presenza di sintomi negativi
- Disfunzioni cognitive
- Compromissione del funzionamento globale
- Assenza di gravi effetti collaterali metabolici
- Basso rischio di effetti extrapiramidali
- Basso rischio di effetti anticolinergici e antistaminici



Profilo cinetico (2 settimane di sovrapposizione di aripiprazolo orale 10 mg/die)

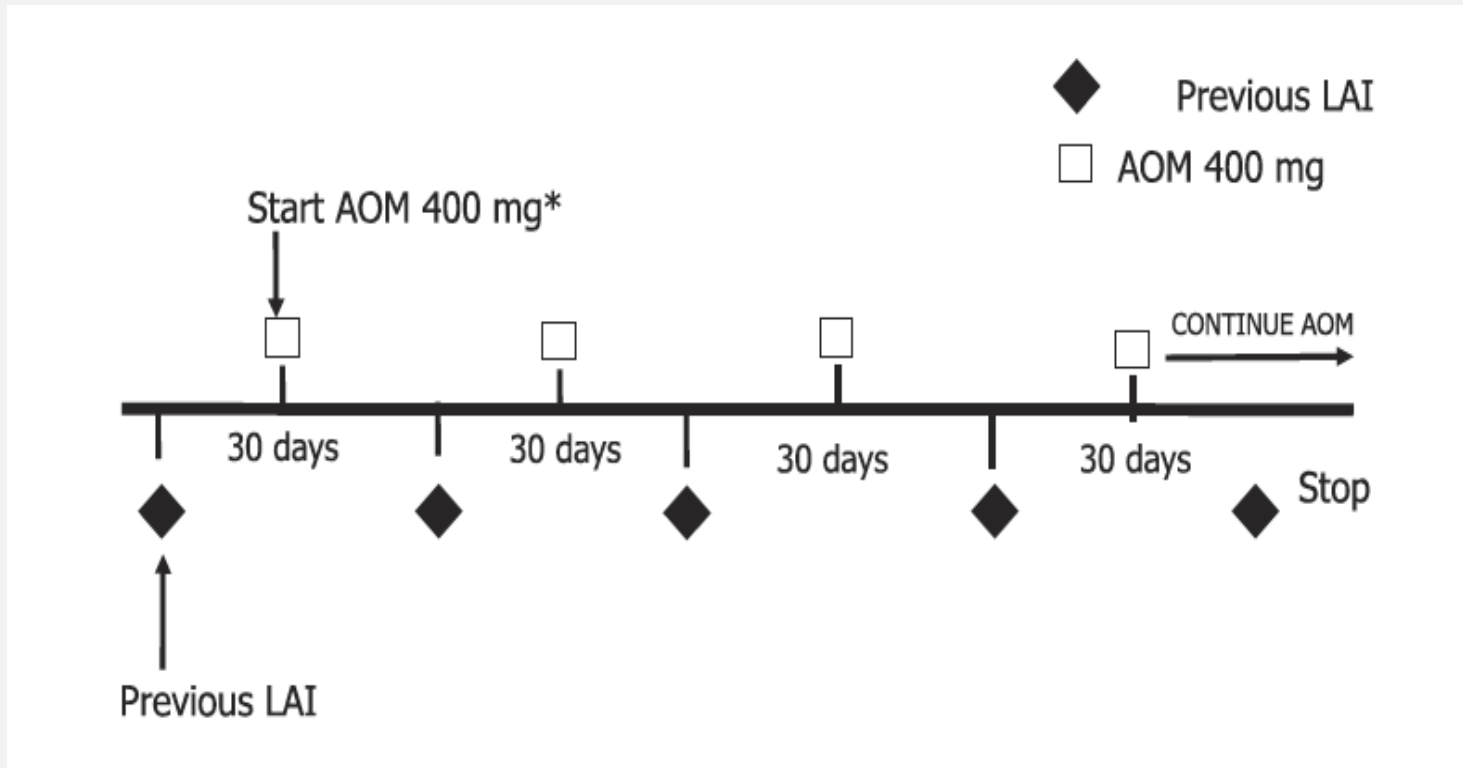
ARIPIPAZOLO MONOIDRATO: STRATEGIE DI SWITCH

Switch immediato



- Indicato per pazienti con assenza di sintomi positivi o basso rischio di svilupparli
- Presenza di marcati effetti collaterali con la precedente terapia
- Ipersensibilità dopaminergica se il precedente LAI ha alta affinità D2

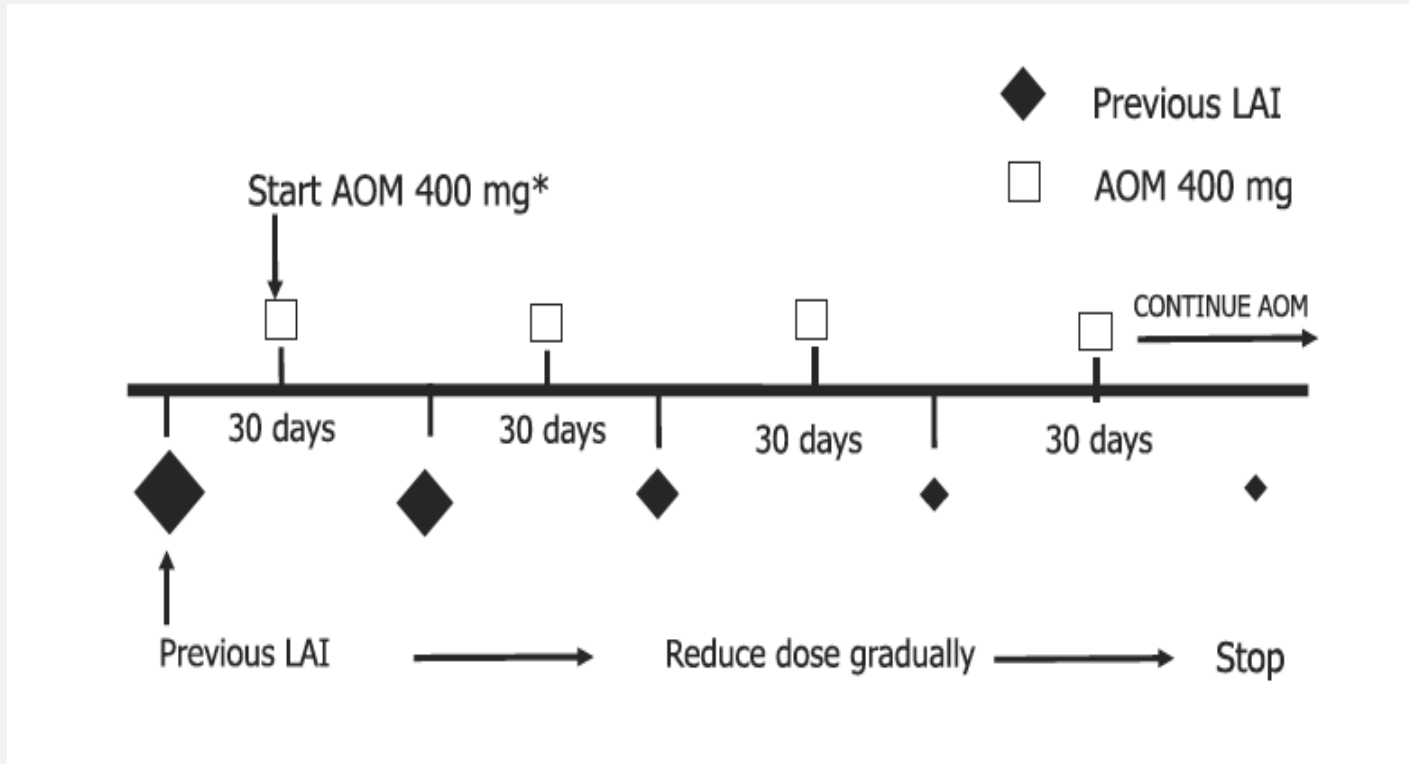
Sovrapposizione e sospensione



- Indicato per pazienti con presenza di sintomi positivi o elevato rischio di svilupparli.
- Elevato rischio di recidiva e/o presenza di non completa stabilizzazione
- Rischio di effetti collaterali

La somministrazione di Aripiprazolo LAI deve essere preceduta da 2 settimane di somministrazione di aripiprazolo orale, nel caso in cui non fosse stata testata precedentemente la tollerabilità di aripiprazolo

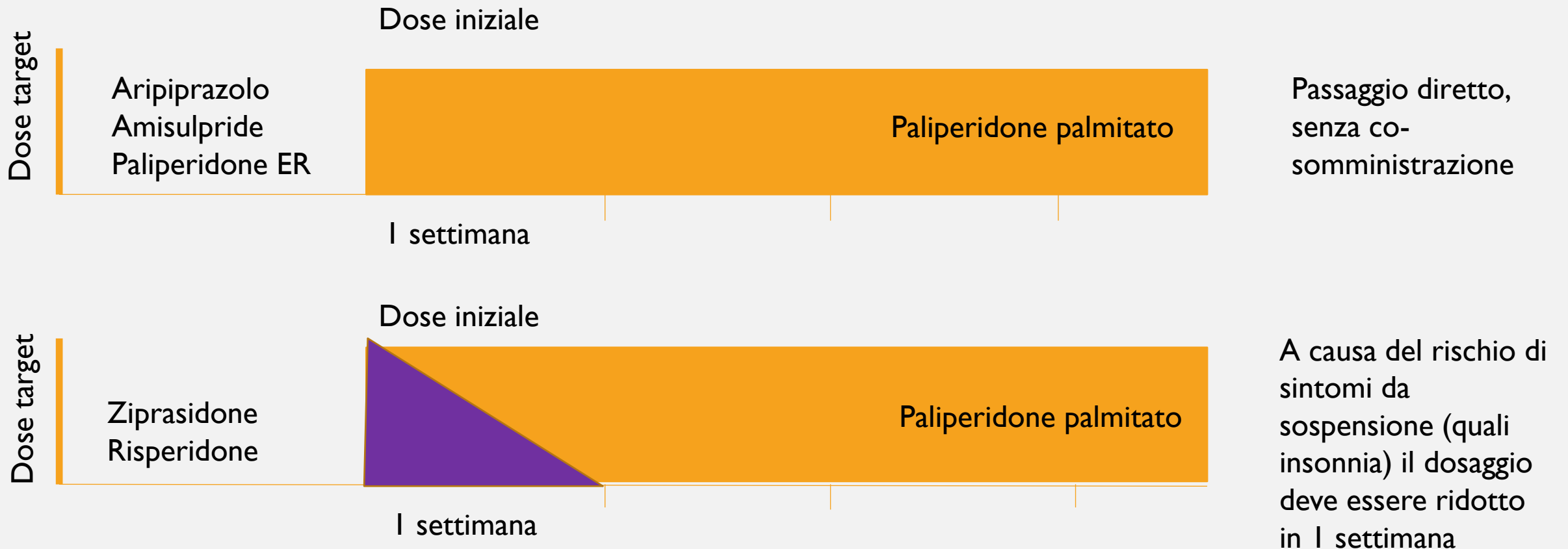
Riduzione graduale e sovrapposizione



- Indicato per pazienti con precedenti switch non riusciti
- Presenza di elevato rischio di recidiva o presenza di sintomi rebound
- Ridotto rischio di effetti collaterali

La somministrazione di Aripiprazolo LAI deve essere preceduta da 2 settimane di somministrazione di aripiprazolo orale, nel caso in cui non fosse stata testata precedentemente la tollerabilità di aripiprazolo

SWITCH DA ANTIPSICOTICI ORALI A PALIPERIDONE PALMITATO



SWITCH DA ANTIPSICOTICI ORALI A PALIPERIDONE PALMITATO



La dose di Olanzapina e Quetiapina dovrebbe essere ridotta nell'arco di 3-4 settimane, a causa dei sintomi rebound associati al blocco dei recettori istaminergici, colinergici e alfa-1.

Il trattamento con clozapina andrebbe sempre ridotto in modo graduale, nell'arco di 4 settimane o più.

* Somministrazione di benzodiazepine o anticolinergici può essere necessaria per ridurre eventuali effetti collaterali.

SWICTH VERSO LAI E ADERENZA

Vantaggi

- miglioramento dell'aderenza alla terapia
- minori effetti collaterali e maggior stabilità clinica
- riduzione abuso o assunzione incongrua farmaci
- semplicità nella distinzione tra non aderenza e mancanza di risposta
- regolarità nel contatto tra paziente e staff medico
- riduzione delle percentuali di ricaduta e di ospedalizzazione
- correlazione più prevedibile tra dose del farmaco e livelli plasmatici.

Fattori che indirizzano verso un farmaco LAI:

- Ridotta aderenza al trattamento
- Basso livello di consapevolezza di malattia
- Storia di precedenti risposte seguite da ricadute
- Tendenza a dimenticare di assumere il farmaco
- Buona opinione dei pazienti e loro familiari relativamente al farmaco
- Deficit cognitivi

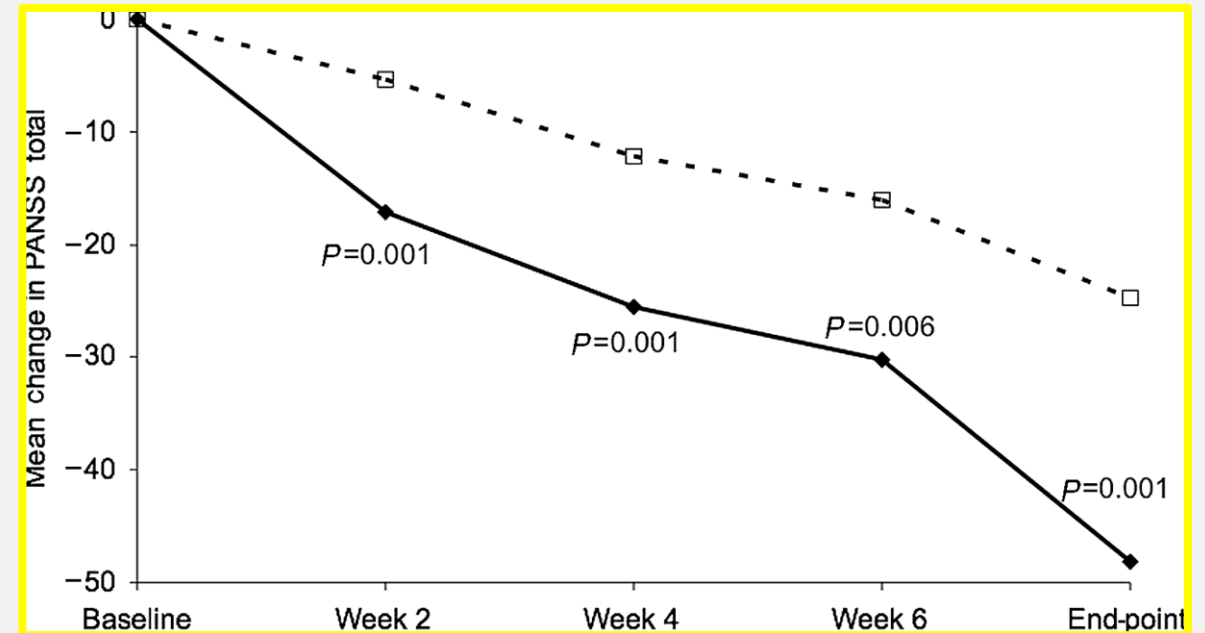
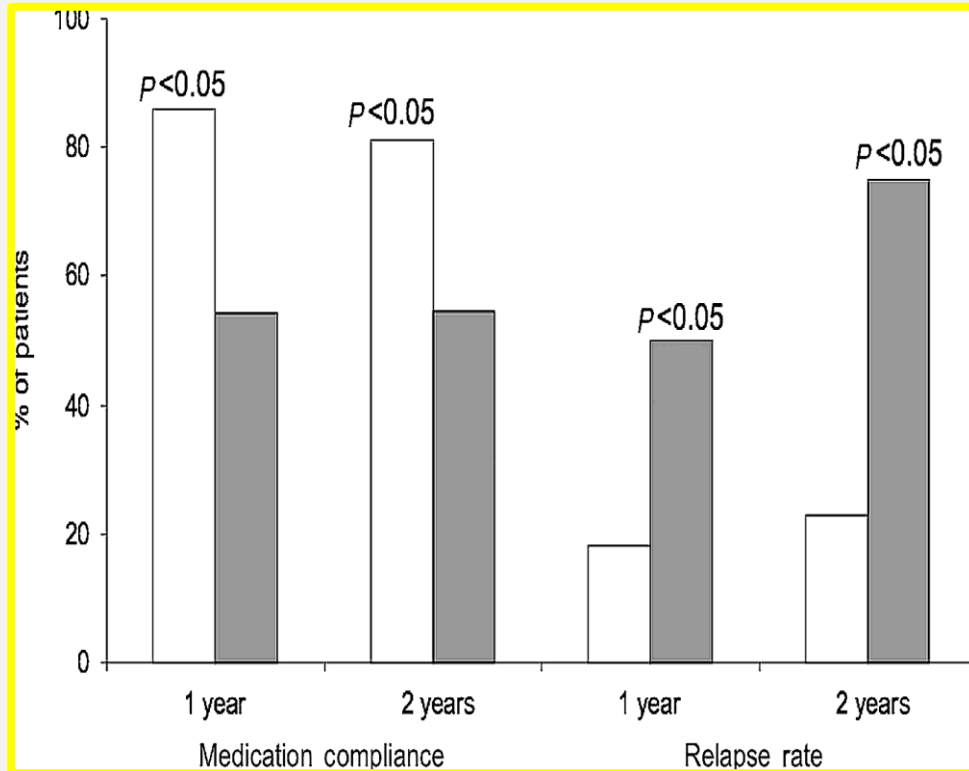
Casi in cui una terapia LAI è meno appropriata:

- Incertezza sulla necessità di assumere antipsicotici a lungo termine
- Il paziente risponde solo a un farmaco non disponibile in formulazione LAI

Alcuni autori hanno sottolineato l'uso dell'antipsicotico a lunga durata come trattamento di prima linea nella fase precoce della malattia, poiché i dati disponibili sembrano confermare l'ipotesi di una prognosi migliore per i pazienti che hanno ricevuto terapia con antipsicotici LAI dall'inizio della malattia.

Reference	Patient population	Treatment	Assessments	Outcomes
Barrio <i>et al.</i> , 2013 ⁶¹	26 patients with recent onset treated with LAI versus 26 control recent onset treated with oral	Case-control study of LAI versus oral for 2 years	PANSS total and subscales, PAS, hospitalization, remission	LAI showed significant improvement in PANSS and subscales, PAS; higher remission, lower hospital
Dubois <i>et al.</i> , 2014 ⁶²	155 patients with schizophrenia (≤ 3 years) versus 253 (>3 years)	Observational study of LAI for 12 or 24 months from the TIMORES and eSTAR studies	CGI-S, GAF, hospitalization, remission	Significant benefits for early for CGI-S and GAF, remission; number of hospital days
Emsley <i>et al.</i> , 2008 ⁶³	50 newly diagnosed patients	Open-label treatment with LAI for 2 years	Remission, relapse, PANSS, CGI-S, function SF-12	remission in 64%, and 97% maintained remission; remission associated with improvements in function
Emsley <i>et al.</i> , 2008 ⁶⁴	50 patients with ≤ 12 months since diagnosis and ≤ 12 weeks drug; 54% were drug naïve	Open-label study of LAI x 24 months	Clinical outcomes, EPS, prolactin	72% completed 24 months, 78% had a response; 64% achieved a remission
Emsley <i>et al.</i> , 2008 ⁶⁵	50 patients with ≤ 12 weeks drug treatment; 46% were antipsychotic naïve	Open label with LAI x 24 months; compared with oral antipsychotic	PANSS, EPS, BMI	LAI group had fewer discontinuations, lower PANSS scores, higher remission rate, lower relapse rate; EPS lower with LAI but BMI higher
Lasser <i>et al.</i> , 2007 ⁴⁸	66 young adults with ≥ 4 weeks of antipsychotic treatment; mean duration of 131 days	Open-label trial of LAI for 50 weeks	PANSS, SF-36	Significant improvement from baseline for PANSS and SF-36
Macfadden <i>et al.</i> , 2010 ⁴⁹	57 recent diagnosed (≤ 3 years) versus 266 late diagnosed (>3 years)	Open-label treatment with LAI for 1 year	Relapse, PANSS, CGI-S	Recent diagnosed had greater improvement in PANSS and CGI-S
Malla <i>et al.</i> , 2013 ⁶⁶	85 patients in the early phase of schizophrenia spectrum disorder	Randomized to oral or LAI treatment for 2 years	PANSS, CGI-S	Improvement in both groups, but no differences between groups
Napry-eyenko <i>et al.</i> , 2010 ⁶⁷	294 patients with ≤ 2 years duration of schizophrenia	Open-label study of LAI for 6 months	PANSS, CGI-S, GAF, SF-36	Significant improvement in all parameters from baseline

I risultati degli studi clinici supportano l'uso dei LAI per il trattamento precoce dei disturbi psicotici, sia per quanto riguarda la miglior aderenza con riduzione delle ricadute sia per il miglioramento dell'outcome clinico.



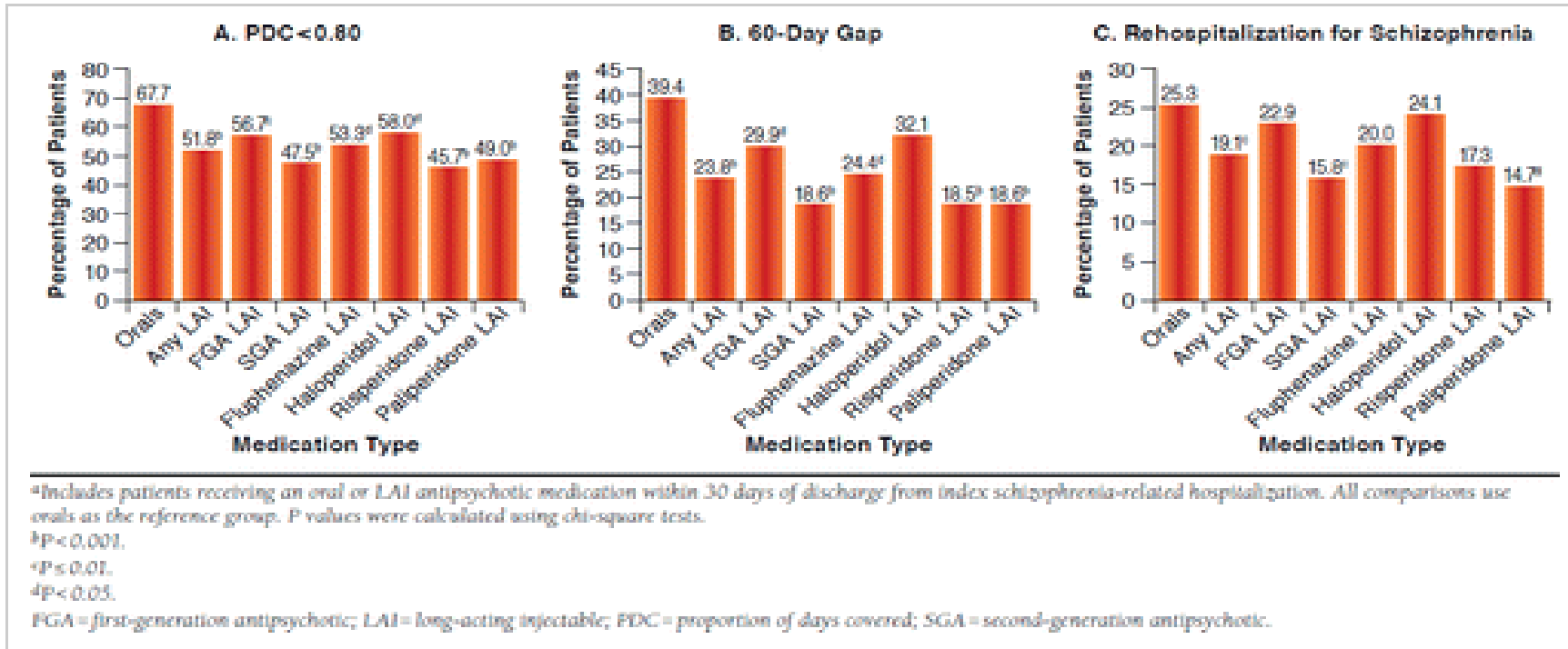
DISEGNO DELLO STUDIO

The 2010-2013 Truven Health Analytics MarketScan Medicaid research claims database was used to identify adult patients with a recent history of nonadherence (prior 6 months) who received an oral or LAI antipsychotic medication within 30 days after an index schizophrenia-related hospitalization.

Primary outcome measures were **nonadherence** (proportion of days covered < 0.80), **discontinuation** (continuous medication gap \geq 60 days), and **schizophrenia-related rehospitalization**, all in the 6 months after discharge.

All outcomes were compared at 3 levels of analysis: overall LAI class, LAI antipsychotic generation (first-generation [FGA] or second-generation [SGA] antipsychotics), and individual LAI agent (fluphenazine decanoate, haloperidol decanoate, risperidone LAI, and paliperidone palmitate)

Questi risultati sottolineano l'importanza di un trattamento sintomatico continuo e appropriato per raggiungere la remissione funzionale e massimizzare le possibilità di recupero. Negli ultimi anni è stato enfatizzato il ruolo essenziale del trattamento di stabilizzazione e di mantenimento per impedire le ricadute e attualmente possiamo supporre come ciò significhi probabilmente agire sui meccanismi neurodegenerativi nel SNC.



CONCLUSIONI DEGLI AUTORI

«.. Patients initiated on LAI medications, particularly SGA LAIs, showed lower odds of all 3 key outcomes: nonadherence (as measured by PDC), discontinuation (defined as a 60-day continuous gap in available medication), and schizophrenia-related rehospitalization in the 6 months following an index hospitalization for schizophrenia, compared with patients receiving oral medications.,,,»

OSTACOLI ALLA DIFFUSIONE DELLA TERAPIA CON ANTIPSICOTICI LAI

- **Stigma:** viene considerato un metodo di «controllo» —> implementare critica e aderenza, psicoeducazione volta a sensibilizzare i pazienti e i familiari
- **Limitazione delle discussioni sui farmaci LAI solo ai pazienti con non aderenza o ricoveri ripetuti**
- **Preoccupazioni dello psichiatra circa le proprietà farmacologiche delle formulazioni LAI**
- **Mancanza di infrastrutture cliniche a supporto delle prescrizioni LAI**
- **Preoccupazioni dei pagatori sul fatto che i costi immediati dell'amministrazione LAI possano tradursi in potenziali benefici di costo successivi.**