



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Πρωτόκολλο για μια μελέτη παρατήρησης για την Παλιπεριδόνη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια

Επιβλέπον καθηγητής: Χατζηγεωργίου
Γεώργιος

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια: Λαμπράκη Καλλιόπη

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2016

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το παρόν πρωτόκολλο αναφέρεται σε μια μελέτη παρατήρησης για την θεραπεία με Παλιπεριδόνη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Προβλεπόμενη ημερομηνία διεξαγωγής της μελέτης είναι 13 Ιουνίου, 2017 έως 31 Δεκεμβρίου, 2018. Στόχος της μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της παλιπεριδόνης σε ενέσιμη μορφή, παλμιτική παλιπεριδόνη (PP), σε άτομα με οξεία σχιζοφρένεια. Η μελέτη θα είναι μελέτη παρατήρησης, φάσης IV, πολυκεντρική, μιας ομάδας, με γνωστό φάρμακο (open-label), προοπτική, μη συγκριτική. Οι ασθενείς που θα επιλεγθούν για τη μελέτη είναι άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18-65 ετών. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition). Η μελέτη θα αποτελείται από μια περίοδο διαλογής 7 ημερών ακολουθούμενη από μια περίοδο ανοικτής θεραπείας 13 εβδομάδων, και μια επίσκεψη για την ολοκλήρωση της μελέτης κατά την ημέρα 92. Η δόση των δύο αρχικών ενέσεων είναι 150 mg την πρώτη ημέρα (ημέρα 1) και 100 mg την 8η ημέρα. Η μηνιαία δόση συντήρησης είναι 75, 100, ή 150 mg eq κατά τις ημέρες 36 και 64. Το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος υπολογίζεται στους 185 ασθενείς. Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας θα είναι η αλλαγή στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας PANSS από την έναρξη έως τη λήξη της περιόδου ανοικτής θεραπείας (εβδομάδα 13). Οι δευτερεύουσες μεταβλητές αποτελεσματικότητας θα περιλαμβάνουν τις αλλαγές του ποσοστού ανταπόκρισης από την έναρξη έως το καταληκτικό σημείο (endpoint) στις κλίμακες: PANSS (ποσοστό ασθενών με μείωση

≥40% στη συνολική βαθμολογία PANSS), PANSS Marder παράγοντες (αρνητικό σύμπτωμα, θετικό σύμπτωμα, αποδιοργανωμένη σκέψη, ανεξέλεγκτης εχθρότητας / ενθουσιασμό, και το άγχος / κατάθλιψη), PANSS υποκλίμακες (θετική, αρνητική, ή γενικά ψυχοπαθολογίας) και κλίμακα Προσωπικών και Κοινωνικών Επιδόσεων (Personal and Social Performance, PSP). Επίσης, θα αξιολογούνται ο χρόνος που ο ασθενής θα μπορεί να απαλλαχθεί από τη νοσηλεία χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο 'έτοιμος για απαλλαγή' (ready-to-discharge questionnaire, RDQ) και το ποσοστό διακοπής της θεραπείας. Οι αξιολογήσεις CGI-S και RDQ θα πραγματοποιηθούν κατά τη διαλογή και τις ημέρες 1, 8, 36, 64, και 92, και οι PSP αξιολογήσεις κατά τις ημέρες 1 και 92. Η PANSS συνολική βαθμολογία, η βαθμολογία για τον παράγοντα Marder, το σκορ στις υποκλίμακες και το ποσοστό ανταπόκρισης θα ληφθούν κατά τη διαλογή, τις ημέρες 1, 4, 8, 36, και 92. Όλες οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας θα αναλυθούν στην πρόθεση για θεραπεία (ITT), η οποία θα περιλαμβάνει ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου της μελέτης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Μεταβλητές αποτελεσματικότητας, δηλαδή οι βαθμολογίες των κλιμάκων, επίσης θα αναλυθούν περιγραφικά και θα εξεταστούν με paired t-test ή Wilcoxon signed-rank test ανάλογα με την περίπτωση. Ο χρόνος για την απαλλαγή από τη νοσηλεία θα αναλυθούν χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία Kaplan-Meier. Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας θα συνοψιστεί από τον αριθμό και το ποσοστό των ασθενών που πήραν εξιτήριο από το νοσοκομείο. Ο αριθμός των ασθενών με τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη ενέργεια θα συνοψιστεί ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα και τη σχέση με την φαρμακευτική αγωγή της μελέτης. Τα

αποτελέσματα των κλινικών εργαστηριακών παραμέτρων και των ζωτικών σημείων θα αναλυθούν με περιγραφική στατιστική.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σχιζοφρένεια:

Η σχιζοφρένεια είναι μια διαταραχή που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της προχωρημένης εφηβείας ή με άλλα λόγια την πρώιμη ενήλικη ζωή (Grace, 2010). Η σχιζοφρένεια είναι μια σοβαρή μορφή ψυχωτικής διαταραχής που επηρεάζει περίπου 1% του πληθυσμού παγκοσμίως. Χαρακτηρίζεται από έντονες διαταραχές σε νοητικές λειτουργίες, στα συναισθήματα και στη συμπεριφορά, και διαταράσσει πολλές από τις πιο βασικές ανθρώπινες διαδικασίες της αντίληψης και της κρίσης. Συνήθως, τα ψυχωτικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας χωρίζονται σε τρεις βασικές κατηγορίες, δηλαδή σε θετικά, αρνητικά και νοητικά συμπτώματα. Τα θετικά συμπτώματα αναφέρονται σε χαρακτηριστικά που συνήθως εμφανίζονται ως αποτέλεσμα της νόσου. Αυτά περιλαμβάνουν οπτικές και ακουστικές ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις, παράνοια και διαταραχές της σκέψης. Τα αρνητικά συμπτώματα αναφέρονται σε χαρακτηριστικά που συνήθως υπάρχουν αλλά παρουσιάζουν ελλείψεις ή απουσιάζουν εξαιτίας της νόσου. Αυτή η κατηγορία συμπτωμάτων περιλαμβάνει κοινωνική απόσυρση, απάθεια, ανηδονία, αλογία, και συμπεριφορική εμμονή. Τέλος, τα γνωστικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας περιλαμβάνουν τις διαταραχές εκτελεστικών λειτουργιών, εξασθένηση μνήμης εργασίας και ανικανότητα διατήρησης της προσοχής (Meyer & Feldon, 2010). Η διάγνωση της σχιζοφρένειας έχει στηριχτεί πρωτίστως στα θετικά συμπτώματα της διαταραχής και λιγότερο συχνά στα αρνητικά συμπτώματα. Έτσι, πρόσφατη έρευνα

στη σχιζοφρένεια στηρίχθηκε σε διαγνωστικά συστήματα που απαιτούν την παρουσία τουλάχιστον ενός θετικού συμπτώματος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (Rosen et al., 1984).

Παράγοντες κινδύνου:

Η επικρατούσα υπόθεση για την αιτιολογία της σχιζοφρένειας είναι οι διακυμάνσεις σε πολλαπλά γονίδια κινδύνου, συνεισφέροντας το καθένα μια λεπτή επίδραση, τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με περιβαλλοντικά ερεθίσματα και έτσι επηρεάζουν τόσο την πρώιμη όσο και τη μετέπειτα ανάπτυξη του εγκεφάλου (Bitanirwe & Woo, 2011). Η σχιζοφρένεια έχει αποδειχθεί ότι είναι γενετικά συνδεδεμένη, λόγο του ότι η τάση για ένα άτομο να αναπτύξει σχιζοφρένεια σχετίζεται με την αναλογία από κοινού γενετικού υλικού. Παρ' όλα αυτά, είναι σαφές ότι αυτή η διαταραχή δεν είναι εντελώς γενετικά καθορισμένη (Grace, 2010). Ένας αριθμός τόπων φαίνεται να σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια, συμπεριλαμβανομένων των 22q11-13, 6p, 13q, και 1q21-22. Αρκετοί από αυτούς τους τόπους περιέχουν γονίδια που έχουν καλά προσδιορισμένες νευροβιολογικές λειτουργίες. Ωστόσο, αυτές παρατηρήσεις δεν είναι ακόμα αξιόπιστα πορίσματα. Ο τρόπος κληρονομίσης της ασθένειας είναι μη-Μενδελικός. Η κληρονομικότητα της διαταραχής εκτιμάται στο 70 -85%. Συνεπώς, η γενετική ευθύνη από μόνη της δεν είναι αρκετή για την κλινική εκδήλωση της ασθένειας (As & Of, 2002).

Υπάρχει ένας αριθμός από περιβαλλοντικούς παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα ένα συγκεκριμένο άτομο να μετατραπεί σε ψυχωτικό. Μελέτες έχουν δείξει ότι η κατάχρηση ουσιών μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό

ρόλο στην ευαισθησία στη σχιζοφρένεια. Χρησιμοποιώντας μελέτες σε ένα μοντέλο σχιζοφρένεια σε αρουραίους βρέθηκε ότι οι παράγοντες κινδύνου, όπως το άγχος και η κατάχρηση ψυχοδιεγερτικών ουσιών επηρεάζουν το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινικό σύστημα (DA) με έναν παρόμοιο τρόπο. Έτσι, φάρμακα που αυξάνουν την απελευθέρωση DA επιδεινώνουν την ψύχωση και μπορούν να προκαλέσουν σχιζοφρένεια ή ψύχωση σε φυσιολογικά άτομα (Grace, 2010). Φάρμακα που προκαλούν απελευθέρωση ντοπαμίνης είναι η κάνναβη, οι αμφεταμίνες και η κοκαΐνη και μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εκδήλωσης μιας ψύχωσης και να επιδεινώσουν την ψύχωση σε αυτούς που είναι ήδη ασθενείς. Έχει βρεθεί ότι η χρήση ναρκωτικών και οι κοινωνικές αντιξοότητες, στην εφηβεία ή την πρώιμη ενήλικη ζωή μπορούν να ωθήσουν μια νευροαναπτυξιακή βλάβη που οδηγεί σε ψύχωση (Howes et al., 2004).

Η συμμετοχή του στρες στην ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών, όπως η κατάθλιψη, το μετατραυματικό στρες, η διαταραχή μετατραυματικού άγχους και η σχιζοφρένεια, είναι γενικά αποδεκτό. Το άγχος και η ανάπτυξη μιας σχιζοφρενικής ψύχωσης είναι άρρηκτα συνδεδεμένα. Η διαδικασία με την οποία το στρες επηρεάζει στην πραγματικότητα την ψύχωση δεν είναι σαφής. Το σύστημα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και ειδικότερα η απελευθέρωση των κορτικοστεροειδών, διαδραματίζουν ένα ουσιαστικό ρόλο (Gispen-De Wied, 2000). Στην περίπτωση της σχιζοφρένειας, η λεπτή ρύθμιση των συνδέσεων του εγκεφάλου υπό την επήρεια του άγχους και των ορμονών μπορεί τελικά να οδηγήσει σε νευροεκφυλισμό, απώλεια μάζας του εγκεφάλου, και έκδηλη ψύχωση (Tsuang, 2000).

Στρεσογόνοι παράγοντες ψυχοκοινωνικής φύσης φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά την πορεία της σχιζοφρένειας. Η έκθεση σε δυσμενή γεγονότα της ζωής ή περιβάλλον που χαρακτηρίζεται από υψηλή συναισθηματική φόρτιση συνδέονται με την επιδείνωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η έκθεση σε στρεσογόνους παράγοντες μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση των συμπτωμάτων είναι άγνωστες. Επίσης, είναι σαφές ότι υπάρχει μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων με σχιζοφρένεια από την άποψη της ευαισθησίας στο στρες που προκαλείται από υποτροπή (Horan & Blanchard, 2003). Το στρες μπορεί επίσης να προκαλέσει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στα ζώα και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι κοινωνικές πιέσεις μπορούν να επισπεύσουν την εκδήλωση σχιζοφρένειας (Howes et al., 2004).

Αιτιολογία της σχιζοφρένειας :

Κάποιες από τις υποθέσεις για την αιτιολογία της σχιζοφρένειας είναι η ντοπαμινεργική και η 5HT υπόθεση.

Ντοπαμινεργική υπόθεση: Η πρόταση ότι η ντοπαμίνη εμπλέκεται στη σχιζοφρένεια χρονολογείται πάνω από 30 χρόνια. Η υπόθεση αυτή στην αρχική της μορφή υποστήριζε ότι η υπερδραστηριότητα του εγκεφάλου στο ντοπαμινεργικό σύστημα είναι η αιτία της σχιζοφρένειας. Η άποψη αυτή έχει αναδομηθεί με διάφορους τρόπους και η πιο πρόσφατη και επικρατούσα άποψη υποδηλώνει ότι δεν θα μπορούσε να υπάρχει μια γενική υπερδραστηριότητα ντοπαμινεργικών μονοπατιών, αλλά μάλλον μια αυξημένη δραστηριότητα των υποφλοιωδών (μεταιχμιακό) ντοπαμινεργικών συστημάτων αντιπροσωπεύοντας κυρίως θετικά

συμπτώματα και μια σχετική μείωση της δραστηριότητας στη μεσοφλοιική δραστηριότητα της ντοπαμίνης αντιπροσωπεύοντας κυρίως τα αρνητικά συμπτώματα. Έτσι, αυτή η υπόθεση θα μπορούσε να εξηγήσει την ταυτόχρονη ύπαρξη των θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων (Heritch & Davis, 1992).

Η ντοπαμίνη ρυθμίζει την κίνηση, το κίνητρο, την ανταμοιβή και τη μάθηση και έχει εμπλακεί σε πολλές νευροψυχιατρικές και νευρολογικές διαταραχές. Η δράση της ντοπαμίνης διαμεσολαβείται από μια οικογένεια επτά διαμεμβρανικών υποδοχέων συζευγμένων με G πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τουλάχιστον πέντε γονίδια υποδοχέων ντοπαμίνης (D1, D2, D3, D4, και D5), κάποια από τα οποία είναι μοριακοί στόχοι για διάφορα νευροψυχιατρικά φάρμακα. Οι υποδοχείς της ντοπαμίνης είναι παρόντες στο σώμα και τους δενδρίτες των νευρώνων, αλλά συσσώρευση βιοχημικών στοιχείων δείχνουν ότι συγκεντρώνονται στις δενδριτικές άκανθες, όπου είναι εγκατεστημένες οι περισσότερες από τις γλουταματεργικές συνάψεις. (Yao, Spealman, & Zhang, 2008).

Ντοπαμινεργική δυσλειτουργία είναι σχετιζόμενη με μείζονες νευρολογικές και νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως η νόσος του Πάρκινσον, η νόσος του Huntington, σχιζοφρένεια, ADHD, και τον εθισμό. Παρά τα ξεχωριστά πρωτογενή παθολογικά χαρακτηριστικά για κάθε ασθένεια, ένα κοινό χαρακτηριστικό είναι ότι όλες επηρεάζουν ορισμένες πτυχές των γνωστικών λειτουργιών. Φάρμακα με μηχανισμούς στόχευσης τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς χρησιμοποιούνται ευρέως για τη διαχείριση των εν λόγω ασθενειών και άλλες συνθήκες (Yao et al., 2008).

Η 5HT υπόθεση της Σχιζοφρένειας : Σεροτονινεργικές θεωρίες της σχιζοφρένειας προήλθαν πριν από αρκετές δεκαετίες με την παρατήρηση ότι το παραισθησιογόνο LSD φάρμακο ήταν περιφερειακός ανταγωνιστής του υποδοχέα 5HT. Αυτό οδήγησε στο ότι η σχιζοφρένεια μπορεί να σχετίζεται με μια ανεπάρκεια του 5HT. Η "Διαμεθυλίωσης" θεωρία της σχιζοφρένειας εικάζει ότι δημιουργούνται βιογενείς αμίνες, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων ινδολαμινών, οι οποίες θα μπορούσαν να μετατρέπονται σε μετουσιωμένες αμίνες με παραισθησιογόνες ιδιότητες και αυτό μπορεί να εξηγεί ορισμένες μορφές σχιζοφρένειας. Η θεωρία αυτή, ωστόσο, έχει εγκαταλειφθεί με την πάροδο του χρόνου, καθώς δεν έχουν βρεθεί διαφορές στη συγκέντρωση των μεθυλιωμένων ινδολαμινών στα ούρα, στο αίμα, στο πλάσμα, και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σχιζοφρενών ασθενών σε σύγκριση με φυσιολογικές ομάδες ελέγχου. Επιπλέον, ο τύπος της ψύχωσης που προκαλείται από μεθυλιωμένες ινδολαμίνες και άλλα παραισθησιογόνα, όπως το LSD, περιλαμβάνει κυρίως διαταραχές της αντίληψης και εκφράζει μόνο μία στενή διάσταση της σχιζοφρενικής ψυχοπαθολογίας, θέτοντας έτσι τα ίδια τα θεμέλια της θεωρίας διαμεθυλίωσης υπό αμφισβήτηση. Παρ' όλα αυτά, τα νέα στοιχεία που έχουν προκύψει σχετικά με την πιθανή συμμετοχή της 5HT στη σχιζοφρένεια, δικαιολογούν την επανεξέταση του ρόλου του 5HT υποδοχέα στην παρούσα ψυχιατρική διαταραχή (Iqbal, Asnis, Wetzler, Kay, & van Praag, 1991).

Παλιπεριδόνη :

Η παλιπεριδόνη είναι ένα νέο αντιψυχωσικό φάρμακο δεύτερης γενιάς. Από την άποψη της

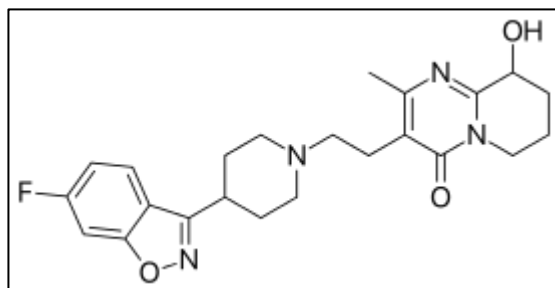


Figure 1. σκελετικός τύπος της παλιπεριδόνης

φαρμακολογίας, είναι ένας ενεργός μεταβολίτης της ρισπεριδόνη. Η παλιπεριδόνη (9-υδροξυριςπεριδόνη) είναι ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα D2 της ντοπαμίνης και του υποδοχέα 5-HT_{2A} της σεροτονίνης και έτσι κατατάσσεται στην ομάδα των άτυπων αντιψυχωτικών SDA (Serotonin and Dopamine Antagonist). Επίσης, μπλοκάρει τους α₁ και α₂ αδρενεργικούς υποδοχείς και τους υποδοχείς H₁ της ισταμίνης σε μικρότερο βαθμό. Από την άλλη πλευρά, η παλιπεριδόνη δεν εμφανίζει καμία συγγένεια προς μουσκαρινικούς χολινεργικούς ή β-αδρενεργικούς υποδοχείς (Prikryl, 2011).

Παλιπεριδόνη και σχιζοφρένεια:

Η παλιπεριδόνη έχει εγκριθεί ως βραδείας αποδέσμευσης (ER) φαρμακοτεχνική μορφή δισκίου που χρησιμοποιεί την OROS τεχνολογία απελευθέρωσης για την θεραπεία της σχιζοφρένειας στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρωπαϊκή Ένωση. Αυτό το σκεύασμα επιτυγχάνει σταθερή και παρατεταμένη απελευθέρωση φαρμάκου σε μία περίοδο 24 ωρών, με τη χρήση οσμωτικής πίεσης. Η παλιπεριδόνη ER έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζει μια αργά αύξουσα κατανομή συγκέντρωσης-χρόνου μετά την έναρξη της θεραπείας με μία σταθερή δόση (Berwaerts et al., 2010).

Ανταγωνιστές του D₂-υποδοχέα της ντοπαμίνης, όπως οι συμβατικοί αντιψυχωτικοί παράγοντες, έχουν συσχετιστεί με αύξηση στις συγκεντρώσεις προλακτίνης στον ορό. Ωστόσο, η συχνότητα και ο βαθμός της αύξησης της προλακτίνης έχει βρεθεί ότι μειώνεται με μερικά από τα πιο προσφάτως εισαχθείσα άτυπα αντιψυχωτικά,

όπως η αριπιπραζόλη, κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη και ζιπρασιδόνη, αλλά όχι με αμισουλπρίδη ή ρισπεριδόνη (Berwaerts et al., 2010).

Η παλιπεριδόνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μανίας σε χαμηλές δόσεις όπως σε περιπτώσεις διπολικής διαταραχής. Χρησιμοποιείται επίσης για τη σχιζοφρένεια και τη σχιζοσυναισθηματική διαταραχή. Σε αντίθεση με ρισπεριδόνη, η παλιπεριδόνη δείχνει πιο σταθερή κατάληψη των υποδοχέων της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο, η οποία από τη μία πλευρά μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αντιψυχωτική αποτελεσματικότητα, και από την άλλη πλευρά να μειώνεται η επίπτωση των ανεπιθύμητων επιδράσεων, όπως ιδίως υπερπρολακτιναιμία ή εξωπυραμδικά συμπτώματα (Prikryl, 2011). Προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματική έκβαση της παλιπεριδόνης όσον αφορά την βελτίωση προσωπικής και κοινωνικής λειτουργίας (Nakagawa et al., 2015).

Μακράς δράσης ενέσιμα (Long acting injectable, LAI) σκευάσματα των αντιψυχωσικών έχουν πλεονεκτήματα σε σχέση με θεραπείες με αντιψυχωσικά από το στόμα για τη μείωση των συμπτωμάτων, τον κίνδυνο της υποτροπής, και την επανανοσηλεία. Μεταξύ των διαφόρων διαθέσιμων αντιψυχωσικών LAI, είναι και το παλμιτικό παλιπεριδόνης (paliperidone palmitate, PP) (Invega® Sustenna®), που χορηγείται μια φορά το μήνα με ενδομυϊκή ένεση, έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ, καθώς και στις περισσότερες από τις χώρες της Ασίας και του Ειρηνικού για την οξεία μορφή της ασθένειας και τη συντήρηση θεραπείας των ενηλίκων με σχιζοφρένεια (Li, Turkoz, & Zhang, 2015).

Η παλιπεριδόνη (όπως Invega) εγκρίθηκε από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας το 2006. Η μακράς δράσης ενέσιμη μορφή της παλιπεριδόνης, διατίθενται στην αγορά ως Invega Sustenna στις ΗΠΑ και Xerplion στην Ευρώπη, εγκρίθηκε από το FDA στις 31 Ιουλίου, 2009. Στις 4

Μαρτίου 2011, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή χορήγησε άδεια κυκλοφορίας, η οποία ισχύει σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση, για το Xerplion. Το Xerplion είναι φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία παλιπεριδόνη. Στο Xerplion, η παλιπεριδόνη προσκολλάται σε ένα λιπαρό οξύ που επιτρέπει την αργή αποδέσμευση της ουσίας μετά από τη χορήγηση της ένεσης, γεγονός που επιτρέπει τη μεγάλη διάρκεια δράσης της ένεσης. Διατίθεται υπό μορφή ενέσιμου ελαιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα (25, 50, 75, 100 και 150 mg). Με τον όρο «παρατεταμένη αποδέσμευση» νοείται η διαδικασία σταδιακής απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας σε διάστημα μερικών εβδομάδων μετά από την ένεση. Μια δόση των 75 mg για ένα μήνα σε ένεση είναι ισοδύναμο με 6 mg ανά ημέρα από του στόματος παλιπεριδόνη (Wharf & Kingdom, 2013).

Σκοπός:

Σκοπός της μελέτης είναι η παρατήρηση της θεραπείας με Παλιπεριδόνη ασθενών με σχιζοφρένεια. Στόχος της μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της παλμιτικής παλιπεριδόνης σε άτομα με οξεία σχιζοφρένεια. Η διεξαγωγή της μελέτης θα γίνει στην Ευρώπη και αποσκοπεί στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της PP για τη θεραπεία των ασθενών που νοσηλεύονται με σχιζοφρένεια και έχουν βιώσει μια οξεία επιδείνωση κατά τις τελευταίες 4 εβδομάδες νοσηλείας. Επίσης θα διερευνηθεί η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των αντιψυχωτικών, στη θεραπεία ασθενών με οξεία σχιζοφρένεια.

2. ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ

Ασθενείς :

Οι ασθενείς που θα επιλεγθούν για τη μελέτη είναι άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18-65 ετών. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition) (Kane et al., 2007).

Κριτήρια ένταξης: Θα συμπεριληφθούν στη μελέτη οι ασθενείς που θα έχουν συνολική βαθμολογία ≥ 60 στην κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), ή σκορ ≥ 4 (μέτρια άρρωστος) στην κλίμακα Κλινικής Γενικής Εντύπωσης-Σοβαρότητας (Clinical Global Impression-Severity, CGI-S) και θα νοσηλεύονται με οξεία επιδείνωση της σχιζοφρένειας εντός των προηγούμενων 4 εβδομάδων διαλογής.

Κύρια κριτήρια αποκλεισμού: : οι ασθενείς που κατατάσσονται στη διάγνωση του DSM-IV Άξονα Ι (διαγνώσεις του Άξονα Ι αντιπροσωπεύουν οξεία συμπτώματα που χρειάζονται θεραπεία) αλλά όχι λόγο σχιζοφρένειας, ασθενείς με DSM-IV διάγνωση εξάρτησης από ουσίες (εκτός από τη νικοτίνη και καφεΐνη) εντός 6 μηνών από τη διαλογή, οι ασθενείς που έλαβαν κλοζαπίνη ή αντιψυχωσικά LAI

συμπεριλαμβανομένων PP εντός 1 μηνός από τη διαλογή, καθώς και εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό κίνδυνο αυτοκτονίας (Li et al., 2015).

Η ανεξάρτητη επιτροπή δεοντολογίας ή η θεσμική επανεξέταση διοικητικού συμβουλίου σε κάθε περιοχή μελέτης θα πρέπει να εγκρίνει το πρωτόκολλο. Η μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με τις ηθικές αρχές που προβλέπει η Διακήρυξη του Ελσίνκι, σύμφωνα με τις Βασικές Αρχές Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practices, GCP) και τις εφαρμοστέες κανονιστικές απαιτήσεις. Όλοι οι συμμετέχοντες θα πρέπει να καταθέσουν γραπτή συγκατάθεση.

Φάρμακο μελέτης:

Οι δόσεις εκφράζονται ως 75, 100, και 150 mg eq παλιπεριδόνης που ισοδυναμούν με 117, 156, και 234 mg παλμιτικού παλιπεριδόνης, αντίστοιχα ("31329 @ www.medicines.org.uk," n.d.). Η LAI PP (Xerplion) παρέχονται σε προγεμισμένες σύριγγες χωρίς ψύξη, για ενδομυϊκή ένεση σε δόσεις των 75, 100, ή 150 mg eq. Οι ενέσεις θα χορηγηθούν χρησιμοποιώντας μια 1.5-ιντσών βελόνα για ασθενείς βάρους ≥ 90 kg, και 1 ίντσας βελόνα για ασθενείς βάρους < 90 kg, ενώ οι ενέσεις γλουτών θα χορηγηθούν χρησιμοποιώντας μια 1.5-ιντσών βελόνα ("d1d5a1f15cc46d7f48052747e2723567f3b48cc0 @ rxed.eu," n.d.).

Σχεδιασμός μελέτης :

Η μελέτη θα είναι μελέτη παρατήρησης, φάσης IV, πολυκεντρική, μιας ομάδας, με γνωστό φάρμακο (open-label), προοπτική, μη συγκριτική. Θα διεξαχθεί από τις 13

Ιουνίου, 2017 έως 31 Δεκεμβρίου, 2018. Η μελέτη θα αποτελείται από μια περίοδο διαλογής 7 ημερών ακολουθούμενη από μια περίοδο ανοικτής θεραπείας 13 εβδομάδων, και μια επίσκεψη για την ολοκλήρωση της μελέτης κατά την ημέρα 92. Όλοι οι ασθενείς θα αλλάξουν τη θεραπεία από του στόματος αντιψυχωσικών φαρμάκων σε PP κατά την 1η ημέρα. Κατά την περίοδο ανοικτής θεραπείας, οι ασθενείς θα λάβουν PP με δύο ενέσεις, μεταξύ των οποίων μεσολαβεί μία εβδομάδα, για την αύξηση των επιπέδων παλιπεριδόνης στο αίμα ενώ, στη συνέχεια, χορηγείται μία ένεση συντήρησης κάθε μήνα. Η δόση των δύο αρχικών ενέσεων είναι 150 mg την πρώτη ημέρα (ημέρα 1) και 100 mg την 8η ημέρα. Η μηνιαία δόση συντήρησης είναι 75, 100, ή 150 mg eq κατά τις ημέρες 36 και 64. Η δόση μπορεί να προσαρμόζεται ανάλογα με το όφελος του φαρμάκου για τον ασθενή και την ανεκτικότητα του ασθενή στη θεραπεία. Οι ενέσεις την 1η και την 8η ημέρα χορηγούνται στο άνω τμήμα του ώμου (δελτοειδής μυς), ενώ οι δόσεις συντήρησης χορηγούνται στους γλουτούς ή στον δελτοειδή μυ (Wharf & Kingdom, 2013).

Χορήγηση άλλων φαρμάκων: Φάρμακα για γενικές ιατρικές καταστάσεις θα επιτρέπονται. Επιπλέον θα επιτρέπονται σταθεροποιητές διάθεσης και αντικαταθλιπτικά φάρμακα, καταπραϋντικά-υπνωτικά, αντιπαρκινσονικά φάρμακα με αντιχολινεργικές ιδιότητες (σε περίπτωση εμφάνισης ή επιδείνωσης των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων) βενζοδιαζεπίνες και από του στόματος λοραζεπάμη (έως 6 mg / ημέρα) ή ισοδύναμα βενζοδιαζεπίνης, για τον έλεγχο της διέγερσης, της ευερεθιστότητας, της ανησυχίας και της εχθρότητας (Li et al., 2015).

Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας :

Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας θα είναι η αλλαγή στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας PANSS από την έναρξη έως τη λήξη της περιόδου ανοιχτής θεραπείας (εβδομάδα 13). Οι δευτερεύουσες μεταβλητές αποτελεσματικότητας θα περιλαμβάνουν τις αλλαγές του ποσοστού ανταπόκρισης από την έναρξη έως το κάθε χρονικό σημείο (timepoint) και την εβδομάδα 13 στις κλίμακες: PANSS (ποσοστό ασθενών με μείωση $\geq 40\%$ στη συνολική βαθμολογία PANSS), PANSS Marder παράγοντες (αρνητικό σύμπτωμα, θετικό σύμπτωμα, αποδιοργανωμένη σκέψη, ανεξέλεγκτης εχθρότητας / ενθουσιασμό, και το άγχος / κατάθλιψη), PANSS υποκλίμακες (θετική, αρνητική, ή γενικά ψυχοπαθολογίας) και κλίμακα Προσωπικών και Κοινωνικών Επιδόσεων (Personal and Social Performance, PSP). Επίσης, θα αξιολογούνται ο χρόνος που ο ασθενής θα μπορεί να απαλλαχθεί από τη νοσηλεία χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο 'έτοιμος για απαλλαγή' (ready-to-discharge questionnaire, RDQ) και το ποσοστό διακοπής της θεραπείας (Li et al., 2015).

Η σοβαρότητα της νόσου θα αξιολογηθεί με την κλίμακα Κλινικής Γενικής Εντύπωσης-Σοβαρότητας (Clinical Global Impression-Severity, CGI-S). Η βαθμολογία στην κλίμακα αυτή προκύπτει από 7 σημεία κατά την οποία 1 = φυσιολογικό, καθόλου άρρωστος, 2 = οριακά ψυχικά ασθενείς, 3 = ήπια άρρωστος, 4 = μέτρια άρρωστος, 5 = εμφανώς άρρωστος, 6 = σοβαρά άρρωστος, και 7 = εξαιρετικά σοβαρά άρρωστος για κάθε τομέα συμπτωμάτων (συνολικά, θετικών, αρνητικών, καταθλιπτικών, γνωστικών).

Οι αξιολογήσεις CGI-S και RDQ θα πραγματοποιηθούν κατά τη διαλογή και τις ημέρες 1, 8, 36, 64, και 92, και οι PSP αξιολογήσεις κατά τις ημέρες 1 και 92. Η

PANSS συνολική βαθμολογία, η βαθμολογία για τον παράγοντα Marder, το σκορ στις υποκλίμακες και το ποσοστό διακοπής της θεραπείας θα ληφθούν κατά τη διαλογή, τις ημέρες 1, 4, 8, 36, και 92 (Πίνακας 1). Όλες οι εκτιμήσεις αποτελεσματικότητας θα αξιολογηθούν από ανεξάρτητους, εκπαιδευμένους βαθμολογητές, σε κάθε χώρο, για τη μείωση των αντιφάσεων στη συλλογή δεδομένων και την αξιολόγηση των κλινικών παραμέτρων. Χαμηλότερες βαθμολογίες στη συνολική PANSS, στις υποκλίμακες PANSS, στον παράγοντα Marder και στην βαθμολογία CGI-S θα αντιπροσωπεύει βελτίωση, ενώ στην κλίμακα PSP οι υψηλότερες βαθμολογίες θα αντιπροσωπεύουν βελτίωση (Li et al., 2015).

Αξιολόγηση ασφαλείας :

Αξιολογήσεις ασφάλειας θα διεξάγονται τουλάχιστον σε κάθε προγραμματισμένη επίσκεψη και θα περιλαμβάνουν τη συχνότητα εμφάνισης και το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας (treatment-emergent adverse events, TEAEs), (π.χ. δυσκοιλιότητα, ρινοφαρυγγίτιδα, αυπνία, αύξηση του βάρους, τρόμος, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πόνος στο σημείο της ένεσης, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, ανησυχία, εξωπυραμιδική διαταραχή, διάρροια, υποκαλιαιμία, Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, δυστονία) τον έλεγχο της ταυτόχρονης χρήσης ψυχοτρόπων φαρμάκων, κλινικές εργαστηριακές εξετάσεις, φυσική εξέταση (συμπεριλαμβανομένου σωματικού βάρους, ύψους και δείκτη μάζας σώματος [BMI]), μετρήσεις ζωτικών σημείων και τέλος θα πραγματοποιείται ηλεκτροκαρδιογράφημα (Li et al., 2015).

Επισκέψεις	Έναρξη (baseline)	Ημέρα 4	Ημέρα 8	Ημέρα 36	Ημέρα 64	Ημέρα 92
Δόσεις φαρμάκου μελέτης (PP)	150mg		100mg	75, 100 ή 150mg	75, 100 ή 150mg	
Δημογραφικά στοιχεία	X					
κλίμακα Κλινικής Γενικής Εντύπωσης-Σοβαρότητας (Clinical Global Impression-Severity, CGI-S)	X		X	X	X	X
ερωτηματολόγιο 'έτοιμος για απαλλαγή' (ready-to-discharge questionnaire, RDQ)	X	X	X	X	X	X
κλίμακα Προσωπικών και Κοινωνικών Επιδόσεων (Personal and Social Performance, PSP)	X					X
κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)	X	X	X	X		X
PANSS Marder παράγοντες	X	X	X	X		X
PANSS υποκλίμακες	X	X	X	X		X
Ποσοστό διακοπής θεραπείας	X	X	X	X		X
Ανεπιθύμητες ενέργειες	X	X	X	X	X	X
Φυσική εξέταση, μετρήσεις ζωτικών σημείων και ηλεκτροκαρδιογράφημα	X	X	X	X	X	X
ITT και LOCF αναλύσεις						X

Πίνακας 1. Χρονοδιάγραμμα μελέτης

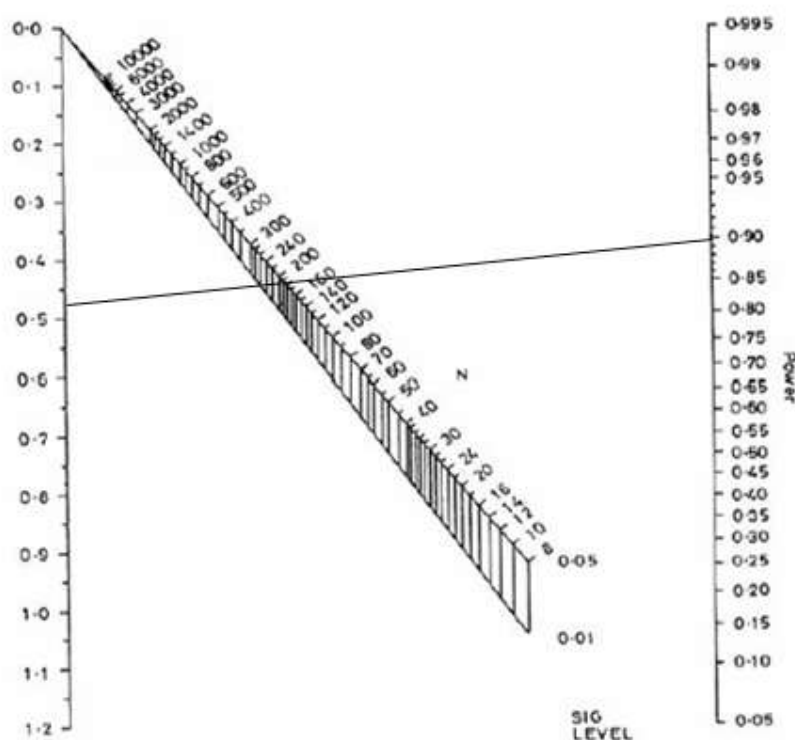
Μέγεθος δείγματος:

Το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος υπολογίζεται στους 185 ασθενείς για την ανίχνευση κλινικά σημαντικής διαφοράς στη μεταβολή μέσης τιμής τουλάχιστον 6 μονάδες της συνολικής βαθμολογίας PANSS από την έναρξη μέχρι το καταληκτικό σημείο και ένα επίπεδο σημαντικότητας 0.05, με ισχύ 90% και με εκτιμώμενη τυπική απόκλιση (SD) 25 μονάδες (Li et al., 2015).

Χρησιμοποιώντας των τύπο για paired-samples βρίσκουμε την τυποποιημένη

διαφορά: $\text{Standardized difference} = \frac{2x\delta}{SD} = \frac{2x6}{25} = 0,48$ και με τη χρήση του παρακάτω

νομογράμματος βρίσκουμε το μέγεθος του δείγματος τραβώντας μια γραμμή:



Για Power=90% και για επίπεδο σημαντικότητας 0,05, το N=185.

Στατιστική ανάλυση :

Μία από τις πιο αποδεκτές μεθόδους που χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές για την αντιμετώπιση του προβλήματος της μη συμμόρφωσης με το πρωτόκολλο είναι η ανάλυση «πρόθεσης για θεραπεία» (intention to treat analysis, ITT). Όλες οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας θα αναλυθούν στην πρόθεση για θεραπεία (ITT), η οποία θα περιλαμβάνει ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου της μελέτης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Σημαντικές αποκλίσεις από το πρωτόκολλο ορίζονται οι ασθενείς που έλαβαν λάθος θεραπεία ή λανθασμένη δόση και οι ασθενείς που έλαβαν μη εγκεκριμένη ταυτόχρονη θεραπεία.

Δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά θα συνοψιστούν περιγραφικά. Μεταβλητές αποτελεσματικότητας, δηλαδή οι βαθμολογίες των κλιμάκων, επίσης θα αναλυθούν περιγραφικά και θα εξεταστούν με paired t-test ή Wilcoxon signed-rank test ανάλογα με την περίπτωση. Ο χρόνος για την απαλλαγή από τη νοσηλεία θα αναλυθούν χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία Kaplan-Meier. Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας θα συνοψιστεί από τον αριθμό και το ποσοστό των ασθενών που πήραν εξιτήριο από το νοσοκομείο (Li et al., 2015).

Η αντιμετώπιση των ελλειπόντων δεδομένων (missing data) θα γίνει με τη χρήση της τελευταίας τιμής που λαμβάνεται από ένα υποκείμενο για την ανάλυση και ονομάζεται «προώθησης της τελευταίας παρατήρησης» (LOCF), η οποία περιλαμβάνει στοιχεία για την τελευταία γνωστή κατάσταση του υποκειμένου στην ανάλυση, υποθέτοντας ότι αυτά είναι έγκυρες πληροφορίες σχετικά με την πραγματική έκβαση του υποκειμένου. Ο αριθμός των ασθενών με τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη ενέργεια θα συνοψιστεί ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα και τη σχέση με την φαρμακευτική αγωγή της μελέτης. Τα αποτελέσματα των κλινικών εργαστηριακών παραμέτρων και των ζωτικών σημείων θα αναλυθούν χρησιμοποιώντας περιγραφική στατιστική (Li et al., 2015) .

Για την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων θα χρησιμοποιηθεί το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 23.

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

31329 @ www.medicines.org.uk. (n.d.). Retrieved from

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31329>

As, C., & Of, I. (2002). S Chizophrenia As a D Isorder of N Eurodevelopment.

<http://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142754>

Berwaerts, J., Cleton, A., Rossenu, S., Talluri, K., Remmerie, B., Janssens, L., ...

Eerdeken, M. (2010). A comparison of serum prolactin concentrations after administration of paliperidone extended-release and risperidone tablets in patients with schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(7), 1011–8. <http://doi.org/10.1177/0269881109106914>

Bitanihirwe, B. K. Y., & Woo, T. U. W. (2011). Oxidative stress in schizophrenia: An integrated approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 878–893.

<http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.008>

d1d5a1f15cc46d7f48052747e2723567f3b48cc0 @ rxed.eu. (n.d.). Retrieved from

<https://rxed.eu/el/x/Xeplion/5/>

Gispén-De Wied, C. C. (2000). Stress in schizophrenia: An integrative view. *European*

Journal of Pharmacology, 405, 375–384. [http://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00567-7](http://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00567-7)

Grace, A. a. (2010). Dopamine system dysregulation by the ventral subiculum as the common pathophysiological basis for schizophrenia psychosis, psychostimulant abuse, and stress. *Neurotoxicity Research*, 18, 367–376.

<http://doi.org/10.1007/s12640-010-9154-6>

- Heritch, a. J., & Davis, K. L. (1992). Dopamine in schizophrenia [12]. *American Journal of Psychiatry*, 149(10), 1620–1621.
<http://doi.org/10.3109/07853899608999120>
- Horan, W. P., & Blanchard, J. J. (2003). Emotional responses to psychosocial stress in schizophrenia: The role of individual differences in affective traits and coping. *Schizophrenia Research*, 60, 271–283. [http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00227-X](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00227-X)
- Howes, O. D., McDonald, C., Cannon, M., Arseneault, L., Boydell, J., & Murray, R. M. (2004). Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 7 Suppl 1, S7–S13. <http://doi.org/10.1017/S1461145704004122>
- Iqbal, N., Asnis, G. M., Wetzler, S., Kay, S. R., & van Praag, H. M. (1991). The role of serotonin in schizophrenia. New findings [letter]. *Schizophr Res*, 5(2), 181–182.
- Kane, J., Canas, F., Kramer, M., Ford, L., Gassmann-Mayer, C., Lim, P., & Eerdeken, M. (2007). Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: A 6-week placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research*, 90(1–3), 147–161. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.012>
- Li, H., Turkoz, I., & Zhang, F. (2015). Efficacy and safety of once-monthly injection of paliperidone palmitate in hospitalized Asian patients with acute exacerbated schizophrenia: An open-label, prospective, noncomparative study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 15–24.

<http://doi.org/10.2147/NDT.S83651>

Meyer, U., & Feldon, J. (2010). Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 90(3), 285–326.

<http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.10.018>

Nakagawa, R., Ohnishi, T., Kobayashi, H., Wakamatsu, A., Tanimura, A., Morita, K., ...

Yoshizawa, K. (2015). The social functional outcome of being naturalistically treated with paliperidone extended-release in patients with schizophrenia.

Neuropsychiatric Disease and Treatment, 11, 1511–21.

<http://doi.org/10.2147/NDT.S85891>

Prikryl, R. (2011). Alleviation of extrapyramidal side effects upon switching from risperidone to paliperidone. *Activitas Nervosa Superior Rediviva*, 53(1), 14–16.

Rosen, W. G., Mohs, R. C., Johns, C. a, Small, N. S., Kendler, K. S., Horvath, T. B., &

Davis, K. L. (1984). Positive and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 13, 277–284. <http://doi.org/10.1097/00005053-199006000-00006>

Tsuang, M. (2000). Schizophrenia: Genes and environment. *Biological Psychiatry*, 47, 210–220. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00289-9](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00289-9)

Wharf, C., & Kingdom, U. (2013). Xeplion παλιπεριδόνη, 44(0), 7–9.

Yao, W. D., Spealman, R. D., & Zhang, J. (2008). Dopaminergic signaling in dendritic spines. *Biochemical Pharmacology*, 75, 2055–2069.

<http://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.01.018>