

CONGRESSO SIPSAM 1 Dicembre 2017 Pescara  
“ Le risorse ed i cambiamenti in psichiatria : la grande sfida”



# Modelli innovativi di trattamenti a lungo termine nella schizofrenia

**Dott Serroni Nicola**

Direttore Dipartimento Salute Mentale ASL di Teramo  
Specialista in Psichiatria  
Specialista in Criminologia e Psichiatria Forense  
Psicoterapeuta

*Docente a convenzione di Psichiatria e Psicologia Generale presso Università de L'Aquila-Corso di Laurea in Infermieristica-sede di Teramo*

La schizofrenia è una grave malattia psichiatrica cronica e progressiva, che ha assunto le dimensioni di una e vera propria emergenza sanitaria:

- in Italia il peso economico è pari a circa il 2,3% dell'intera spesa sanitaria nazionale.
- l'impatto economico e sociale della schizofrenia ammonta a quasi 2,7 miliardi di euro annui, divisi equamente tra costi diretti e indiretti, questi ultimi dovuti principalmente alle pensioni di inabilità, alla perdita di produttività e all'assistenza dei familiari.
- il 50,5%, è costituito da costi indiretti, non direttamente imputabili alla patologia
- il 49,5% è generato da costi diretti, ovvero i costi di ospedalizzazione (compresa la residenzialità e l'assistenza domiciliare), della terapia farmacologica e degli altri trattamenti.
- il trattamento farmacologico pesa solo per il 10%
- l'80% circa dei costi diretti è dato dai costi di ospedalizzazione, residenzialità e assistenza domiciliare.

- La schizofrenia è un'emergenza sanitaria troppo spesso sottovalutata.
- Il 'sommerso' ha dimensioni importanti: dei 300 mila pazienti italiani, solo fra i 210 e 220 mila sono correttamente diagnosticati.
- Il 17,6% non riceve un trattamento farmacologico.
- Sono dati che non possono essere ignorati, perché compromettono la qualità di vita dei malati e determinano costi ingenti sulle famiglie e sul Sistema Sanitario Nazionale”

- La schizofrenia ha spesso un esordio sfumato, in giovane età (15-35 anni), che rende difficile la diagnosi e il trattamento.
- Tra i pazienti il tasso di mortalità è di 2-2,5 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale, con un rischio di suicidio che si attesta intorno al 10%.
- Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, la schizofrenia è responsabile dell'1,1% del totale di anni di vita persi a causa della disabilità (Disability Adjusted Life Years, DALYs) e del 2,8% di anni vissuti in condizioni di disabilità (Years Lived with Disability, YLDs).

- La compromissione sintomatologica e funzionale della Schizofrenia sembrerebbe particolarmente influenzata dall'evoluzione del disturbo nei primi dall'esordio (Kahn e Sommer ,2015) con la conseguente necessità di un intervento terapeutico tempestivo ed efficace sin dalle fasi iniziali una volta posta diagnosi di malattia.
- Nonostante la molteplicità di ipotesi , l'eziologia e la patogenesi di malattia rimangono in gran parte sconosciute. La visione più conservativa è che multipli meccanismi trascrizionali e di alterato signaling di membrana sembrano coinvolgere in una via comune di disfunzione dopaminergica (Kaimbeiz 2012) e possibile sinaptopatia (Gogos 2015) con rilevante interessamento della sinapsi glutamatergica.

- Nonostante le difficoltà interpretative sulla fisiopatologia del disturbo, la clinica indica in maniera consistente che la terapia con farmaci bloccanti o occupanti in maniera prevalente ancorché non esclusiva il recettore D2R rappresenta la pietra miliare del trattamento farmacologico (Howes ,2012).
- Il trattamento farmacologico della Schizofrenia consiste nell'uso di farmaci antipsicotici distinti in antipsicotici di prima e seconda generazione (Stahl 2013).
- Gli antipsicotici di seconda generazione hanno gradualmente sostituito gli antipsicotici tradizionali caratterizzati da elevata incidenza di effetti indesiderati di tipo neurologico quali effetti extrapiramidali acuti e discinesia tardiva. Anche i nuovi antipsicotici non sono però esenti da effetti collaterali: aumento ponderale, alterazioni assetto lipidico, rischio di diabete.
- Le principali finalità dell'intervento farmacologico sono:
  - --remissione della fase acuta
  - --prevenzione delle ricadute
  - --prevenzione della cronicizzazione del disturbo

Il trattamento con un farmaco atipico a rilascio prolungato, fin dalle prime fasi del disturbo, permette di ridurre notevolmente i costi sia diretti che indiretti della patologia.

- Il risparmio non è certamente poco essendo, già dopo un anno, di 12 milioni di euro, che potrebbero salire fino a 90 milioni nei successivi cinque anni. Questa è la riduzione nella spesa del trattamento della schizofrenia che, secondo le stime, si potrebbe ottenere in Italia applicando un nuovo approccio diagnostico terapeutico elaborato da un board multidisciplinare di esperti all'interno di un progetto **definito MoMa** (innovativo modello è stato la base per un'analisi di farmaco-economia realizzata dal Centre for Economic and International Studies dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata in collaborazione con l'Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali del CNR), **ma riconosciuto come veritiero da numerosi autori.**

- ❑ Gli antipsicotici iniettabili a lunga durata di azione o a rilascio prolungato (LAI) sono stati introdotti nella pratica clinica a metà degli anni sessanta con l'introduzione in terapia della flufenazina enantato e della flufenazina decanoato prima e dell' aloperidolo decanoato dopo.
- ❑ All'inizio si riteneva che il trattamento con antipsicotici a rilascio prolungato per via intramuscolare potesse rappresentare una scelta strategica per ovviare alla mancata aderenza alla terapia che sin dalla introduzione dei primi antipsicotici orali era apparso uno dei principali fattori ostativi dell'*effectiveness* nella pratica clinica di questi agenti farmacologici.
- ❑ L'utilizzo degli antipsicotici LAI (o depot nella denominazione commerciale di alcuni di essi) ha realizzato nel corso degli anni un pattern di utilizzazione alterni con una diffusione significativa subito dopo l'introduzione e una successiva minore utilizzazione con l'avvento dei nuovi antipsicotici orali.

- Poiché la non aderenza al trattamento ha rappresentato un problema importante anche con gli antipsicotici di seconda generazione sono state introdotte formulazioni LAI anche dei nuovi antipsicotici.
- Dopo il primo antipsicotico atipico a rilascio prolungato, il risperidone microsferico, altri antipsicotici LAI di nuova generazione sono stati progressivamente introdotti e ad oggi sono disponibili oltre al risperidone, l'olanzapina pamoato, il paliperdone palmitato e l'aripiprazolo LAI, caratterizzati da aspetti differenziali oltre che di tipo ovviamente farmacodinamico anche di tipo farmacocinetico per le peculiarità di formulazione relativa al rilascio prolungato.

- Le formulazioni LAI dei nuovi antipsicotici rappresentano un'ulteriore espansione dell'armamentario terapeutico per la schizofrenia, con rilevanti possibili implicazioni riguardanti il trattamento continuativo della schizofrenia particolarmente nelle fasi iniziali della malattia che sono ritenute a maggiore rischio di mancata aderenza e che secondo alcuni studi sono quelle in cui si manifesterebbero le modificazioni pato morfologiche più significative per l'evoluzione del disturbo.
- Il decorso cronico ed evolutivo della schizofrenia giustifica la necessità di un trattamento farmacologico continuo a lungo termine anche alla luce che il cervello di pazienti schizofrenici va incontro ad alterazioni strutturali e funzionali che si accentuano ad ogni riacutizzazione psicotica. Sebbene le evidenze non sono del tutto univoche alcuni AA. concordano nel ritenere che gli antipsicotici e in modo particolare quelli di seconda generazione possano correggere o normalizzare le alterazioni morfologiche cerebrali associate alla patologia attraverso una loro azione sui processi di neuroplasticità.
- Si ritiene inoltre che un intervento precoce e continuativo per lungo periodo di tempo possa rallentare l'evoluzione della malattia.

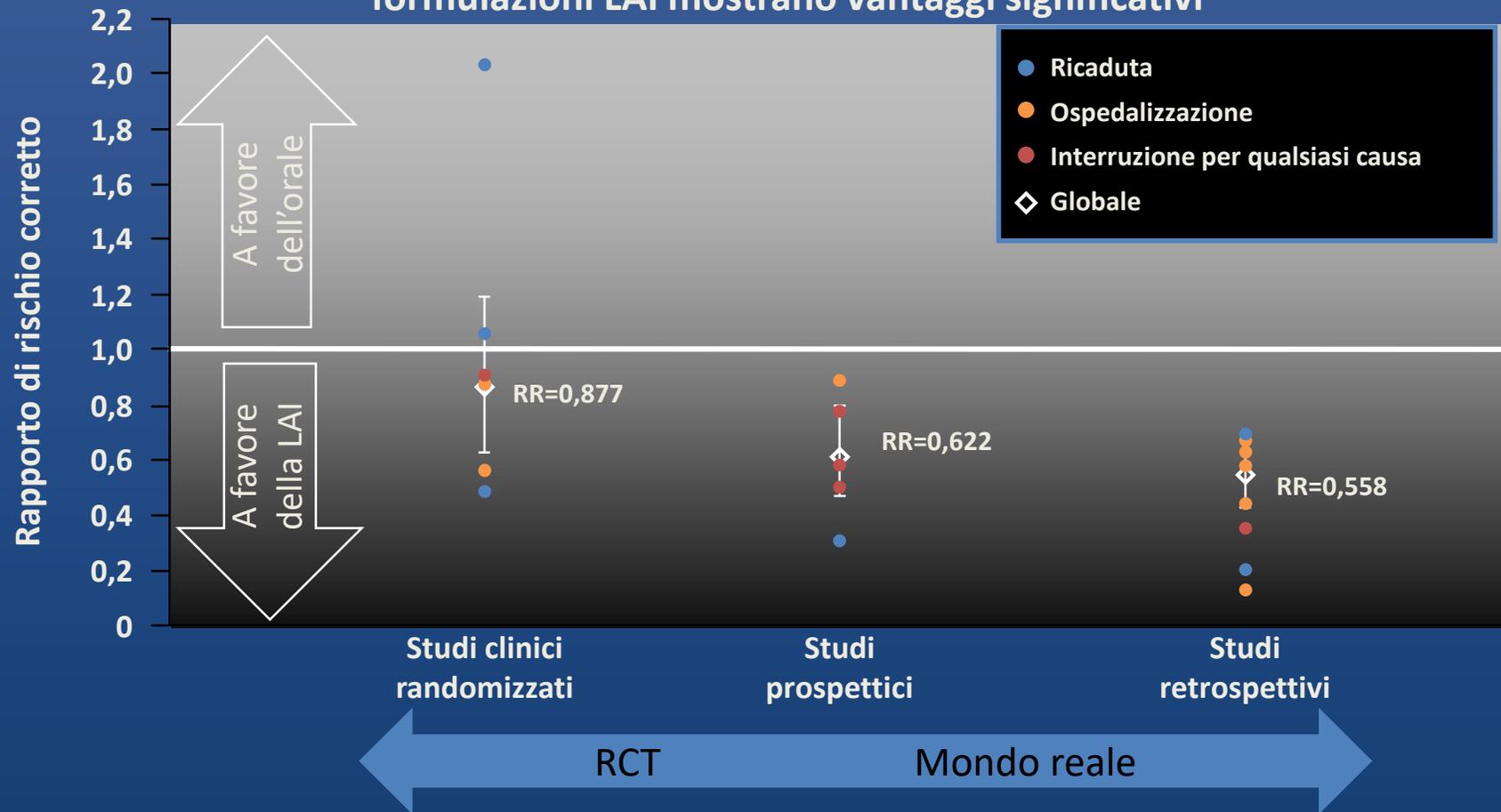
- ❑ Nonostante i vantaggi individuati, i LAI non sono ancora utilizzati come ci si aspetterebbe. Una possibile spiegazione è imputabile ai clinici, influenzati da erronee convinzioni (per es., che il paziente non accetti questo tipo di trattamento) e informazioni (per es., aumentato rischio di effetti collaterali).
- ❑ Le attuali linee-guida sul trattamento della schizofrenia consigliano l'utilizzo dei LAI nei pazienti che hanno dimostrato non-aderenza o ricorrenti ricadute legate alla scarsa o assente aderenza alla terapia e sottolineano l'importanza della preferenza del paziente.
- ❑ È pensabile che la prescrizione di LAI aumenterà nei prossimi anni sia per una maggiore disponibilità di SGA-LAI sia per il crescente utilizzo di trattamenti obbligatori anche extra-ospedalieri.

- La schizofrenia comporta un'enorme sofferenza: la distorsione della percezione compromette la capacità mentale e il senso di individualità della persona, la sua risposta affettiva e la capacità di riconoscere la realtà, di comunicare e di relazionarsi con gli altri. «La terapia trimestrale è un passo avanti non solo per la qualità di vita ma anche dal punto di vista clinico, perché l'aderenza al trattamento, favorita da una terapia di 4 somministrazioni all'anno, può diminuire il tasso di ricadute, come dimostrano gli studi clinici effettuati. E questo è vero soprattutto se il trattamento viene iniziato tempestivamente dopo la diagnosi», dichiara. «Ogni nuovo episodio psicotico infatti aumenta il rischio di episodi successivi e le ricadute rappresentano il problema principale nella gestione della malattia psicotica, verificandosi nella gran parte dei pazienti. Instaurare precocemente una terapia adeguata può migliorare la gestione della malattia e diminuire il tasso di ricadute: i sintomi della schizofrenia possono essere arginati fin dalla diagnosi grazie a terapie sempre più efficaci e maneggevoli come i LAI, che attualmente vengono utilizzati già all'inizio del percorso di trattamento per aumentare le chances di una vita normale per i pazienti».

- I farmaci antipsicotici sono fondamentali nel trattamento della schizofrenia e l'assunzione di una costante e continua farmacoterapia è importante per il controllo dei sintomi e per la prevenzione delle ricadute. Tuttavia i tassi di non-aderenza in questo disturbo variano tra il 40% e il 90%.
- L'introduzione degli antipsicotici a rilascio prolungato (LAI) aveva come primo obiettivo il superamento della scarsa aderenza. Evidenze cliniche suggeriscono che il trattamento con LAI si associ a migliore aderenza, migliore outcome e ridotto numero di riospedalizzazioni.
- I LAI garantiscono una maggiore biodisponibilità, una correlazione più prevedibile tra dose del farmaco e concentrazioni plasmatiche, un migliore profilo farmacocinetico permettendo la prescrizione di dosaggi minori con conseguente minore rischio di effetti collaterali.
- Gli antipsicotici di prima generazione LAI (FGA-LAI) condividono con i rispettivi composti orali un'aumentata suscettibilità a indurre sintomi extrapiramidali e discinesia tardiva, con minime differenze tra i composti.
- Gli antipsicotici di seconda generazione LAI (SGA-LAI), come le rispettive formulazioni orali, hanno rispetto a FGA-LAI il vantaggio di non causare disturbi del movimento, ma il loro uso è complicato dal rilascio ritardato (risperidone) e dal rischio della sindrome post-iniezione (olanzapina)

# Gli studi in condizioni di mondo reale sono a favore dell'uso degli antipsicotici LAI

Quando il disegno dello studio è diretto a popolazioni del mondo reale, le formulazioni LAI mostrano vantaggi significativi



LAI=iniettabile a lunga durata d'azione; RCT=sperimentazione clinica randomizzata; RR=rapporto di rischio.

- La maggior parte degli psichiatri (80%, che sale al 92% tra gli italiani),afferma che il loro principale obiettivo è costruire un forte rapporto di fiducia con gli assistiti e riuscire a portare il paziente a poter vivere una vita piena.
- Otto psichiatri italiani su dieci si dicono fiduciosi nelle terapie innovative che sarebbero in grado di assicurare una vita migliore ai pazienti;
- Sette psichiatri su 10 considerano il caregiver un ‘facilitatore’ importante nella relazione medico-paziente
- il 90% valuta l’aderenza alla terapia come la principale chiave del successo del trattamento della schizofrenia
- l’88% considera la prevenzione delle ricadute essenziale.
- Se si mettono a confronto le risposte dei medici con quelle dei pazienti o dei caregiver ci rendiamo conto delle differenze di vedute:
  - il 23% dei malati infatti si dice insoddisfatto del trattamento che sta seguendo,
  - il 57% degli psichiatri sospetta che questa sia la condizione che vivono i loro pazienti;
  - il 74% dei caregiver afferma che preferirebbe passare a un farmaco a lunga azione (long acting injectables – LAI)
  - il 56% dei medici psichiatri lo pensa;
  - il 68% dei pazienti in trattamento con farmaci orali dice di essere disposto a valutare il passaggio a un medicinale che dura più a lungo ma si somministra con un'iniezione,
  - il 36% degli psichiatri pensa questo del suo assistito.

□ Un maggior dialogo potrebbe annullare queste differenze, nell'interesse dei pazienti e dei loro familiari. Con i nuovi farmaci e strategie di riabilitazione psicosociale, la schizofrenia resta una malattia pur sempre grave e pesante, per chi ne è affetto, per la famiglia e la società, ma diventa però trattabile, migliorabile e associata a una vita meritevole di essere vissuta

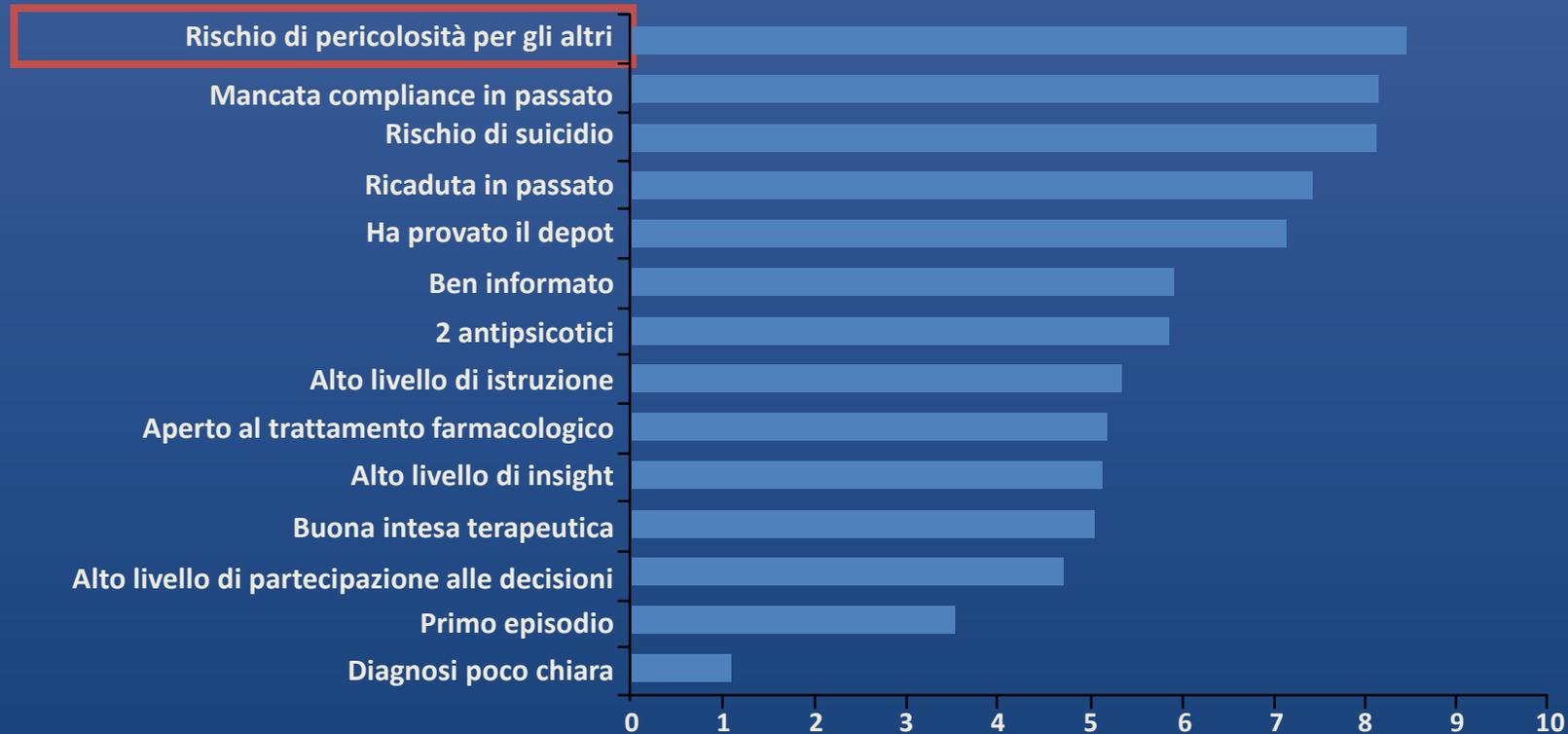
- Intervenire precocemente e con terapie che riducono i sintomi e riportano il paziente ad una vita piena è l'obiettivo oggi raggiungibile attraverso un approccio integrato alle cure farmacologiche cui devono associarsi la riabilitazione e il reinserimento sociale.
- UNA COSA DIMENTICHIAMO SEMPRE:
- La schizofrenia colpisce in Italia lo 0,5-1 per cento della popolazione, per un totale, in numero assoluto, che varia dalle 250 alle 500 mila persone.
- Per ognuno di questi malati ci sono almeno quattro o cinque familiari coinvolti. Alla fine, qualche milione di persone.
- Le nuove cure migliorano la qualità di vita di pazienti e familiari
- Le nuove terapie ad azione prolungata hanno l'obiettivo di consentire al paziente una vita piena e di sollevare i familiari dall'impegno di seguire passo passo la terapia



**Nel trattamento della Schizofrenia, le nuove cure migliorano la qualità di vita di pazienti e familiari**

# Numerosi attributi dei pazienti sono stati citati come fattori che influenzano la qualificazione per un trattamento antipsicotico LAI

Punteggio medio degli attributi che potenzialmente influenzano la qualificazione per un trattamento LAI



La principale caratteristica del paziente, che influenza la decisione dello psichiatra di iniziare una terapia antipsicotica LAI, è stata “rischio di pericolosità per gli altri” (201 psichiatri intervistati)

0=non qualificante per un trattamento LAI; 10=altamente qualificante per un trattamento LAI.

LAI=iniettabile a lunga durata d'azione.

## Razionale delle formulazioni LAI

- Efficacia nella prevenzione delle ricadute psicopatologiche;
- Migliore aderenza al trattamento;
- Migliore profilo farmacocinetico

## Profilo comparativo dei vecchi e nuovi LAI

	ALO	FLUF	PERF	ZUCL
formulazione	Siringhe prerimp.	Siringhe priemp.	Siringhe prerimp.	Siringhe prerimp.
Sito di iniezione	gluteo	gluteo	gluteo	gluteo
dosaggi	25 – 300 mg	25-100 mg	100 mg	200-400 mg
Intervallo di somministrazione	Ogni 4 sett.	Ogni 2- 4 sett.	Ogni 4 sett	Ogni 2-4 sett.
Suppl. orale	NO	NO	No	NO
Monitoraggio post-iniezione	NO	NO	NO	NO

	RISP	PALIP	OLA	ARIP
formulazione	Siringhe da ricostituire	Siringhe priempit	Siringhe da ricostituire	Siringhe da ricostituire
Sito di iniezione	Deltoide o gluteo	Deltoide o gluteo	GLUTEO	GLUTEO
dosaggi	25 – 50 mg	50-150 mg	210-405 mg	160-400 mg
Intervallo di somministrazione	Ogni 2 sett.	Ogni 4 sett.	Ogni 2 – 4 sett	Ogni 4 sett.
Suppl. orale	Per 3 sett. almeno	No (fare solo loading dose)	No (fare solo loading dose)	Per 2 sett. almen
Monitoraggio post-iniezione	NO	NO	SI	NO

## Confronto tra LAI vecchi vs nuovi

### LAI convenzionali versus Risperidone LAI

#### Studi che hanno riportato un significativo

1. miglioramento dei sintomi psicopatologici
2. Riduzione degli effetti indesiderati di tipo extrapiramidale
3. una riduzione del tasso di riospedalizzazione

De Marinis at al. 2007, Lai at al. 2009, Grimaldi – Bensouda at al. 2012

# Indicazioni Approvate

*Risperidone Rilascio Prolungato*

*Risperidone Rilascio Prolungato*

iniettabile è indicato per la terapia di mantenimento della **Schizofrenia** in pazienti attualmente stabilizzati con antipsicotici orali

*Olanzapina pamoato*

*Olanzapina pamoato*

è indicato per il trattamento di mantenimento dei pazienti adulti con **Schizofrenia** sufficientemente stabilizzati durante un trattamento acuto con olanzapina orale

*Paliperidone palmitato*

*Paliperidone palmitato*

è indicato per la terapia di mantenimento della **Schizofrenia** in pazienti adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone

In pazienti adulti selezionati con schizofrenia e che abbiano precedentemente risposto a paliperidone o risperidone orale, è possibile usare *Paliperidone palmitato*

senza una precedente stabilizzazione con trattamento orale se i sintomi psicotici sono da lievi a moderati e se è necessario un trattamento iniettabile ad azione prolungata

*Aripiprazolo*

*Aripiprazolo a rilascio prolungato*

è indicato per il trattamento di mantenimento della **Schizofrenia** in pazienti adulti stabilizzati con aripiprazolo orale

	<b>Fluphenazine decanoate</b>	<b>Haloperidol decanoate</b>	<b>Risperidone microspheres</b>	<b>Paliperidone palmitate</b>	<b>Olanzapine pamoate</b>	<b>Aripiprazole monohydrate</b>
Available dosage strengths	25 mg/mL (variable dose)	50 mg/mL, 100 mg/mL (variable dose)	12.5 mg, 25 mg, 37.5 mg, 50 mg	39 mg, 78 mg, 117 mg, 156 mg, 234 mg	210 mg, 300 mg, 405 mg	300 mg, 400 mg
Dose range	12.5 to 100 mg	20 to 450 mg	12.5 to 50 mg	39 to 234 mg	150 to 405 mg	160 to 400 mg
Maximum recommended dose	100 mg every 2 weeks	450 mg every 4 weeks	50 mg every 2 weeks	234 mg every 4 weeks	300 mg every 2 weeks or 405 mg every 4 weeks	400 mg
Injection site	Deltoid or gluteal	Deltoid or gluteal	Deltoid or gluteal	Deltoid or gluteal	Gluteal only	Gluteal only
Injection technique	Z-Track	Z-Track	Standard	Standard	Standard	Standard
Solubilization and vehicle	Ester in sesame seed oil	Ester in sesame seed oil	Microsphere matrix in aqueous suspension	Nanoparticles in aqueous suspension	Nanoparticles in aqueous suspension	Lyophilized powder reconstituted with sterile water to form an injectable suspension
Initiation or loading	Loading possible	Loading possible	None	Initiation required	Initiation required	None
Time to peak	8–24 hours	3–9 days	4–5 weeks	13 days	<1 week	5–7 days
Overlap with oral	1 week	4 weeks (none if loading)	3 weeks	None	None	2 weeks
Time to steady state	2–3 months	2–3 months	6–8 weeks	36 days	3 months	3–4 months

# Risperidone a rilascio prolungato

- Il Risperidone a rilascio prolungato è stato il primo antipsicotico di seconda generazione come somministrazione LAI da somministrare per via intramuscolare. Poiché la molecola del risperidone non presenta gruppi ossidrilici non è stato possibile creare una formulazione depot mediante una reazione di esterificazione, per cui per ottenere una preparazione a rilascio prolungato è stato necessario fare ricorso ad una tecnologia più complessa basata su polimeri biodegradabili. La formulazione del Risperidone LAI è costituito da risperidone incapsulato in microsferi formate da un copolimero biodegradabile sospese in soluzione salina sterile. Questa soluzione deve essere conservata in frigorifero a temperatura compresa tra i 2 e 8 C° e al riparo della luce. Il profilo farmacocinetico del Risperidone LAI dopo la singola somministrazione è una diretta conseguenza dei processi di liberazione del farmaco dalla matrice polimerica. Dopo iniezione intramuscolare nella regione glutea si ha una modesta liberazione del farmaco dalla superficie delle microsferi, mentre il rilascio massivo del composto attivo si verifica a partire dalla 3° settimana, raggiungendo il picco tra la 4° e 5° settimana, per poi diminuire alla 7°. Per tale motivo, durante le prime tre settimane di trattamento con Risperidone LAI si rende necessaria la supplementazione con risperidone per via orale al fine di mantenere i livelli plasmatici del farmaco entro il range terapeutico. Questa modalità di somministrazione ha permesso di stabilire che la somministrazione di dosi ripetute deve avvenire ad intervalli di 2 settimane. I livelli plasmatici di steady state vengono raggiunti verso la 6° -8° settimana dell'inizio della terapia. Le concentrazioni plasmatiche di steady state dopo somministrazione di Risperidone LAI presentano minori fluttuazioni rispetto alla somministrazione di risperidone per via orale.

# Risperidone a rilascio prolungato

- Il Risperidone LAI viene ampiamente metabolizzato a livello epatico ad opera del CYP2D6 e in misura minore del CYP3A4 con formazione di 9-idrossirisperidone o paliperidone. Dal punto di vista farmacodinamico il risperidone è un'antagonista selettivo dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub>, e di quelli serotoninergici 5HT<sub>2A</sub> e presenta una affinità minore nei confronti dei recettori istaminergici H<sub>1</sub> e quelli adrenergici alfa<sub>1</sub> e alfa<sub>2</sub>.
- Una cosa che spesso dimentichiamo è che la contemporanea somministrazione di farmaci ad azione inibitoria verso il CYP2D6 quali ad esempio gli antidepressivi fluoxetina e paroxetina può invece indurre un significativo incremento (tra il 50-100%) delle concentrazioni plasmatiche della frazione attiva di risperidone con possibile insorgenza di effetti indesiderati dose dipendenti (effetti extrapiramidali e iperprolattinemia) e conseguente necessità di ridurre le dosi e che farmaci che inducono il CYP3A4 e la glicoproteina P come ad esempio carbamazepina, fenitoina e fenobarbital e rifampicina possono ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche della frazione attiva di risperidone con possibile riduzione della risposta clinica.

# OLANZAPINA PAMOATO

- L'olanzapina pamoato, la formulazione a rilascio prolungato dell'olanzapina è costituita da sale di acido pamoico e olanzapina base ed è disponibile in forma di microcristalli sospesi in un veicolo acquoso. Quando la formulazione viene iniettata nel muscolo gluteo si dissocia lentamente nel sito di iniezione nei due componenti acido pamoico e olanzapina con un rilascio continuo in circolo di olanzapina che dura per più di 4 settimane e si riduce progressivamente tra le 8 e le 12 settimane. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto dopo 4 giorni dalla somministrazione il olanzapina pamoato e l'emivita è di circa 26 settimane. Non è quindi la supplementazione con olanzapina orale. L'olanzapina pamoato presenta elevata affinità per i recettori D<sub>2</sub>, serotoninergici 5HT<sub>2A</sub> e 5HT<sub>2C</sub>, istaminergici H<sub>1</sub>, muscarinici M<sub>1</sub>, e adrenergici alfa<sub>1</sub>.
- L'olanzapina viene estesamente metabolizzata a livello epatico attraverso reazioni di coniugazione mediate dalla UGT1A4, e di ossidazione ad opera del CYP1A2 e in misura minore del CYP2D6. Le concentrazioni plasmatiche di olanzapina pamoato possono essere influenzate dalla concomitante somministrazione di inibitori e induttori del CYP1A2 (inibitori: fluvoxamina, ciprofloxacina, induttori: omeprazolo, carbamazepina, fumo di sigaretta)

# Switching da Olanzapina orale a Olanzapina LAI

First 2 Months of Treatment

After 2 Months of Treatment

Target Oral Olanzapine Dose

Recommended Starting Olz LAI Dosing

Maintenance Olz LAI Dosing

10 mg/day

210 mg/2 weeks  
or  
405 mg/4 weeks

150 mg/2 weeks  
or  
300 mg/4 weeks

15 mg/day

300 mg/2 weeks

210 mg/2 weeks  
or  
405 mg/4 weeks

20 mg/day

300 mg/2 weeks

300 mg/2 weeks

# Che cos'è la sindrome successiva all'iniezione?

- Associata ad elevate concentrazioni plasmatiche di olanzapina
- Si caratterizza con molti sintomi compatibili con sovradosaggio di olanzapina orale
- Nella maggior parte dei pazienti sono insorti i seguenti sintomi:
  - Sedazione, con una gravità variabile dalla leggera fino al coma (12 ore di durata) e/o
  - Delirium, con confusione mentale, disorientamento, agitazione, ansia ed altri sintomi di compromissione della sfera cognitiva
  - Si sono osservati anche sintomi extrapiramidali, disartria, atassia, comportamento aggressivo, capogiro, debolezza, ipertensione e convulsioni.
- Tipicamente inizia con sintomi più lievi, che progrediscono per gravità e/o numero
  - Può manifestarsi in modo simile ad una intossicazione da alcol

Tali reazioni si sono verificate in una percentuale <0,1% delle iniezioni e in circa il 2% dei pazienti.

Insorgenza dei sintomi	Pazienti
<60 minuti	~80%
1 - 3 ore	~ 20%
>3 ore	<5% (un caso)

# Raccomandazioni

- Prima dell'iniezione:
  - Assicurarsi che il paziente non si rechi da solo alla propria destinazione, dopo la somministrazione.
- Dopo l'iniezione:
  - I pazienti devono essere tenuti in osservazione nella struttura sanitaria da parte di personale qualificato per almeno 3 ore.
    - Il paziente deve restare in un posto in cui può essere visto e/o sentito dal personale.
    - Si raccomandano controlli almeno ogni ora per verificare l'eventuale comparsa di segni della sindrome successiva all'iniezione
- Prima di lasciare la struttura sanitaria:
  - Assicurarsi che il paziente sia vigile, orientato e privo di qualsiasi segno o sintomo di sindrome successiva all'iniezione.
  - I pazienti devono essere avvisati di stare attenti per tutto il giorno alla possibile insorgenza dei sintomi della sindrome
- Dopo aver lasciato la struttura sanitaria:
  - I pazienti non devono guidare o usare macchinari per tutto il giorno.

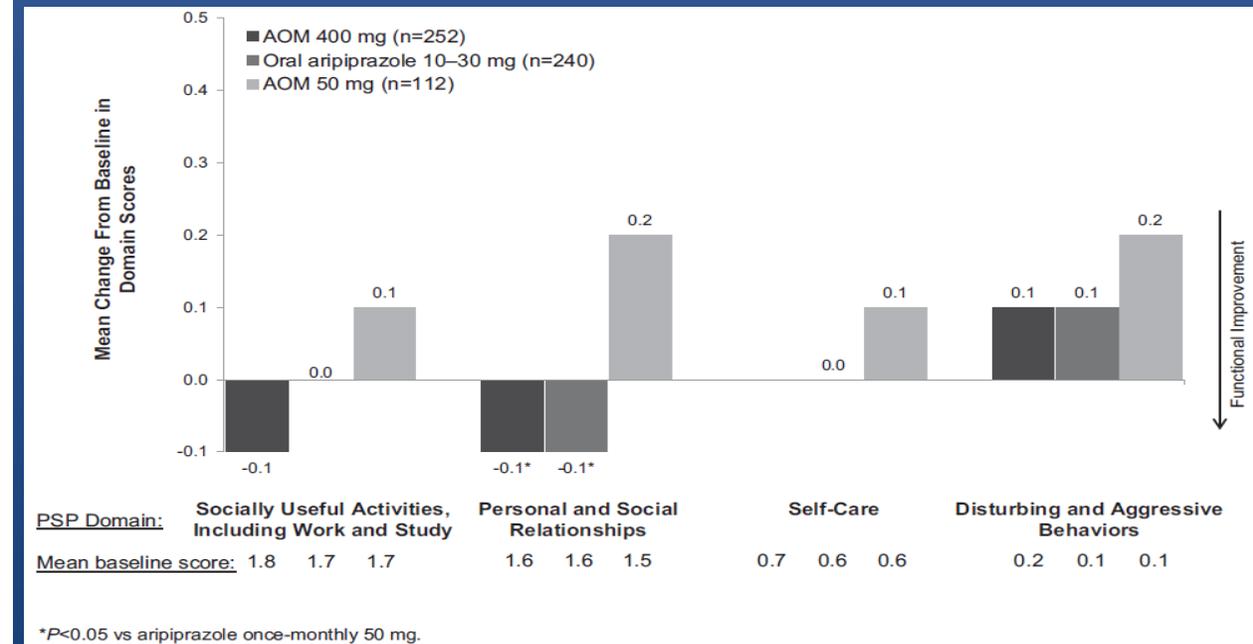
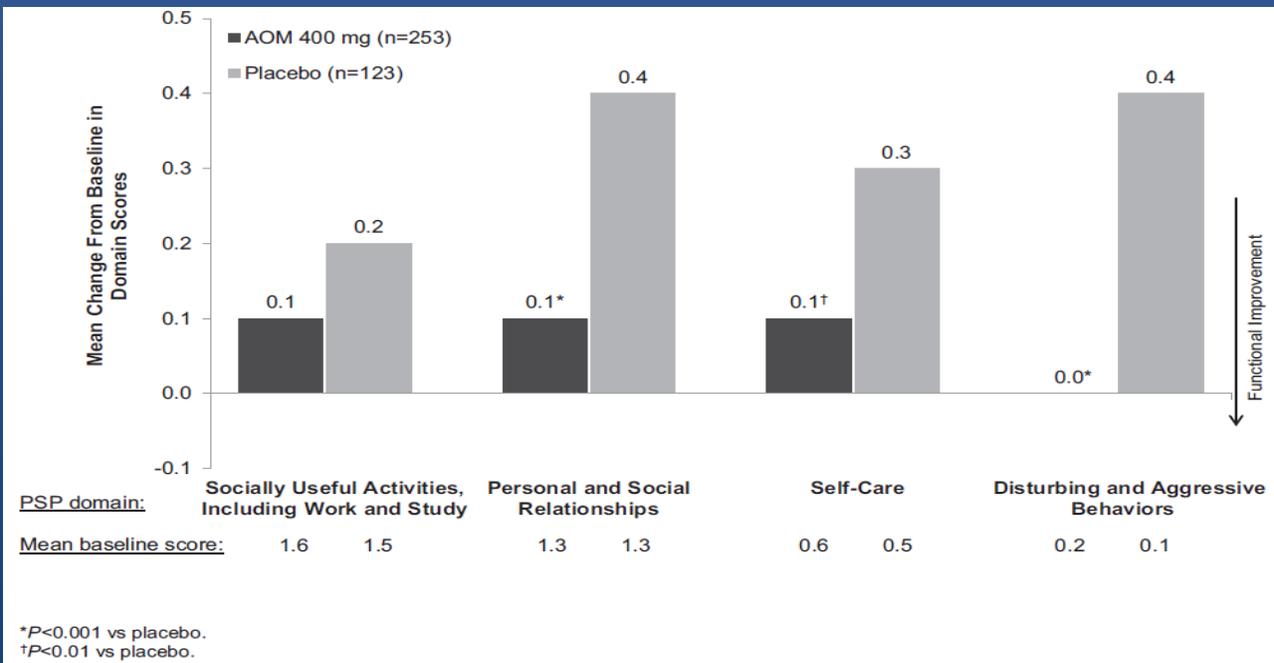
# Precauzioni

# Aripiprazolo long-acting

- Aripiprazolo monoidrato è molto poco solubile in acqua a pH fisiologico, e di conseguenza, la velocità di assorbimento di aripiprazolo dal sito di iniezione intramuscolare dipende dalla velocità di dissoluzione delle particelle cristalline sospese di aripiprazolo monoidrato. La velocità di dissoluzione è principalmente influenzata dalle dimensioni medie delle particelle e dalla loro forma cristallina.
- Per i pazienti che non hanno mai assunto aripiprazolo, la **tollerabilità con aripiprazolo orale deve essere accertata prima** di iniziare il trattamento con il farmaco long-acting.
- La dose raccomandata iniziale e di mantenimento di aripiprazolo long-acting è pari a 400 mg.
- Non è richiesta la titolazione della dose di questo medicinale. Esso deve essere somministrato **una volta al mese come singola iniezione** (non prima però di 26 giorni dalla precedente iniezione).
- Dopo la **prima iniezione, il trattamento con 10-20 mg di aripiprazolo orale deve essere proseguito per 14 giorni consecutivi**, al fine di mantenere le concentrazioni terapeutiche di aripiprazolo durante l'inizio della terapia.
- Se con la dose da 400 mg si verificano reazioni avverse, si deve ridurre la dose a 300 mg una volta al mese.
- **Pazienti con compromissione renale:** non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale.
- **Pazienti con compromissione epatica:** non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione epatica grave, i dati disponibili non sono sufficienti a formulare delle raccomandazioni. In questi pazienti, per i quali è richiesta cautela nella somministrazione della dose, è da preferirsi la formulazione orale.
- **Metabolizzatori lenti del CYP2D6 noti:** nei pazienti noti per essere metabolizzatori lenti del CYP2D6, la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere pari a 300 mg. Quando usato in concomitanza con potenti inibitori del CYP3A4, la dose deve essere ridotta a 200 mg.

# Effects of aripiprazole once-monthly on domains of personal and social performance: Results from 2 multicenter, randomized, double-blind studies

**Methods:** Data were analyzed from 2 randomized, double-blind trials of patients with schizophrenia requiring chronic antipsychotic treatment. One study was a 52-week trial of aripiprazole once-monthly 400 mg versus placebo; the other was a 38-week trial of aripiprazole once-monthly 400 mg, oral aripiprazole (10–30 mg daily), and aripiprazole once-monthly 50 mg (subtherapeutic dose to test assay sensitivity). Functioning was assessed using the Personal and Social Performance (PSP) scale, comprising 4 domain subscales.



In conclusion, aripiprazole once-monthly 400mg maintained stability in personal and social functioning achieved early in treatment. Assessed using the PSP scale, functional outcomes deteriorated with placebo or a subtherapeutic dose of aripiprazole once-monthly (50 mg). Further studies are warranted to better understand the association between antipsychotic treatment and functional status, particularly the relationship between functional decline and relapse.

# Aripiprazolo possiede un profilo di legame recettoriale peculiare

Recettori della dopamina	K <sub>i</sub>	Affinità	Attività	Effetto
D <sub>2</sub>	0.34	Elevata	Agonismo parziale	Antipsicotico senza EPS
D <sub>3</sub>	0.8	Elevata	Agonismo parziale	Antipsicotico, Antimaniacale, Procognitivo, Antidepressivo?
D <sub>4</sub>	44	Moderata	Agonismo parziale	Antipsicotico, Impulsività Novelty seeking, Working memory
Recettori della serotonina				
5-HT <sub>1A</sub>	1.7	Elevata	Agonismo parziale	Riduzione EPS e prolattina, effetti antidepressivo e ansiolitico
5-HT <sub>2A</sub>	3.4	Elevata	Antagonismo	Riduzione EPS e prolattina
5-HT <sub>2C</sub>	15	Moderata	Agonismo parziale	Azione antidepressiva-ansiolitica, riduzione appetito
5-HT <sub>7</sub>	39	Moderata	Antagonismo	Effetti procognitivi? Effetti sui sintomi negativi? Ritmi circadiani?
Altro				
α <sub>1</sub> -adrenergico	57	Moderata	Antagonismo	Ipotensione, riduzione incubi
H <sub>1</sub> Istaminergico	61	Moderata	Antagonismo	Sedazione, aumento peso

# Paliperidone palmitato (PLAI)

- Paliperidone LAI (PLAI) è stato approvato nel 2009 negli Stati Uniti e nel 2012 in Italia.
  - E' indicato per la terapia di mantenimento di pazienti affetti da schizofrenia stabilizzati con risperidone o paliperidone per via orale.
  - È formato da una sospensione acquosa di nanocristalli di estere palmitato di paliperidone.
  - Viene somministrato mensilmente, non richiede un supplemento orale, refrigerazione, un periodo di osservazione precauzionale dopo l'iniezione e il volume di iniezione è piccolo.
  - Il trattamento con PLAI prevede due somministrazioni iniziali nel muscolo deltoide di 150 mg e di 100 mg, distanziate di una settimana l'una dall'altra, necessarie per raggiungere rapidamente le concentrazioni terapeutiche. Successivamente si procede con dosi di mantenimento somministrate mensilmente.
  - In caso di passaggio dal trattamento con un diverso LAI viene suggerito di somministrare PLAI al posto dell'iniezione successiva e poi mensilmente, senza necessità delle due somministrazioni iniziali sopra descritte
  - Gli eventi avversi riportati nel corso degli studi clinici sono stati: acatisia, disturbi extrapiramidali, insonnia ed iperprolattinemia.
-

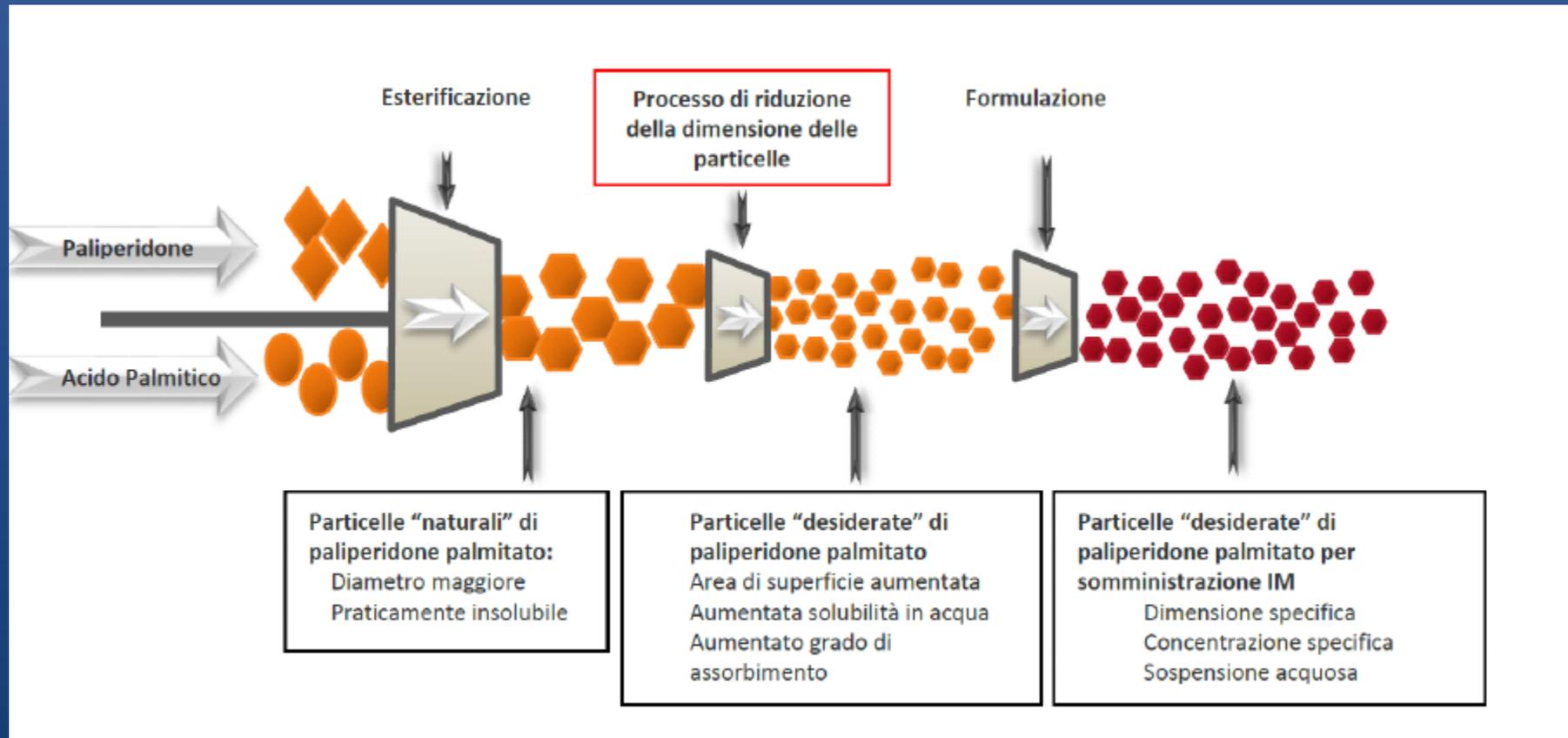
# Quale posto per paliperidone palmitato long-acting nel trattamento della schizofrenia?

- Pazienti relativamente giovani o con una storia relativamente breve di malattia;
- Unico LAI ad avere indicazione in acuto, non necessita di alcuna supplementazione orale (?);
- Ideale per pazienti con comorbidità con abuso di sostanze;
- Pazienti che hanno assunto o assumono politerapie (scarso impatto a livello epatico);
- Pazienti nei quali sono presenti rilevanti sintomi positivi e/o sintomi affettivi clinicamente rilevanti (possibile efficacia nel D. Schizoaffettivo);
- Pazienti stabilizzati con paliperidone possibile passaggio a Trevicta

# paliperidone palmitato in formulazione trimestrale

- Il paliperidone palmitato in formulazione trimestrale [PP3M]) è una sospensione acquosa iniettabile a rilascio prolungato, in siringhe pre-riempite, destinata alla somministrazione intramuscolare (deltoide o gluteo) e disponibile in dosaggi equivalenti a 175, 263, 350 e 525 mg di paliperidone.

- La formulazione di paliperidone palmitato in formulazione trimestrale è stata sviluppata sulla base della conoscenza acquisita durante lo sviluppo della formulazione mensile di paliperidone palmitato
- l'obiettivo di ottenere **una sospensione sterile e stabile che garantisca un profilo di rilascio di 3 mesi.**
- Utilizzando la **stessa tecnologia** adottata per paliperidone palmitato in formulazione mensile, è stata aumentata la dimensione delle particelle di paliperidone palmitato e la concentrazione della sospensione (parametri critici per determinare la durata del rilascio), così da ottenere una formulazione facilmente ri-sospensibile mediante agitazione e di volume contenuto. **Ogni dose del trimestrale contiene 3,5 volte la quantità di paliperidone palmitato contenuta nella corrispondente dose della formulazione mensile;** per minimizzare la forza d'iniezione di tale sospensione, la somministrazione avviene con aghi di sicurezza (22G) a parete sottile e calibro interno aumentato (stesso calibro esterno) rispetto a quelli utilizzati con la formulazione mensile.
- Grazie alla scarsa solubilità in acqua, paliperidone palmitato, dopo la somministrazione intramuscolare di paliperidone palmitato trimestrale, si dissolve lentamente nel fluido interstiziale e, a seguito del processo di idrolisi tramite esterasi, paliperidone viene rilasciato lentamente nella circolazione sistemica per un periodo prolungato di tempo. è stata sviluppata sulla base della conoscenza acquisita durante lo sviluppo della formulazione mensile di paliperidone palmitato



- “La disponibilità di farmaci che possono essere somministrati ogni 15 giorni, una volta al mese o addirittura una volta ogni tre mesi, permette di ottenere una migliore aderenza al trattamento farmacologico, evitando che i pazienti interrompano i farmaci proprio nei momenti in cui ne hanno più bisogno, ovvero quando sono meno in grado di autodeterminarsi” (A.Fagiolini)

- ❖ Il primo vantaggio di queste nuove terapie è la stabilità perché si riducono le oscillazioni dei sintomi e le eventuali ricadute
- ❖ Il secondo, non di poco conto, è la libertà, sia per il paziente sia per il caregiver. Il paziente è più libero dal ricordare di dover assumere la terapia 365 giorni all'anno contro le 4 volte di quella trimestrale. Il caregiver viene sollevato dalla responsabilità di dover continuamente controllare e verificare che il suo caro l'abbia assunta e questo consente tra i due un rapporto più sereno e rilassato.
- ❖ Il terzo vantaggio è la normalità: una terapia come questa permette di riportare il paziente ad una maggiore normalità anche dal punto di vista dello stigma. È molto meno stigmatizzato un paziente quando, in mezzo agli altri, non deve ricordarsi di prendere la pillola tutti i giorni o tre volte al giorno (G. Maina)

- GRAZIE