

Az antipszichotikus terápia kihívásai



Dr. Réthelyi János

Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

Neuropszichológus képzés

2019. február 27.

Az előadás vázlata: Vállaltan gyakorlatias megközelítés

- Az antipszichotikumok alkalmazása és fejlődése a klinikus szemszögéből
- 1. kihívás: Tüneti heterogenitás és hatékonyság – negatív tünetek
- 2. kihívás: Mellékhatások, szomatikus komorbiditás
- 3. kihívás: Adherencia (Terápiahűség)
- Esettanulmányok

Az előadás vázlata: Vállaltan gyakorlatias megközelítés

- Az antipszichotikumok alkalmazása és fejlődése a klinikus szemszögéből
- 1. kihívás: Tüneti heterogenitás és hatékonyság – negatív tünetek
- 2. kihívás: Mellékhatások, szomatikus komorbiditás
- 3. kihívás: Adherencia (Terápiahűség)
- Esettanulmányok

Antipszichotikumok: pszichózis tüneteinek (hallucinációk, téveszmék) kezelésében alkalmazott gyógyszerek csoportja

- Heterogén gyógyszercsoport
- Változatos receptoraffinitási profil egy csoporton belül is
- Típusos / atípusos antipszichotikum felosztás egy ideje már nehezen alkalmazható
- Indikációs terület: szkizofrénia, egyéb pszichózisok, paranoid zavarok, bipoláris affektív zavar (mánia, depressziós, fenntartó), major depresszió, irritabilitás autizmusban
- Indikáción túli (off label) gyógyszerhasználat (pl. személyiségzavarok, részben demencia is)
- A pszichózisok bizonyos tüneteire (negatív, kognitív) kevésbé hatnak, kevésbé állnak a fókuszban
- Mellékhatások meghatározók a terápiás gyakorlat kialakításában

Magic Bullets for Mental Disorders: The Emergence of the Concept of an “Antipsychotic” Drug

JOANNA MONCRIEFF

Department of Mental Health Sciences, University College London, London, UK

When “antipsychotic” drugs were introduced into psychiatry in the 1950s, they were thought to work by inducing a state of neurological suppression, which reduced behavioral disturbance as well as psychotic symptoms. This view was reflected in the name “neuroleptic.” Within a few years, however, the idea that the drugs were a disease-specific treatment for schizophrenia or psychosis, and that they worked by modifying the underlying pathology of the condition, replaced this earlier view, and they became known as “antipsychotics.” This transformation of views about the drugs’ mode of action occurred with little debate or empirical evaluation in the psychiatric literature and obscured earlier evidence about the nature of these drugs. Drug advertisements in the British Journal of Psychiatry reflect the same changes, although the nondisease-specific view persisted for longer. It is suggested that professional interests rather than scientific merit facilitated the rise of the disease-specific view of drug action. The increasing popularity of atypical antipsychotics makes it important to examine the origins of the assumptions on which modern drug treatment is based.

Keywords antipsychotics, history of psychopharmacology, psychiatric therapeutics, treatment specificity

Pszichózis: az egyén valósággal való kapcsolatának felbomlása, amely a magatartás széteséséhez vezet. (Tringer)

Szkizofrénia: Komplex, heterogén tünetekkel járó krónikus betegség, amelyre a gondolkodás téveszmék általi jellegzetes torzulása, külső, idegen erők által való irányítottság érzése, percepciós zavarok, abnormális indulati állapot jellemzők, melyek együttesen a szociális funkciók (család, közösség, iskola, munkahely) károsodásához vezetnek. (BNO-10)



Hieronimus Bosch (c. 1450 – 1516) németalföldi festő
„Bolondok hajója”

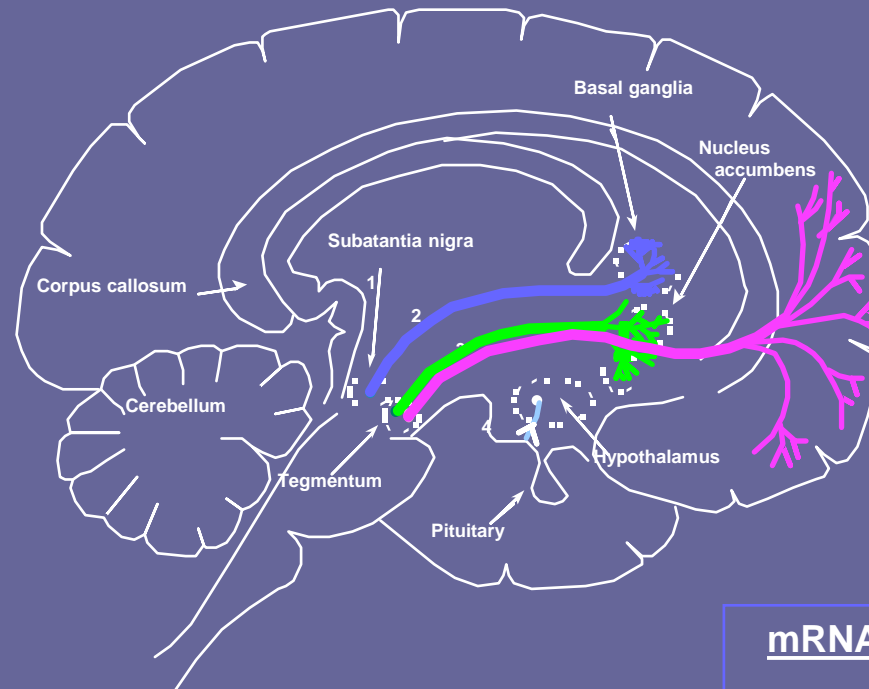
Típusos antipszichotikumok

- Haloperidol (iv, im, po, depot)
 - Zuclopenthixol (im, po, depot)
 - Tiaprid (iv, im, per os)
 - Flupenthixol (depot)
 - Fluphenazine (depot)
-
- Elsősorban a dopamin 2 receptoron hatnak antagonistaként (blokkolják).
 - Legfonosabb mellékhatásaik extrapiramidális tünetek (EPS, dystonia, akathisia, parkinsonizmus) és a hiperprolaktinémia.

Atípusos antipszichotikumok

- Amisulpirid
 - Aripiprazol – im, depot
 - Clozapine („gold standard”)
 - Olanzapine – im is, hosszú hatású készítmény
 - Quetiapine
 - Risperidone - hosszú hatású készítmény is
 - Paliperidone - hosszú hatású készítmény is
 - Sertindol
 - Ziprasidone – im is
 - Brexpiprazole
 - Lurasidone
 - Cariprazine
- A dopamin 2 receptoron kisebb mértékben hatnak antagonistaként, emellett szerotonin 2A (5HT-2A) receptor blokkolók.
 - Legfonosabb mellékhatásaik metabolikus tünetek (metabolikus szindróma, diabetes, testsúly-növekedés, dyslipidaemia). Ez hisztaminerg hatás, blokkolódik a jóllakottság központ az agyban.

Dopaminerg pályák: A hatások és mellékhatások megfelelnek a pályáknak



Hales RE, Yudofsky SC. *Textbook of Neuropsychiatry*.
©1987 American Psychiatric Press.

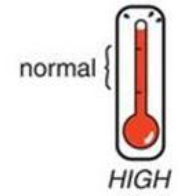
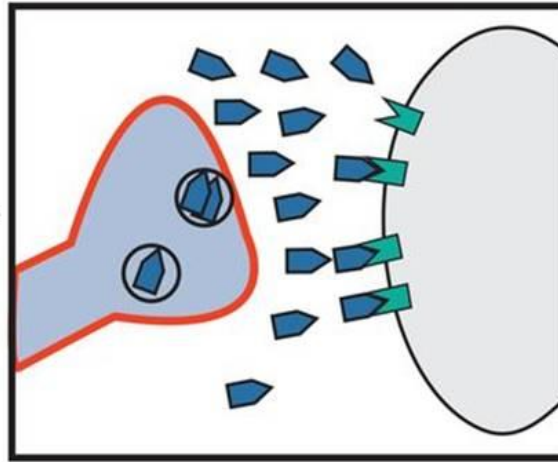
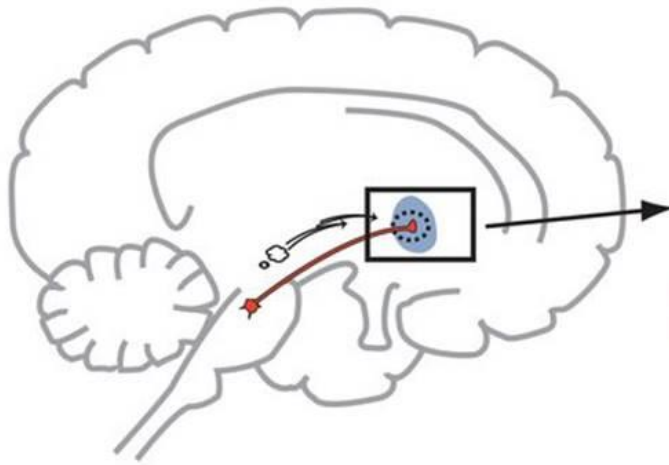
The four major dopamine tracts:

- 1) nigrostriatal
- 2) mesolimbic
- 3) mesocortical
- 4) tuberohypophyseal

mRNA Localization

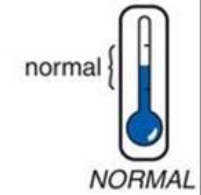
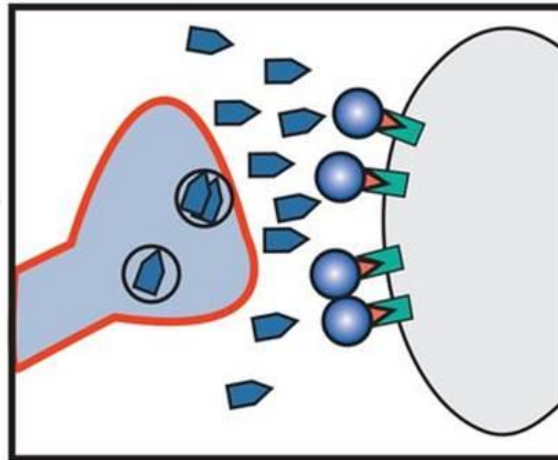
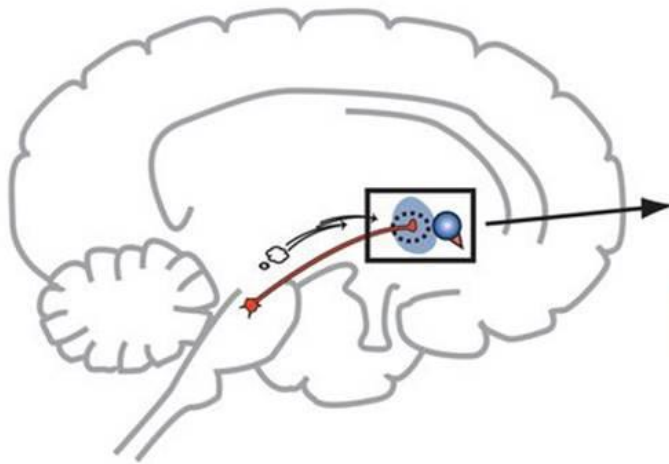
D₁ and D₂: caudate/putamen
D₃: n. accumbens
D₄: cortex/hippocampus

Mesolimbic Pathway - Untreated Schizophrenia




positive symptoms

Mesolimbic Pathway - D2 Antagonist

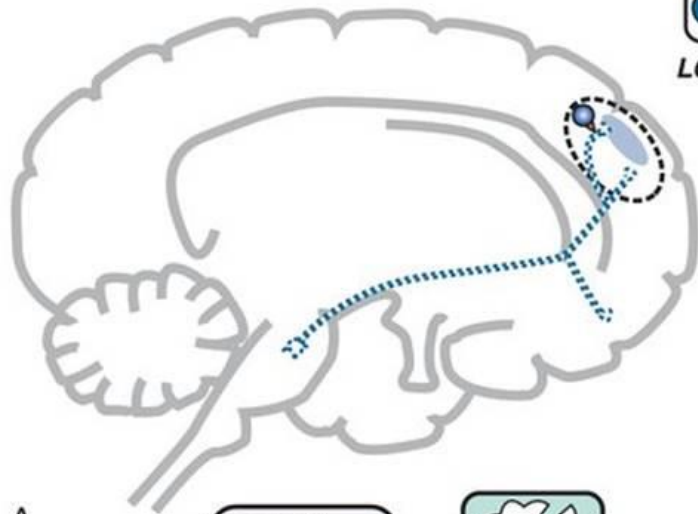
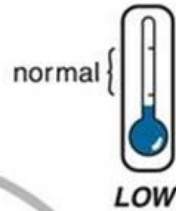


reduced
positive symptoms

 = pure D2 antagonist

 overactivation

Mesocortical Pathway to DLPFC - D2 Antagonist



A

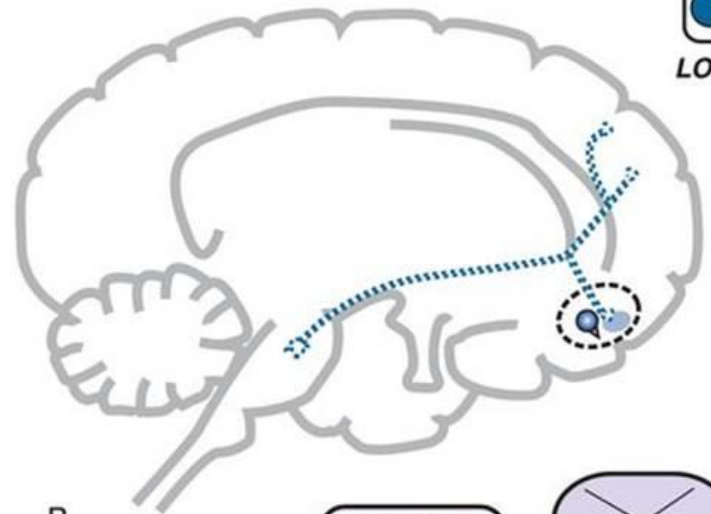
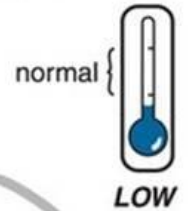


production of
secondary
negative
symptoms



no improvement
or worsening of
cognitive
symptoms

Mesocortical Pathway to VMPFC - D2 Antagonist



B



production of
secondary
negative
symptoms

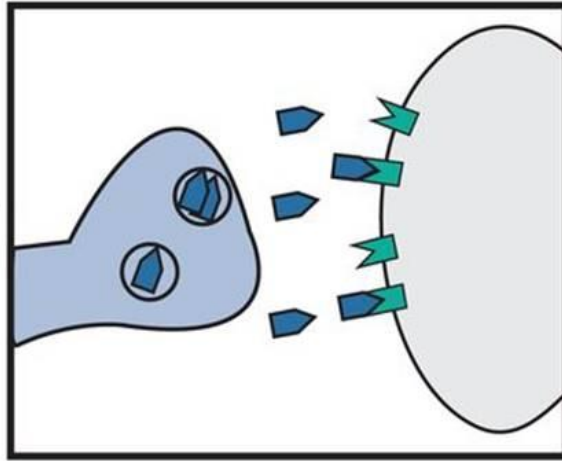
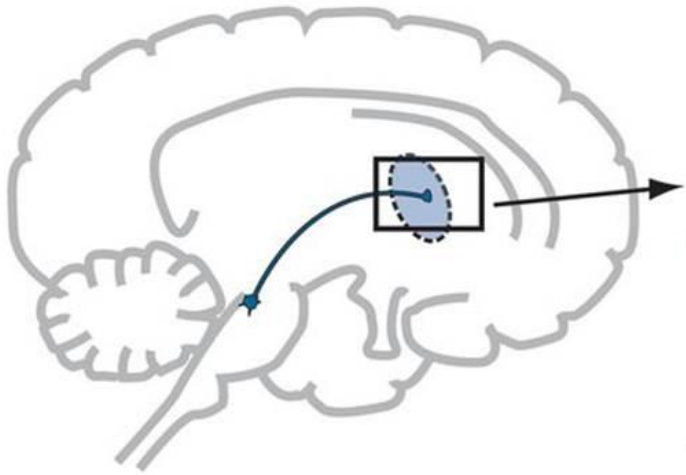


no improvement
or worsening of
affective
symptoms

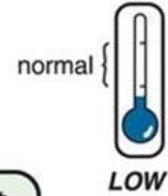
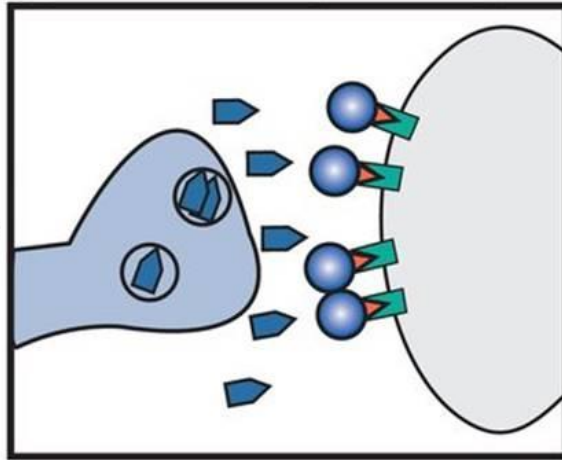
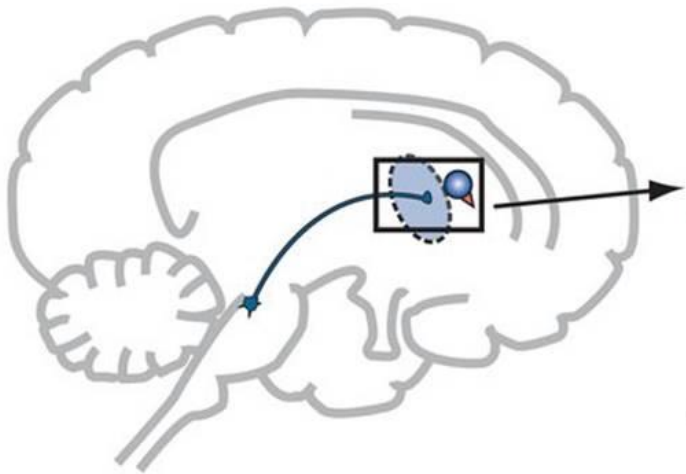


= pure D2 antagonist

Nigrostriatal Pathway - Untreated Schizophrenia

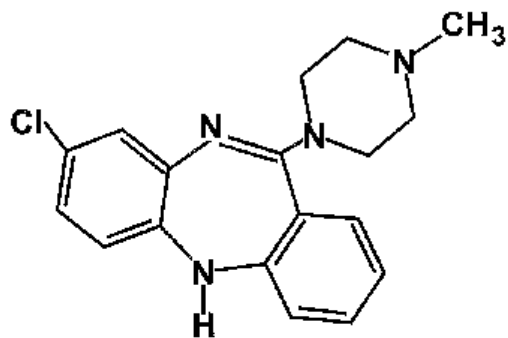


Nigrostriatal Pathway - D2 Antagonist

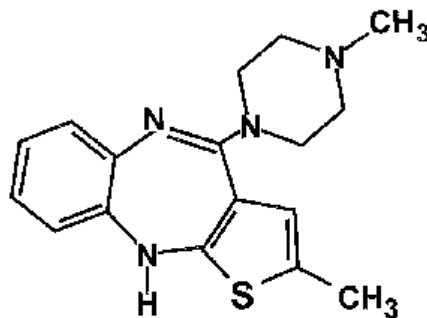


= pure D2 antagonist

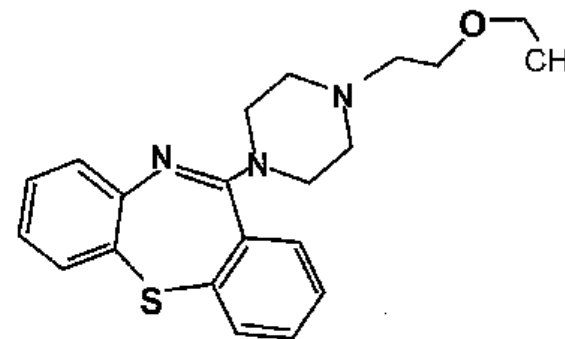
Atípusos antipszichotikumok



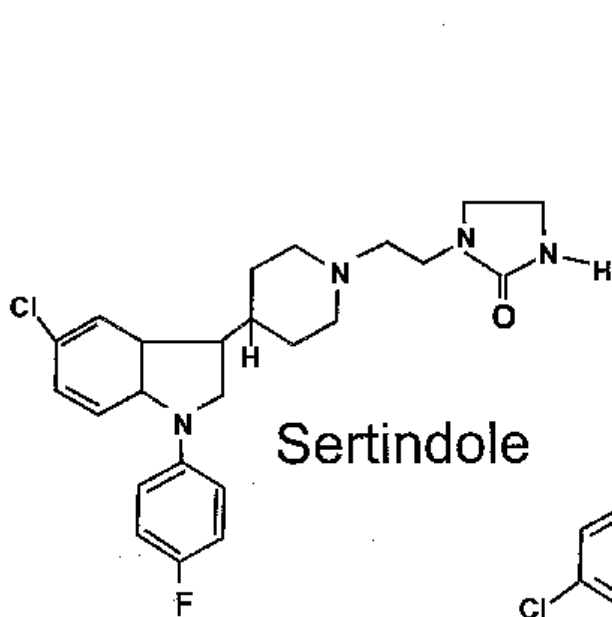
Clozapine



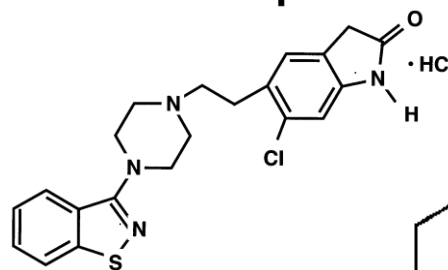
Olanzapine



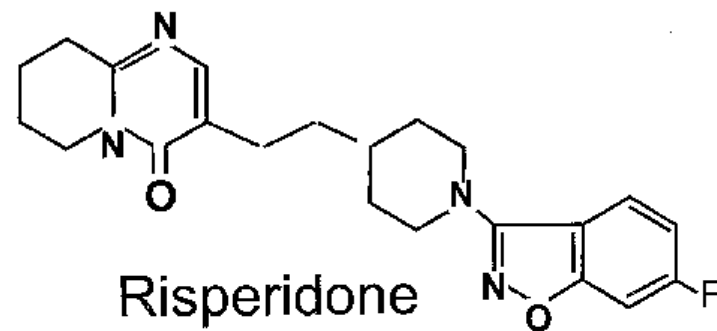
Quetiapine



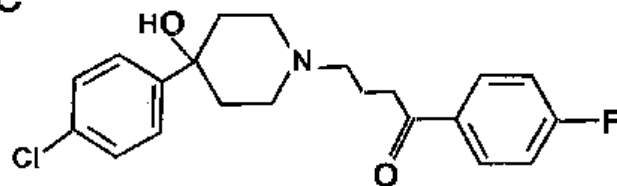
Sertindole



Ziprasidone

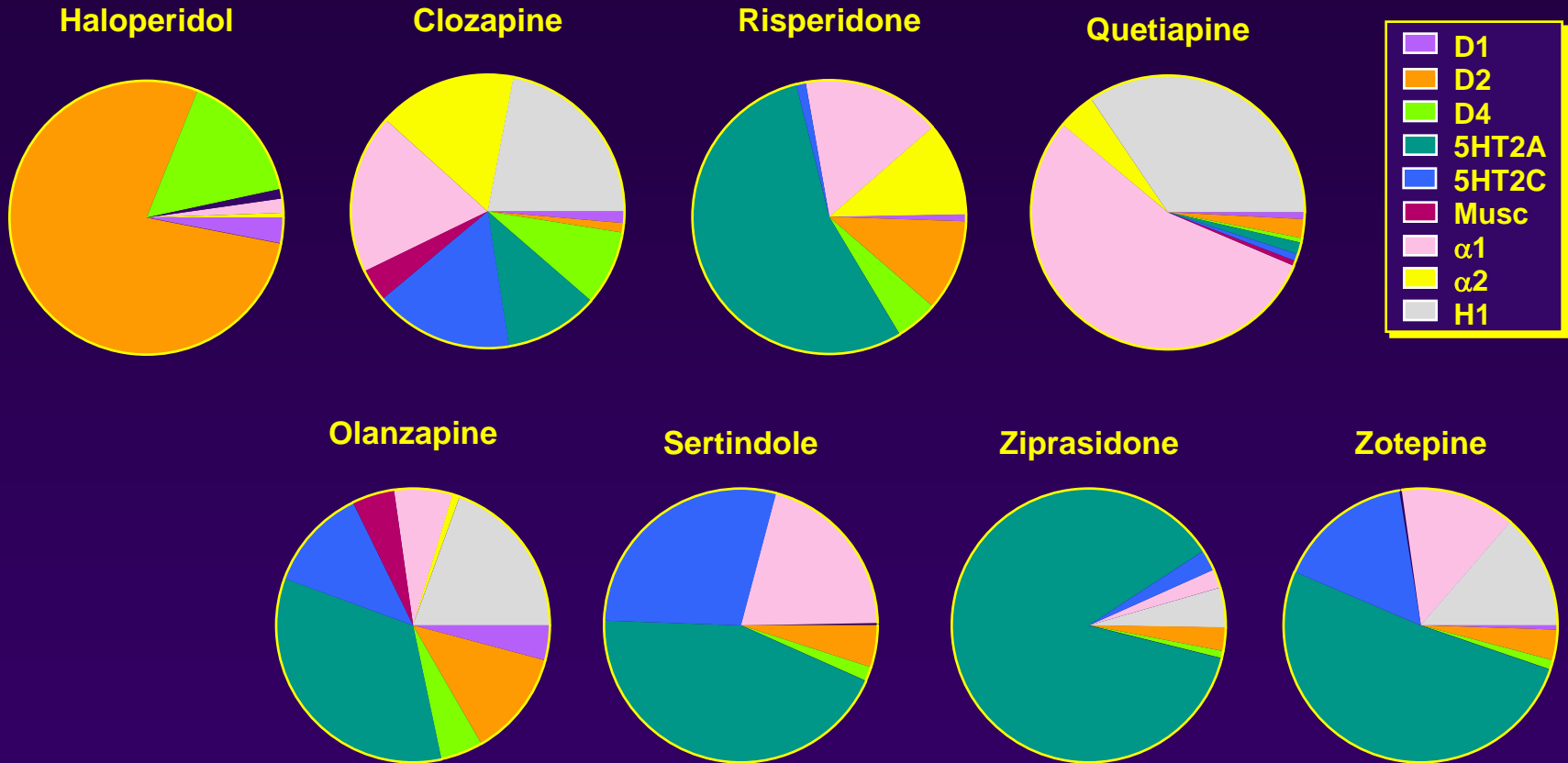


Risperidone



Haloperidol

Receptor szelektivitás vs multineurotranszmitter aktivitás



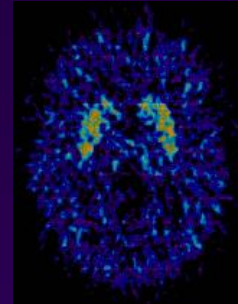
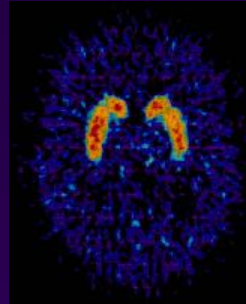
Data From Bymaster et al., 1996 & Schotte et al., 1996

Prof. Dr. Bitter István diája

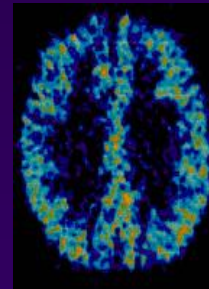
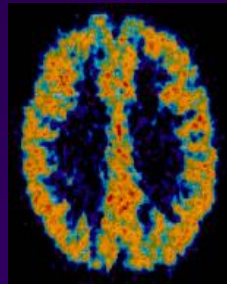
Olanzapine: In Vivo Receptor Binding Affinity - 5-HT vs D₂

PET Study

D₂ Binding
[¹¹C]raclopride



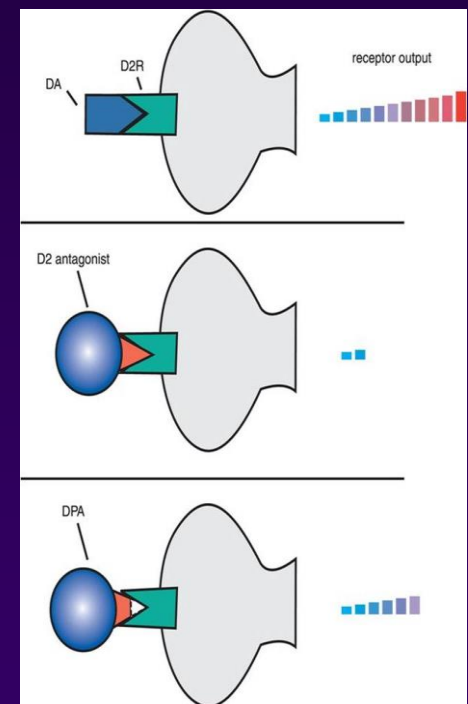
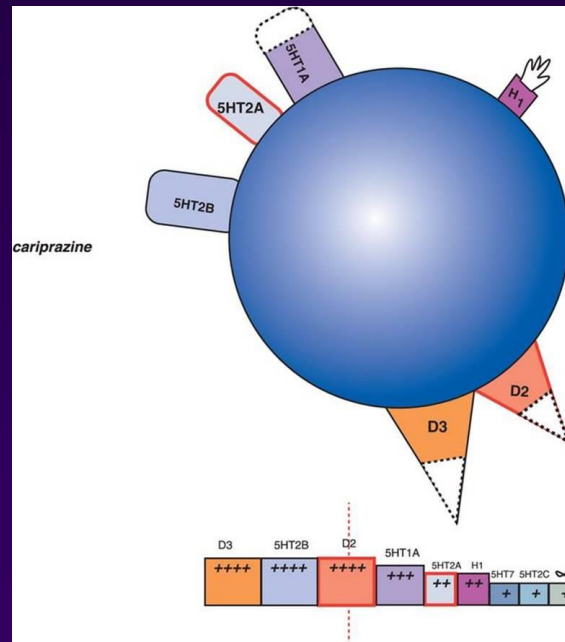
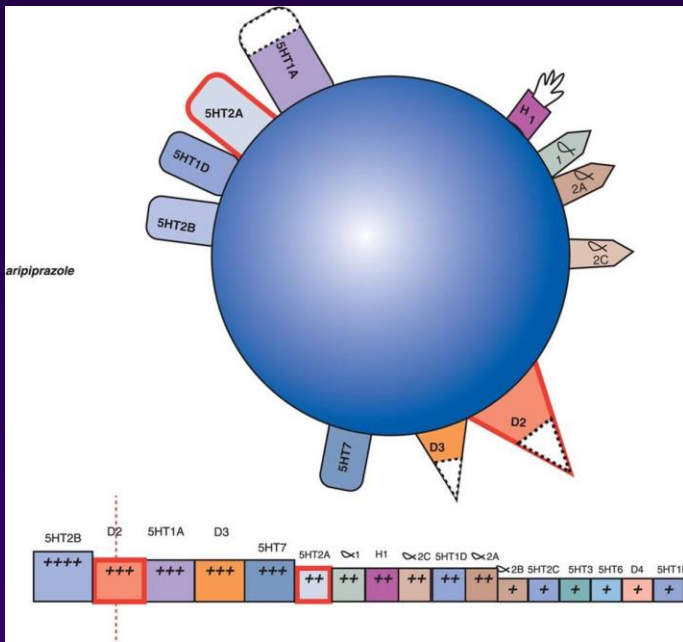
5HT Binding
[¹¹C]NMSP



Baseline 10 mg olanzapine

- Single 10 mg Olanzapine dose given
- Greater 5HT (84%) than D₂ (61%) occupancy approximates clozapine and suggests a low EPSE profile in contrast to other antipsychotic drugs

Legújabb (3. generációs?) antipszichotikumok: parciális agonisták



Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, 4th Ed. 2016.

Az előadás vázlata: Vállaltan gyakorlatias megközelítés

- Az antipszichotikumok alkalmazása és fejlődése a klinikus szemszögéből
- **1. kihívás: Tüneti heterogenitás és hatékonyság – negatív tünetek**
- 2. kihívás: Mellékhatások, szomatikus komorbiditás
- 3. kihívás: Adherencia (Terápiahűség)
- Esettanulmányok

Etiológiai faktorok:

- Gyakori variánsok (SNP) · Ritka variánsok (CNV, SNP) · Epigenetikai
- Környezeti faktorok: intaruterin, perinatalis, drog, szociális tényezők

Prodrómális tünetek

Pozitív tünettán:

- Hallucinációk
- Téveszmék

Dezorganizáció:

- Beszéd
- Magatartás

Negatív tünettán:

- Érzelmi elsivárosodás
- Anhedonia
- Motivációk csökkenése
- Szociális visszahúzódás
- Alogiás gondolkodás

Hangulati tünetek:

- Depresszió
- Szorongás
- Agresszió
- Szuicidalitás

Kognitív zavar:

- Figyelem
- Memória
- Fluencia
- Végrehajtó funkciók

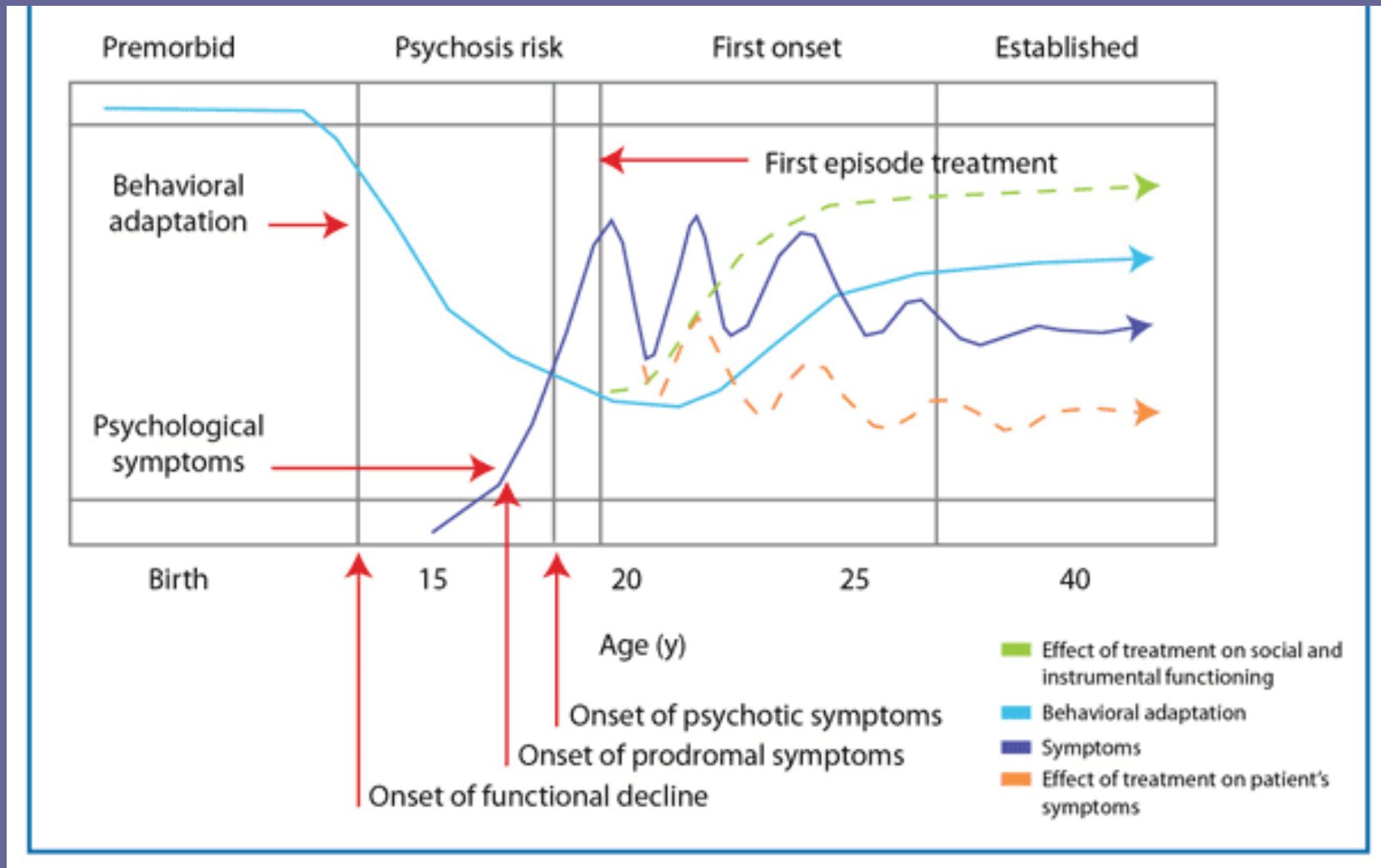
Prognózis, funkcionális károsodások:

- Iskolai, munkahelyi részvétel
- Emberi kapcsolatok, család
- Öngondoskodás

Prognózis, szomatikus komorbiditás:

- Metabolikus szindróma
- Légzőszervi betegségek
- Osteoporosis
- Emelkedett morbiditás és mortalitás

A szkizofrénia lefolyása



A szkizofrénia gyógyszeres kezelésének céljai a betegség fázisától függnnek – klinikus „staging szemlélet”

1.Prodróma

2.Első pszichózis (korai fázis)

3.Korai fázis fenntartó kezelés

4.Krónikus (reziduális) szkizofrénia

A szkizofrénia gyógyszeres kezelésének céljai a betegség fázisától függnnek

1. Prodróma

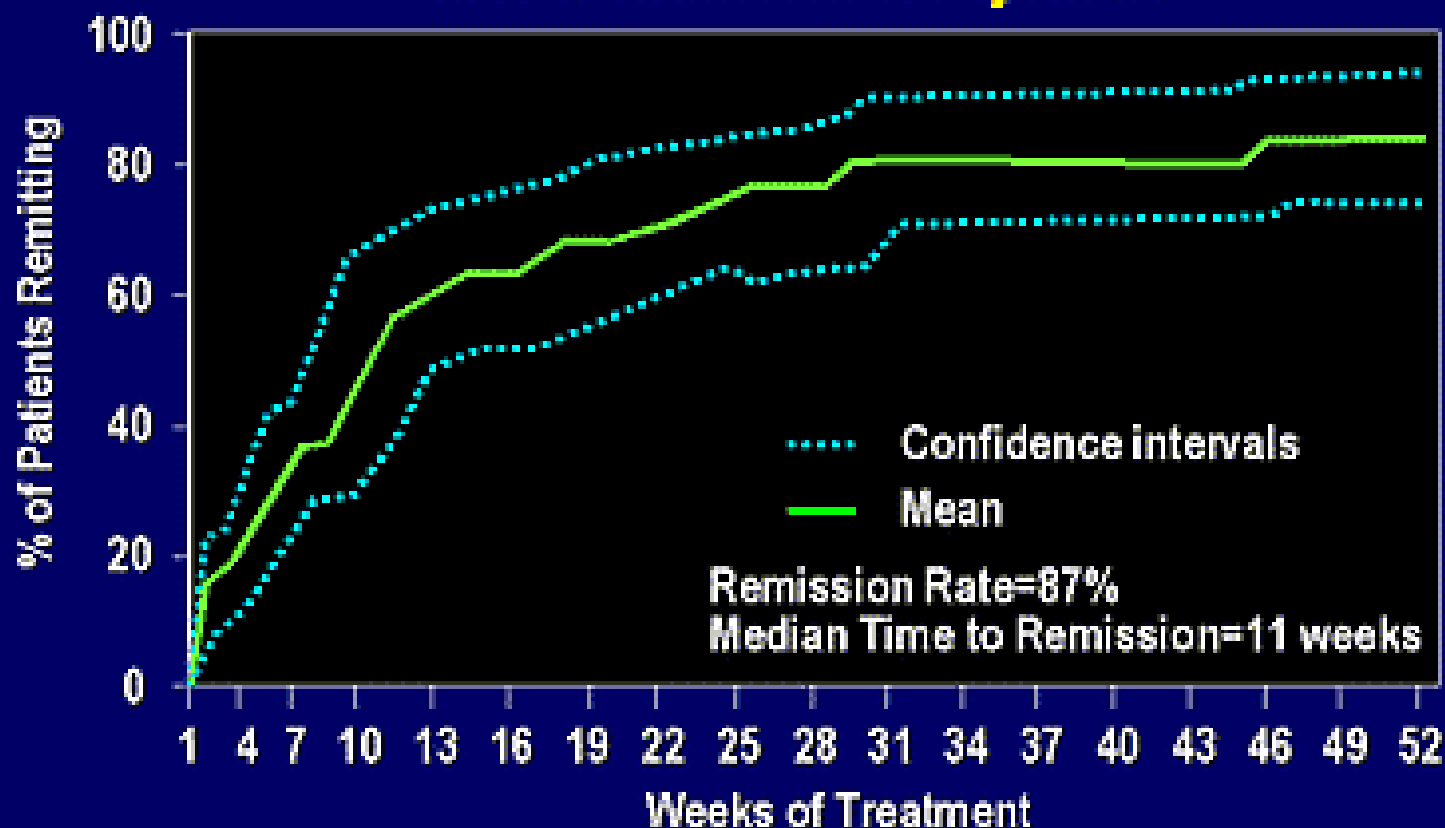
2. Első pszichózis (korai fázis): gyors tünetredukció, akut magatartási problémák (hosztilitás, agitáció, szuicidalitás) kontrollja, „szociotoxikus” hatások minimalizálása, terápiás kapcsolat megalapozása

3. Korai fázis fenntartó kezelés

4. Krónikus (reziduális) szkizofrénia

Prospective Study of 118 Patients With First-Episode Schizophrenia

Time to Remission of Psychosis

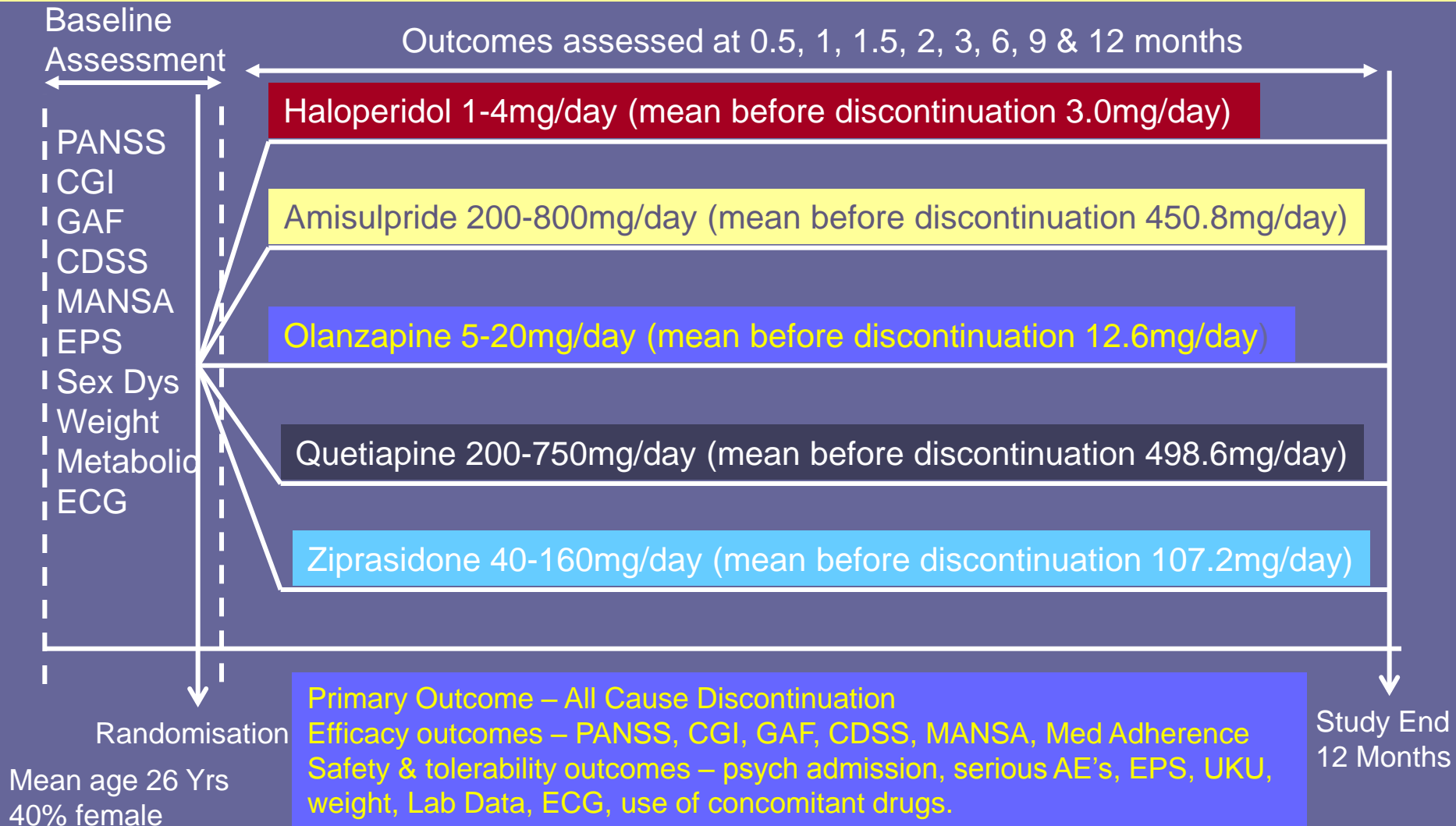


Robinson DG, et al. *Am J Psychiatry*. 1999;156(4):544-549.

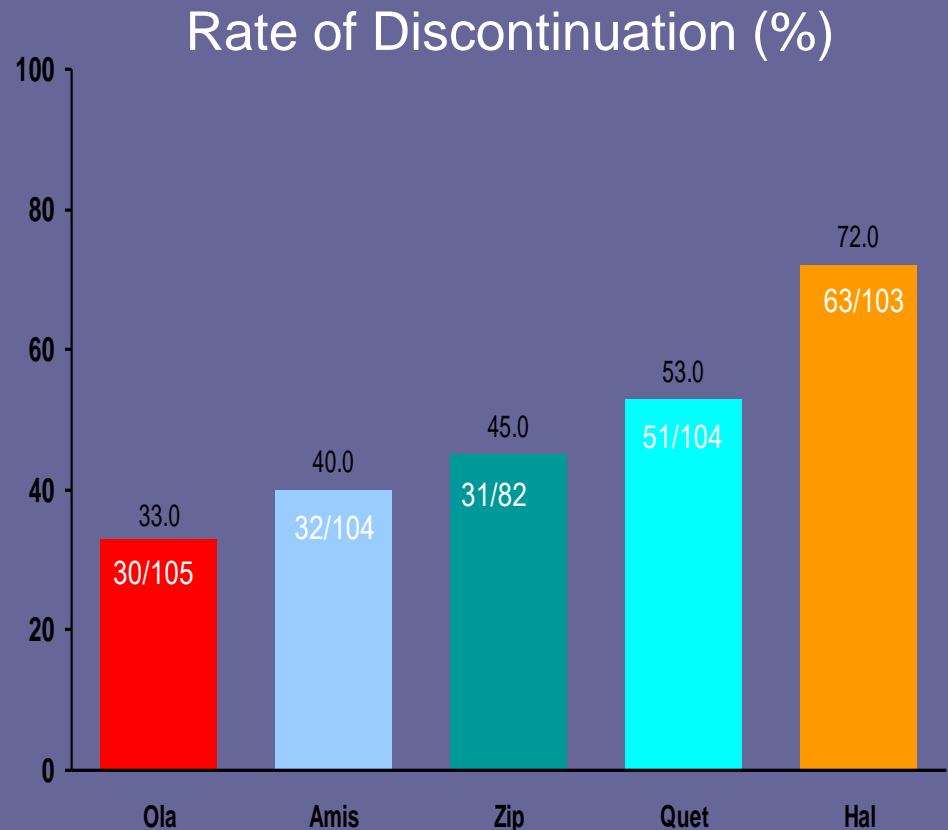
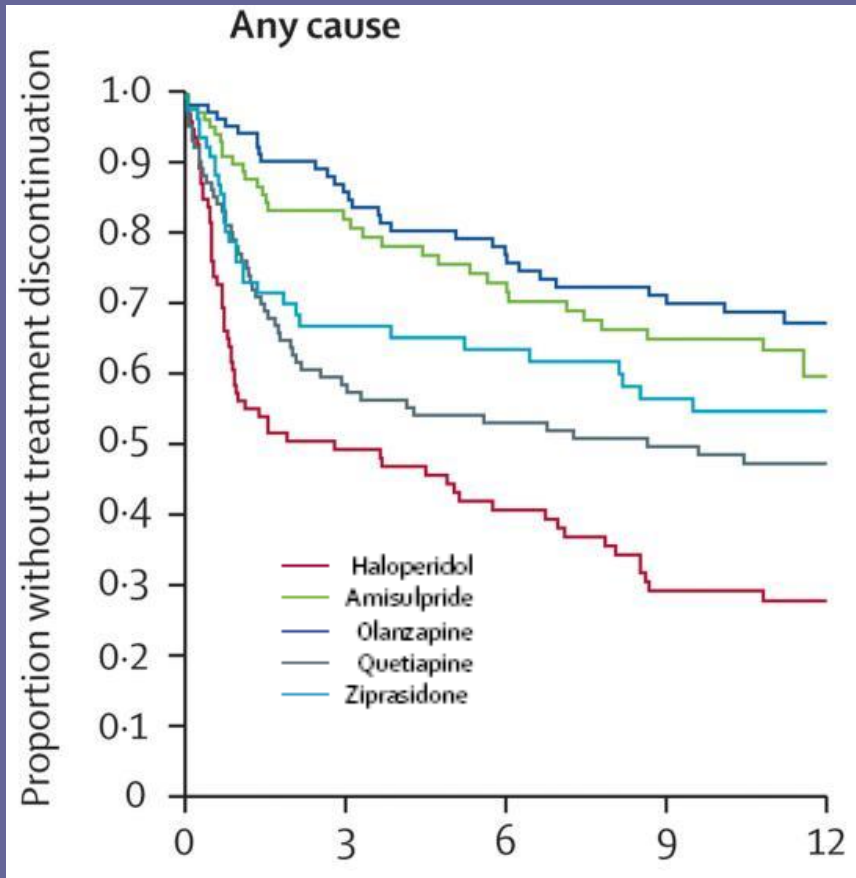
Effectiveness of Antipsychotic Drugs in First Episode Schizophrenia & Schizophreniform Disorder : An Open RCT. (EUFEST)

Kahn R.S. et al. Lancet 2008;371:1085-97

Vizsgálati Design



Vizsgálati diszkontinuáció bármely okból kifolyólag 12 hónapon belül (%)



Treatment discontinuation for any cause differed between treatment groups ($p < 0.0001$)

Negatív/kognitív tünetek a korai fázisban

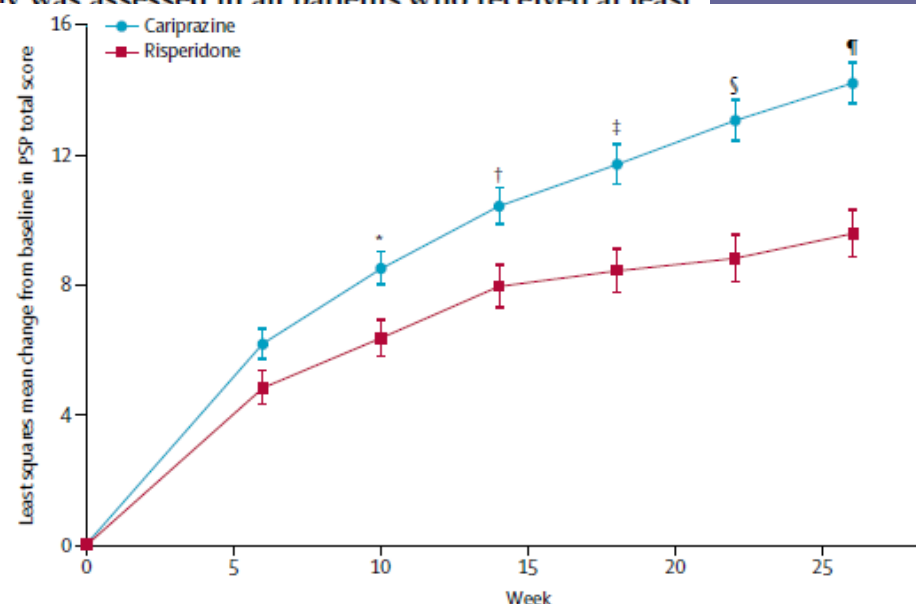
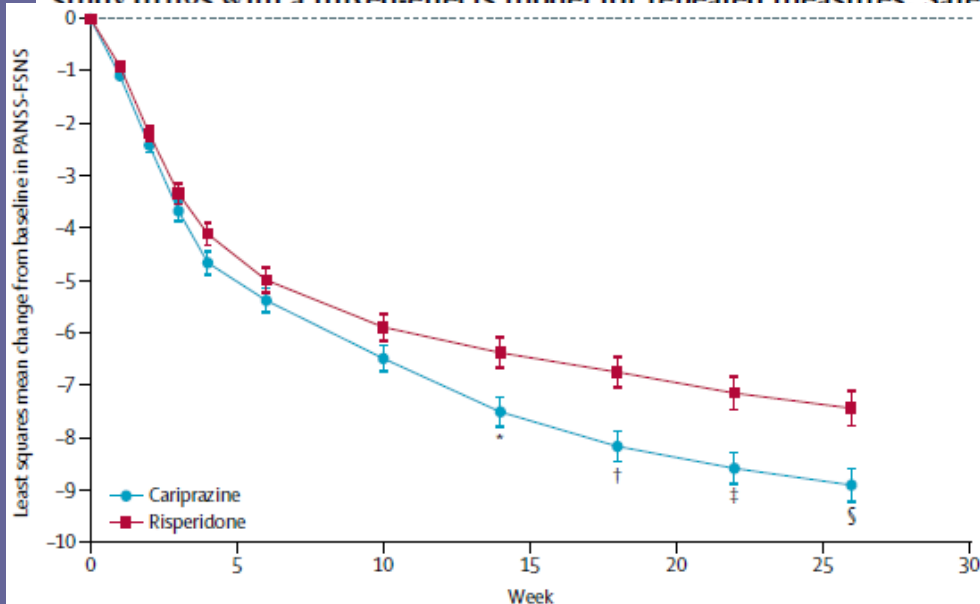
- Funkcionális kimenetel prediktorai
- Páciensek, családtagok által jól észlelt
- Több típus:
 - Betegséghez kötődő, gyógyszeres kezelés megkezdése előtt is meglévő
 - Anhedonia, avolíció, expresszív deficit
 - Antipszichotikus kezeléssel összefüggő (típusos szerek)
 - Stigmatizáció, szociális izoláció hatása

Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial

György Németh, István Laszlovszky, Pál Czobor, Erzsébet Szalai, Balázs Szatmári, Judit Harsányi, Ágota Barabássy, Marc Debelle, Suresh Durgam, István Bitter, Stephen Marder, Wolfgang Fleischhacker

Lancet 2017; 389: 1103–13

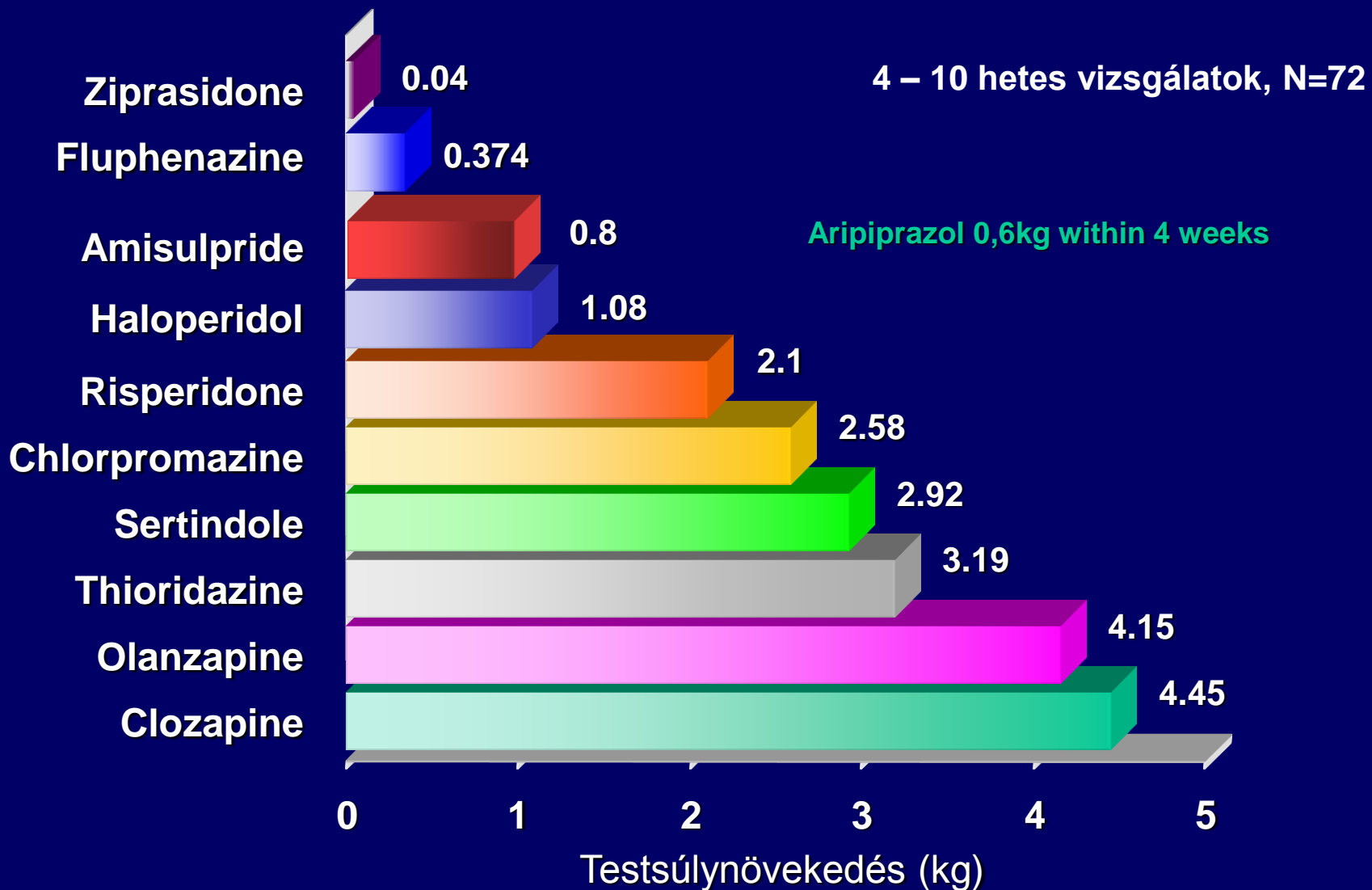
Methods In this randomised, double-blind, phase 3b trial, we enrolled adults aged 18–65 years with long-term (>2 year), stable schizophrenia and predominant negative symptoms (>6 months) at 66 study centres (mainly hospitals and university clinics, with a small number of private practices) in 11 European countries. Patients were randomly assigned (1:1) by an interactive web response system to 26 weeks of monotherapy with fixed-dose oral cariprazine (3 mg, 4.5 mg [target dose], or 6 mg per day) or risperidone (3 mg, 4 mg [target dose], or 6 mg per day); previous medication was discontinued over 2 weeks. The primary outcome was change from baseline to week 26 or end of treatment on the Positive and Negative Syndrome Scale factor score for negative symptoms (PANSS-FSNS) analysed in a modified intention-to-treat population of patients who had follow-up assessments within 5 days after last receipt of study drug with a mixed-effects model for repeated measures. Safety was assessed in all patients who received at least



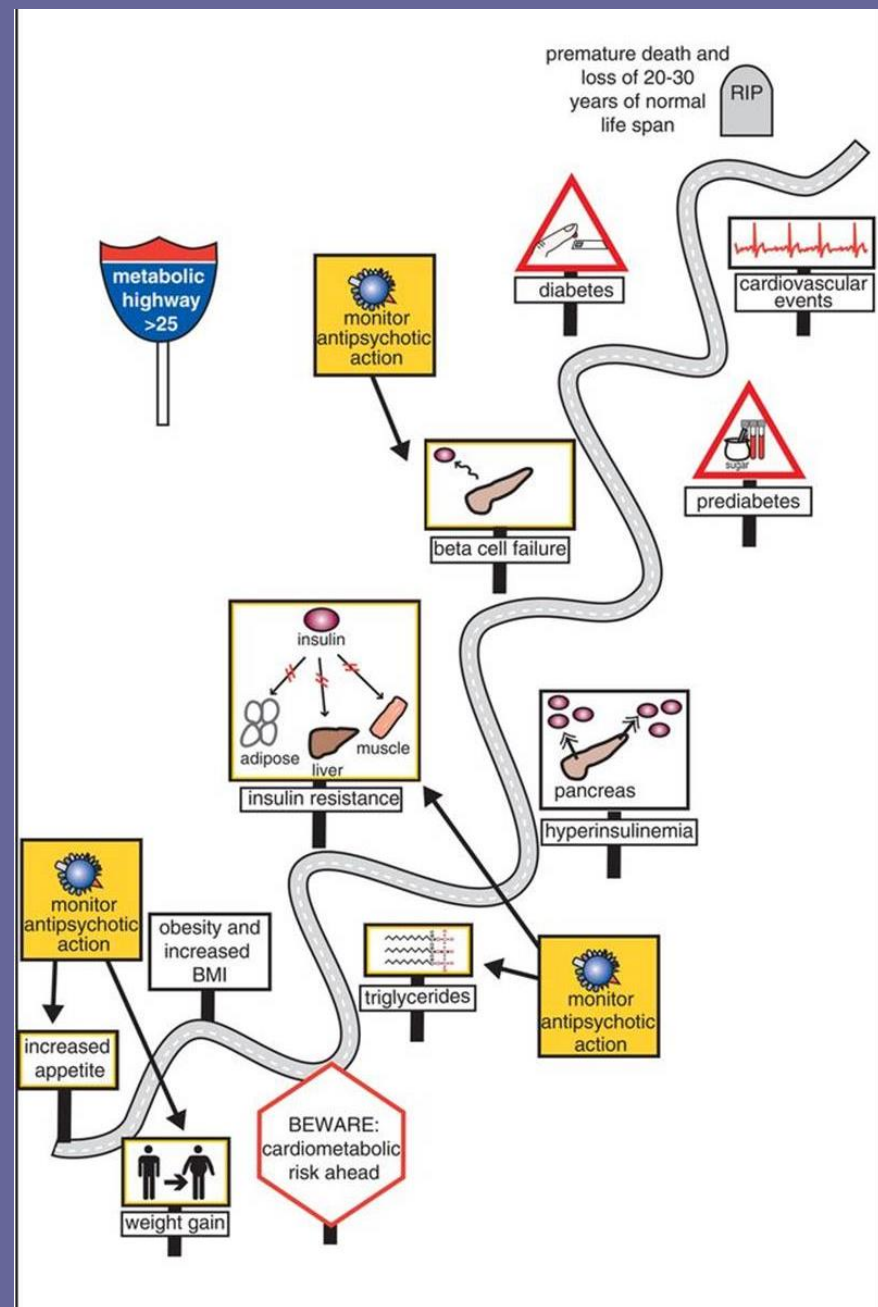
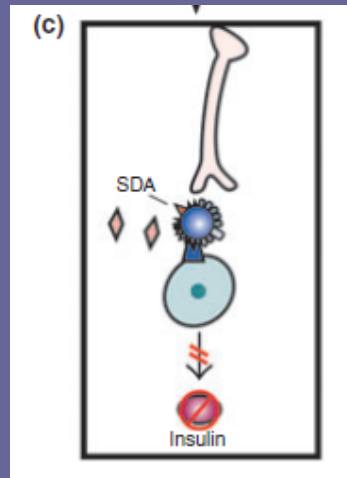
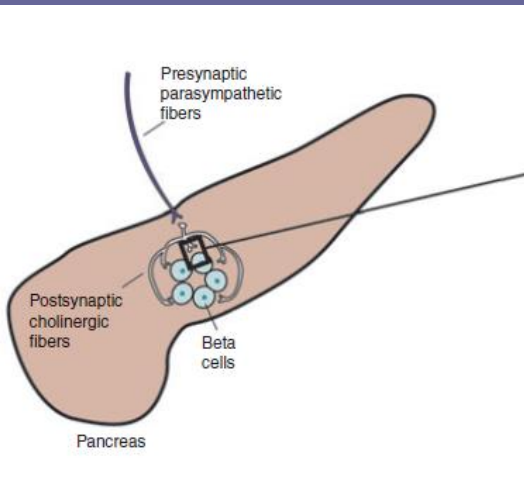
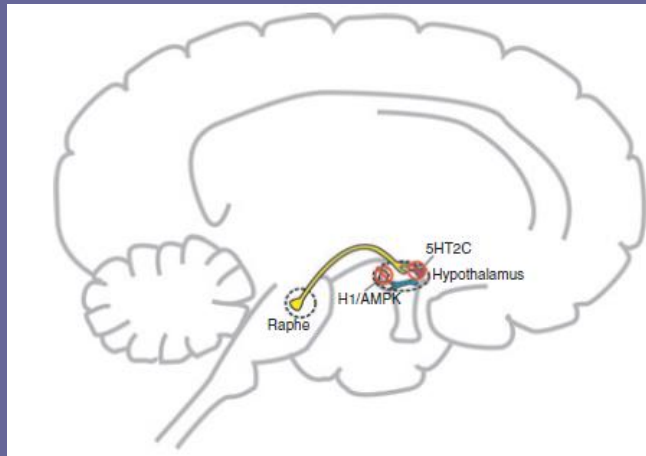
Az előadás vázlata: Vállaltan gyakorlatias megközelítés

- Az antipszichotikumok alkalmazása és fejlődése a klinikus szemszögéből
- 1. kihívás: Tüneti heterogenitás és hatékonyság – negatív tünetek
- 2. kihívás: Mellékhatások, szomatikus komorbiditás: Extrapiramidális és (akathisia, parkinsonizmus, tardív diszkinézia) és kardiometabolikus mellékhatások.
- 3. kihívás: Adherencia (Terápiahűség)
- Esettanulmányok

Testsúlynövekedés antipszichotikus medikáció mellett: Metaanalízis



Metabolikus mellékhatások mechanizmusa



Az előadás vázlata: Vállaltan gyakorlatias megközelítés

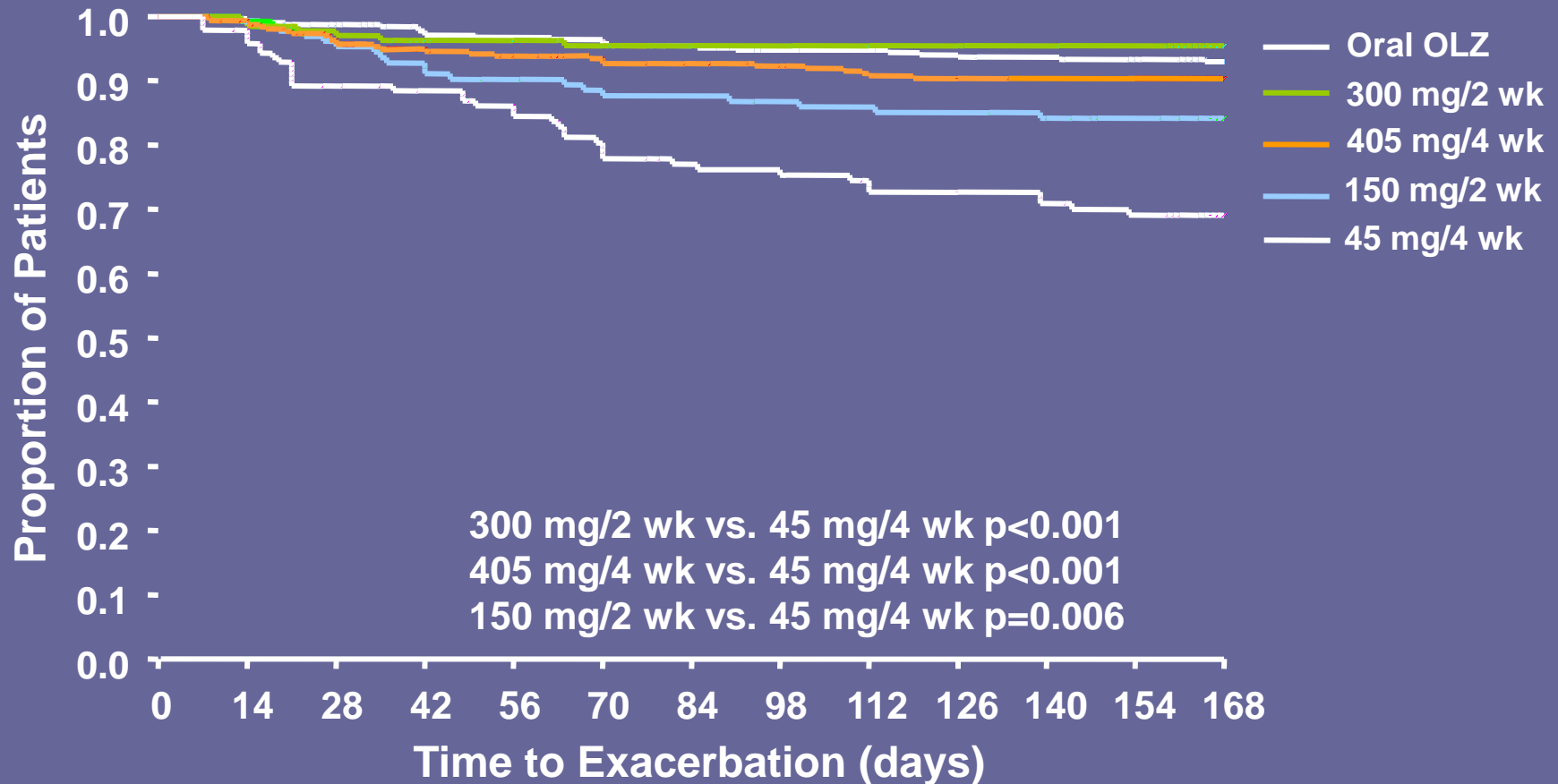
- Az antipszichotikumok alkalmazása és fejlődése a klinikus szemszögéből
- 1. kihívás: Tüneti heterogenitás és hatékonyság – negatív tünetek
- 2. kihívás: Mellékhatások, szomatikus komorbiditás
- 3. kihívás: Adherencia (Terápiahűség): A szkizofrén páciensek 25-35%-a követeli a terápiás iránymutatást.
- Esettanulmányok

Tartós hatású injekciós (depot) készítmények

- Risperidone hosszú hatású injekció (RLAI, risperidone long acting injection)
- Olanzapine hosszú hatású injekció (OLAI, olanzapine long acting injection)
- Paliperidone hosszú hatású injekció (PLAI, paliperidone long acting injection)
- Aripiprazol hosszú hatású injekció (ALAI, aripirazole long acting injection)
- Hagyományos depot készítmények
- Iloperidone – bevezetése várható?

Study HGKA: Primary Superiority Time to Exacerbation

Superiority Analyses



N = 1065

Detke et al. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11(suppl 1):151-2.

Tükörvizsgálatok: Egy adott szer bevezetése előtti és utáni időszak egészségügyi adatait hasonlítja össze, a páciensek a saját kontrolljaik

Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Mirror-Image Studies

Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU
J Clin Psychiatry. 2013;74:957-965

Eredmény: Az össze LAI készítmény superioritást mutatott az orális antipszichotikumokhoz képest relapszus prevenció tekintetében.

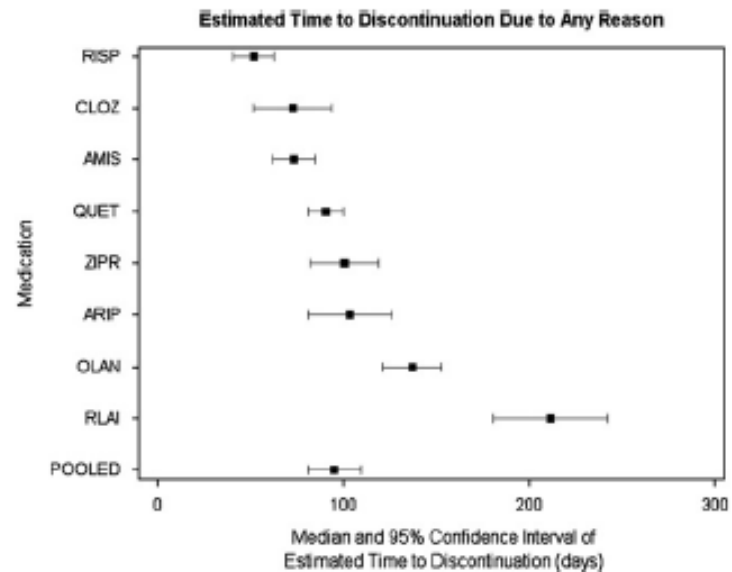
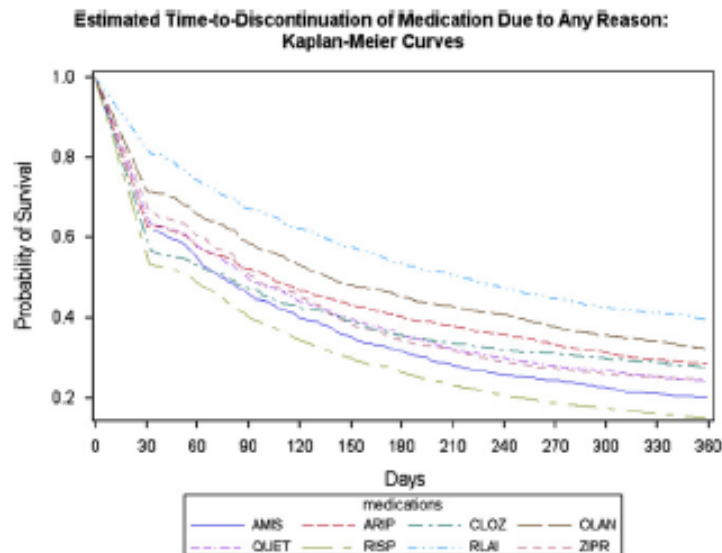
De: Ez nem randomizált vizsgálat, jelenleg folyik: EULAST

Comparative effectiveness of depot and oral second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: A nationwide study in Hungary

István Bitter^{a,1}, Lajos Katona^{b,1}, János Zámberi^{c,2}, Péter Takács^d,
László Fehér^d, Joris Diels^e, Miklós Bacskai^f, Zsolt Lang^f, Gergely Gyáni^f,
Pál Czobor^{a,g,*}

European Neuropsychopharmacology (2013) 23, 1383-1390

- Másfél évet felölelő (2006-2008) országos adatbázisból származó, 6700 szkizofrén páciens gyógyszerzedési és relapszus adatai alapján a hosszú hatású risperidone szignifikánsan hatékonyabb a relapszusok megelőzésben.



Az előadás vázlata: Vállaltan gyakorlatias megközelítés

- Az antipszichotikumok alkalmazása és fejlődése a klinikus szemszögéből
- 1. kihívás: Tüneti heterogenitás és hatékonyság – negatív tünetek
- 2. kihívás: Mellékhatások, szomatikus komorbiditás
- 3. kihívás: Adherencia (Terápiahűség)
- **Esettanulmányok**

Esettanulmány I.

- 24 éves egyetemista nőbeteg: erotomán téveszmék, akusztikus hallucinációk és dezorganizált viselkedés miatt kerül osztályos felvételre.
- Osztályos kezelése során riszperidon medikáció mellett tünetek gyorsan redukálódnak, ambuláns kezelés mellett depressziós tünetek és hyperprolactinaemia miatt átállítás kvetiapinra, majd aripiprazolra.
- 4 évvel később gyógyszerelhagyást követően újra pszichotikus tünetek jelentkeznek, újabb hospitalizáció szükséges. Visszaállítás aripiprazolra.
- Jelenleg (31 éves) önállóan él, dolgozik. Sajátos érdeklődési kör, nincs állandó partnerkapcsolata, de vannak barátai. Egyelőre relatív jó prognózis.

Esettanulmány II.

- 20 éves férfibeteg, betegsége 17 évesen indult. 17-20 éves kora között több mint 12 hospitalizáció, hónapokat töltött egy vidéki pszichiátriai osztályon.
- Súlyos pozitív tünetek, hallucinációk, paranoid téveszmék, dezorganizált viselkedés, szuicid magatartás. Egy alkalommal magára gyújtotta a kerti helyiséget, több alkalommal a sínek között találtak rá.
- Gyógyszeres terápia: számos próbálkozás, per os és depot antipszichotikumokkal. SE PPK-ra való felvételt követően beállítás klozapinra és paliperidonra (atípusos kombináció), türelmes várakozás („idő mint gyógyszer”).
- Elmúlt 6 évben nem volt szükség hospitalizációra. Korlátozó gondnokság alatt áll, támogatott munkát végez.

Esettanulmány III.



Gulácsy Lajos (1882 – 1932)
„Kámzsás önarckép itáliai tájban”

- 18 éves gimnazista fiút szülei kísérik ambuláns rendelésre, mivel magatartása megváltozását észlelték. Egy hete nem hajlandó gimnáziumba menni, erre nem ad semmiféle magyarázatot. Napközben szobájába zárkózik, éjszaka nagyon sokáig ébren marad, gyakran járkál a lakásban. Egy alkalommal kiabált szüleivel, egyéb agresszív viselkedést nem észleltek, többnyire csendes, visszahúzódó.
- Vizsgálatokor elmondja, hogy elmúlt napokban megvilágosodott, ezért nincs szüksége iskolára. Osztálytársai és tanárai amúgy sem értenék meg. Későbbi beszélgetés során elmondja, hogy magát megváltónak, Krisztus társának tartja. Elmúlt időben Isten jelek és közvetlen utasítások révén üzen neki.
- Legvalószínűbb diagnózis?
- Differenciáldiagnosztika? További vizsgálatok?



Esettanulmány III. folyt.

- Státuszából (2008.08.27.): Éber, pszichotikusan alterált tudat. Minden tekintetben orientált. Akusztikus hallucinációk, gondolat-felhangosodás. Kusza, inkoherens, dereisztikus, téveszmék által meghatározott gondolkodás. Inadekvát érzelmi reakciók, paramimia, bizarr pszichomotórium. Hiányzó betegségbelátás. Szuicid szándék nem kerül felszínre.
- Azóta összesen 4 alkalommal hospitalizáció, utoljára 2016-ban.
- Gyógyszeres terápia: olanzapin mellett metabolikus mellékhatások (testsúly:110 kg, hypercholesterinaemia, részleges válasz, visszaesés. Klozapin medikáció mellett viszonylag stabil.
- Ma egyetemre jár, negatív és kognitív tünetek jelentik a fő problémát. 2019. márciustól cariprazine-ra való átállítás...

Összefoglalás

- Szkizofrénia különböző fázisainak ellátása komplex, sokfaktoros feladat
- Megfelelő szer és beviteli mód kiválasztása
- Polipragmázia / terápiás túlzások elkerülése
- Negatív / Kognitív tünetek jelentősége
- Metabolikus és kardiovaszkuláris mellékhatások, morbiditás és mortalitás szkizofréniaiban
- Amiről nem beszéltünk: Innováció - izgalmas kutatási kérdések és ígéretes molekulák, melyek lehet, hogy alapjaiban változtatják meg a szkizofrénia kezelésének gyakorlatát