

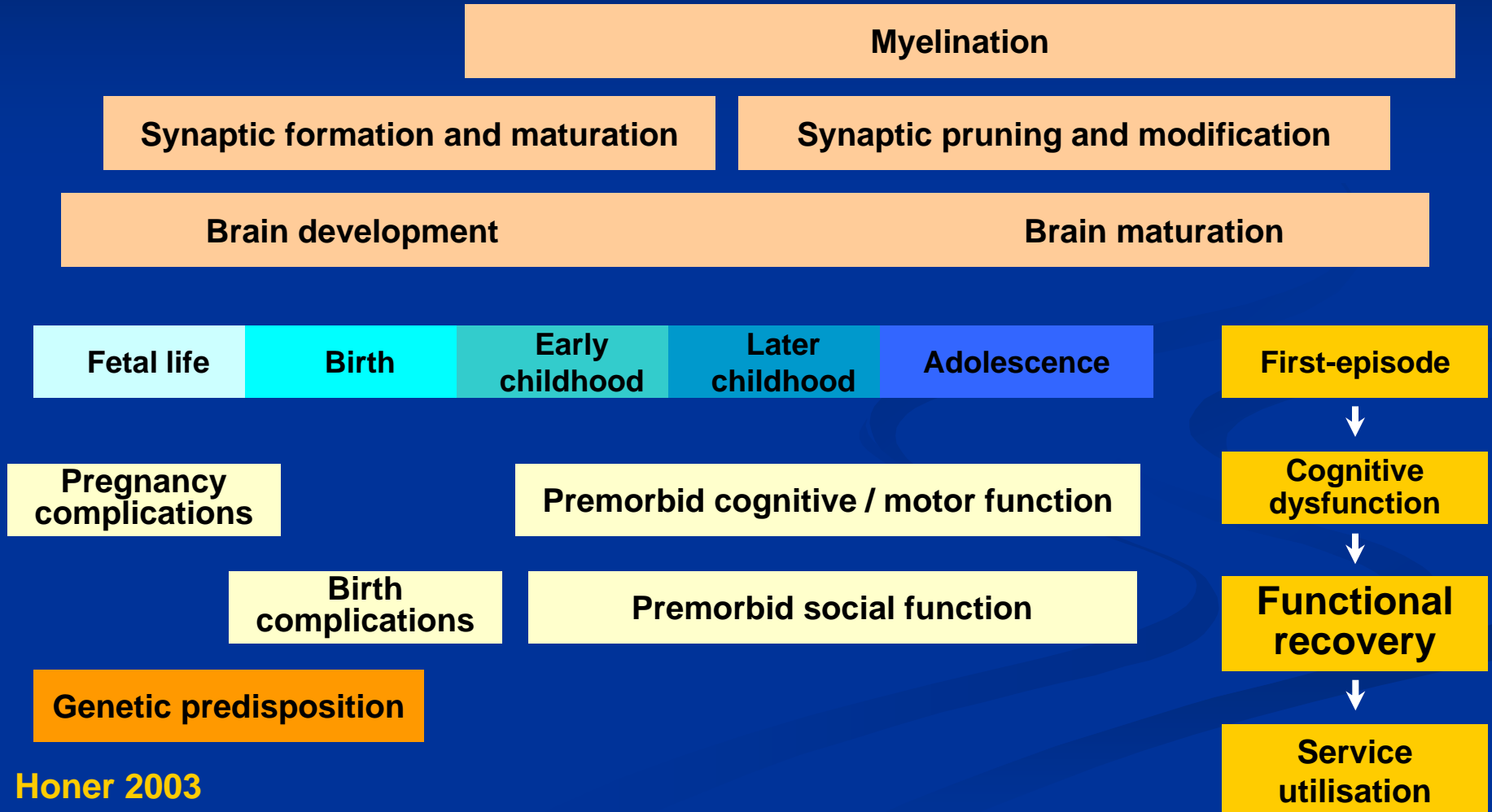
Neurolettici atipici nell'età

Evolutiva:

**Il problema degli esordi
psicotici**

Marilena Capriotti

Development, early-life experience and genetic predisposition in psychosis



The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): Design and baseline results[☆]

Josefina Castro-Fornieles^{a,*}, Mara Parellada^b, Ana Gonzalez-Pinto^c, Dolores Moreno^b,
Montserrat Graell^d, Immaculada Baeza^a, Soraya Otero^e, Cesar A. Soutullo^f

Abstract

Objective: The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS) is a multicenter, two-year, longitudinal project aiming to evaluate different clinical, neuropsychological, neuroimaging, biochemical, immunological, and genetic variables and treatment and prognostic factors in these patients. This paper describes the methods and rationale behind the study and the general characteristics of the sample.

Method: At six different centers, from March 2003 through November 2005, we consecutively recruited 110 patients, ages 9–17 years, who presented with a first psychotic episode. Controls were recruited from the same geographic areas and were matched for gender and age.

Results: Patients had lower socioeconomic status (SES) ($p=0.018$) and parental years of education ($p<0.001$) than controls. The percentage of patients recruited increased with age ($p<0.001$) and there was a higher percentage of males ($p<0.001$). The total mean PANSS score was 89.03 ± 20.1 , the positive score 23.8 ± 6.5 and the negative score 20.02 ± 8.8 . There were no significant differences between the genders with respect to age, parental years of education, SES, or scores in premorbid adjustment or general functioning. There were statistically significant positive correlations between age and positive symptoms and between all PANSS subscales and the Disability Assessment Schedule, and negative correlations between positive symptoms and global functioning. Diagnoses after the baseline evaluation were: psychotic disorder not otherwise specified (NOS) 35.5%, schizophreniform disorder 24.5%, mood disorder with psychotic symptoms 22.7%, schizophrenia 10%, schizoaffective disorder 2.7%, and other psychotic disorders 4.5%. Patients had worse premorbid adjustment ($p<0.001$) and global functioning ($p<0.001$) than controls after controlling for SES.

Conclusions: Infancy and adolescence adjustment and global functioning are lower in children and adolescents with psychotic disorders than in controls, severity of symptoms are related to general disability, and the most frequent diagnoses are psychotic disorders NOS.

RISK FACTORS AND EFFECT SIZES



(RR = 10)

Psychotic first-degree relative



Obstetric complications



Winter birth



City birth / upbringing



Cannabis use



Member of certain immigrant groups



Life events

Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: Influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study)

Immaculada Baeza^{a,b,*}, Montserrat Graell^c, Dolores Moreno^{b,d}, Josefina Castro-Fornieles^{a,b}, Mara Parellada^{b,d}, Ana González-Pinto^{b,e}, Beatriz Payá^f, César Soutullo^g, Elena de la Serna^{a,b}, Celso Arango^{b,d}

A B S T R A C T

Objective: To know the prevalence of substance use and its relationship with psychopathology at onset and after six months in children and adolescents with first episode psychosis (FEP).

Method: 110 FEP patients, aged 9–17, were assessed for substance use, and with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and other psychopathological and general functioning scales at baseline and after a six-month follow-up.

Results: Patients' substance use at baseline was: tobacco (30.9%), cannabis (29.1%), alcohol (21.8%), cocaine (8.2%), amphetamines (2.7%), LSD (1.8%) and opiates (0.90%). Six months later, there was a decrease in patients' use of cannabis ($p = 0.004$) and other drugs, except tobacco. Patients were divided, according to their baseline cannabis use, into 32 cannabis users (CU) and 78 non-cannabis users (NCU). CU were older ($p = 0.002$) and had higher PANSS positive scores ($p = 0.002$) and lower PANSS negative ($p < 0.001$), PANSS general ($p = 0.002$) and PANSS total ($p = 0.007$) scores than NCU. At six months, CU had significantly lower PANSS positive ($p = 0.010$), negative ($p = 0.0001$), general ($p = 0.002$) and total ($p = 0.002$) scores than NCU. When we divided CU at six months into previous CU ($n = 16$) and current CU ($n = 15$), previous CU had the best outcome, NCU the worst and current CU had an intermediate profile.

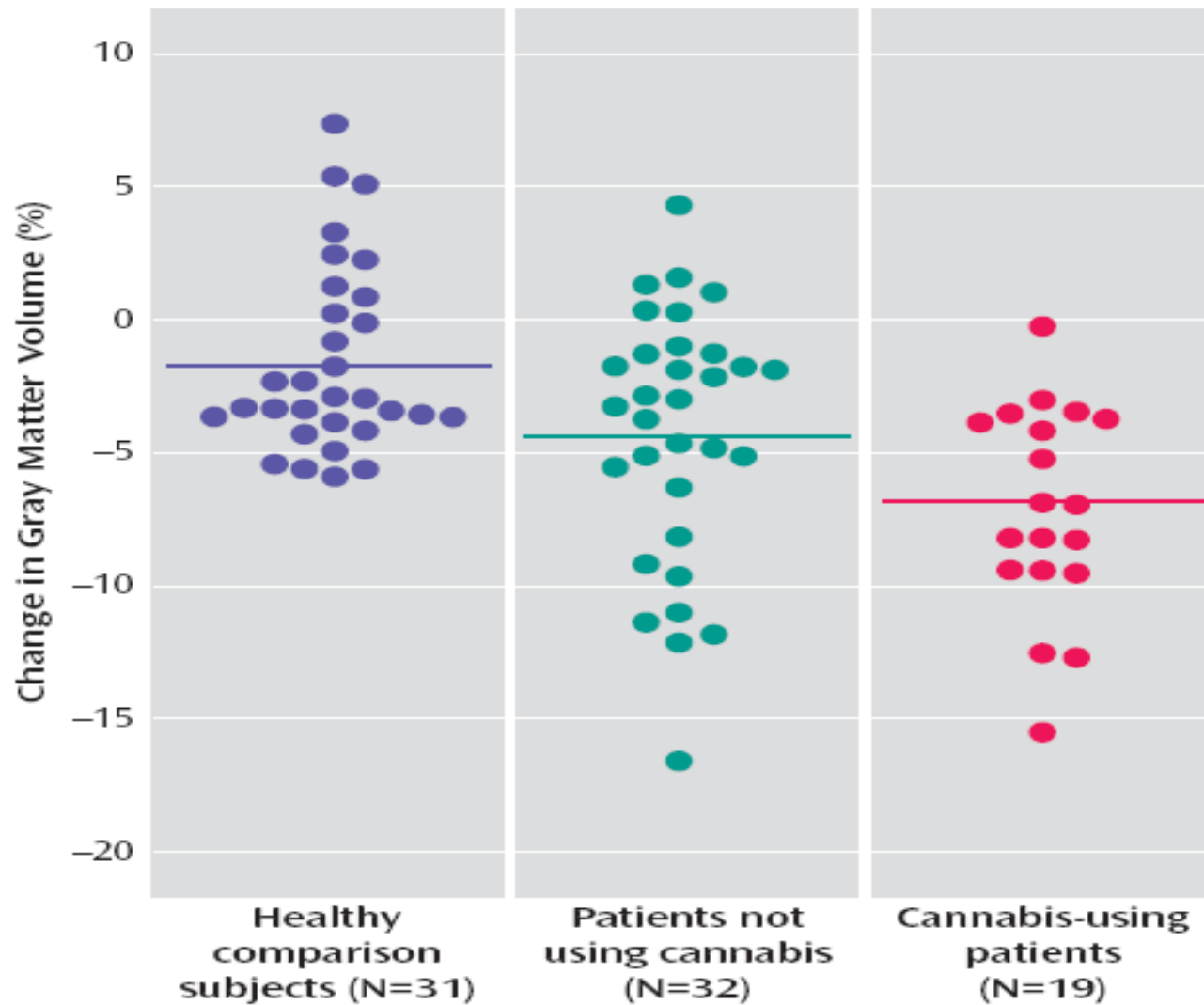
Conclusions: Cannabis use may be related to higher positive symptom scores for FEP patients, with greater improvement after six months for those who cease using cannabis.

L'uso di droghe peggiora la perdita di sostanza grigia

- Una recente ricerca dimostra che la riduzione del volume cerebrale è drammaticamente più elevata nei pazienti che assumono Cannabis e ciò peggiora drammaticamente la prognosi.

BRAIN VOLUME LOSS WITH CANNABIS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS (Am J Psychiatry 2008; 165:490–496); Monica Rais, WCahn, NVan Haren, HSchnack, ECaspers,H. Hulshoff Pol,RKahn,

FIGURE 1. Brain Volume Changes Over Time in Schizophrenia Patients and Healthy Comparison Subjects: Gray Matter Volume^a

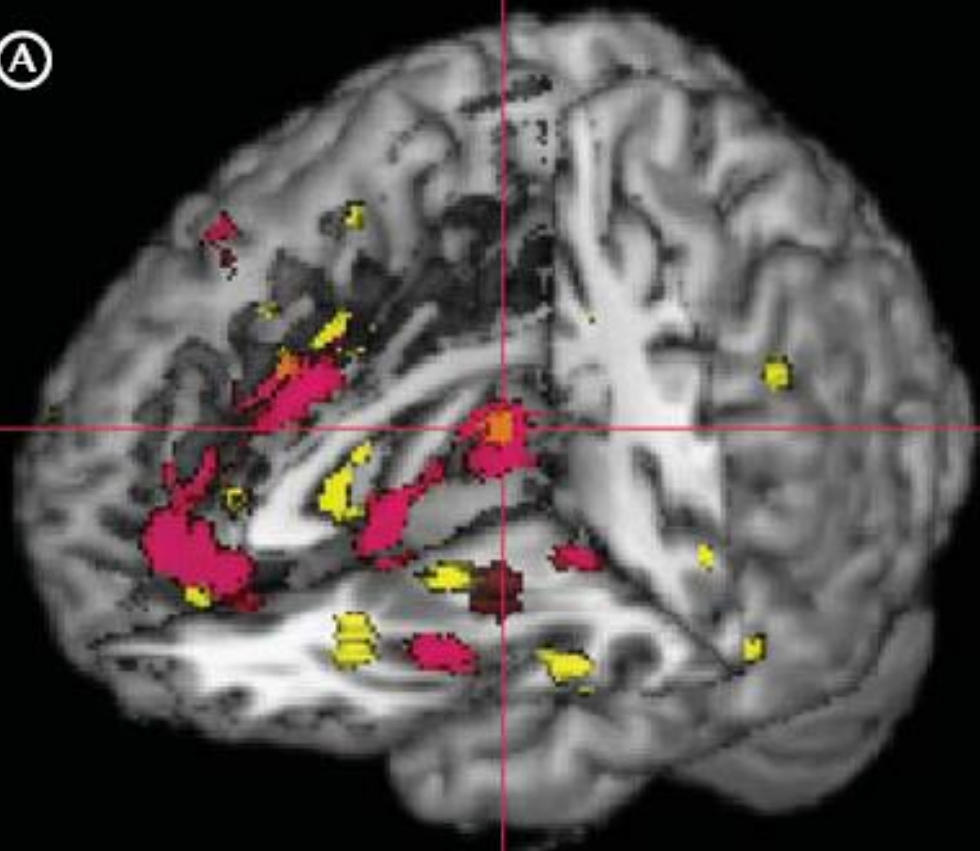


^a The univariate comparison is significant ($F=8.10$, $df=5, 76$, $p=0.001$). Pairwise comparisons show the following: cannabis-using versus healthy comparison: $p<0.001$; cannabis-using versus non-cannabis-using: $p=0.03$; non-cannabis-using versus healthy comparison: $p<0.03$.

FIGURE 2. Gray Matter Decreases in First-Episode Schizophrenia and Chronic Schizophrenia^a

- Gray matter signal decrease in first-episode schizophrenia
- Gray matter signal decrease in first-episode and chronic schizophrenia
- Gray matter signal decrease in chronic schizophrenia

A



Quali dati a proposito delle modificazioni encefaliche?

- | | |
|-------------------------------|----------------------------|
| ■ Primo episodio | Cronica |
| ■ Testa del Caudato | Insula |
| ■ Talamo dorso mediale | Giro del cingolo |
| ■ Insula giro del cingolo | Corteccia frontale/mediale |
| ■ Cort. Dorso lat. e ventrofr | |
-
- Sostanza grigia diminuisce nei gangli della base nelle forme più gravi
 -

526. Behavioral & fMRI Studies of Prefrontal Cortex in Clinical-High-Risk Early Psychosis

Tara A. Niendam¹, J. Daniel Ragland¹, Andrea Auther², Barbara Cornblatt², Jong Yoon¹, Michael Minzenberg¹, Marjorie Solomon^{1,3}, William Cook⁴, William McFarlane⁴, Cameron Carter¹

¹Psychiatry & Behavioral Sciences, University of California, Davis, Sacramento, CA, ²Feinstein Institute for Medical Research, Zucker Hillside Hospital, Long Island, NY, ³MIND Institute, University of California, Davis, Sacramento, CA, ⁴PIER Program, Maine Medical Center, Portland, ME

Background: While dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) structural abnormalities may pre-date and predict psychosis onset, it is unclear how functional deficits manifest prior to onset. A computerized cognitive control measure (AXCPT) was used in two experiments including clinical-high-risk for psychosis (CHR), first-episode schizophrenia (SZ), early psychosis (EP), help-seeking psychiatric controls (PC), and healthy control (HC) participants. We hypothesized CHRs would show deficits on the AXCPT relative to HCs, with CHR performance intermediate between controls and patients (EP, SZ).

Methods: Study 1: CHR (n=103), EP (n=20), and PC (n=21) participants from six Early Detection Intervention for the Prevention of Psychosis Program (EDIPPP)

correlated with poorer performance and global functioning.

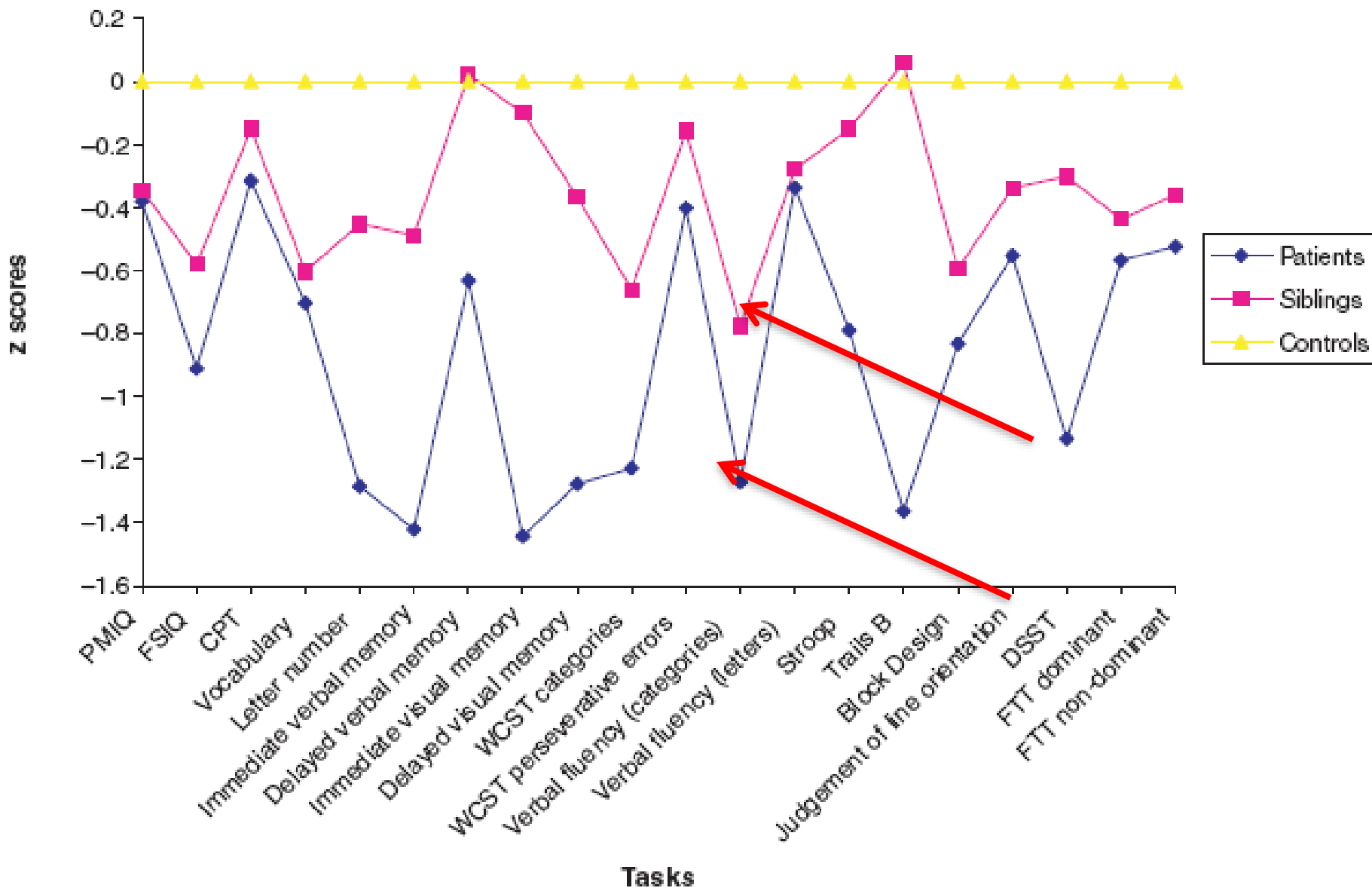
Conclusions: Individuals experiencing less than 30 days of psychosis show cognitive control deficits similar to those seen in SZ, demonstrating that cognitive impairment appears early in the development of psychotic illness. CHR individuals show cognitive control impairment and reduced DLPFC activation, compared to controls, that is associated with poor global functioning. Findings support early intervention strategies targeting cognition. Additional clinical and functional outcome data will be presented.

Supported by NIMH 5R01MH059883

Parenti di primo grado

- I parenti di primo grado non affetti da schizofrenia condividono un simile profilo di deficit neurocognitivo per la fluenza verbale dei pazienti. Tale deficit appare mediato dal QI.

Hughes et al. Acta Psychiatr Scand 2005; 111: 185–192



533. Adolescent Offspring of Schizophrenia Patients Show Reduced Amygdala-Related Modulation of Memory Systems During Affective Memory Task

Patrick J. Pruitt¹, Eric R. Murphy², Matcheri S. Keshavan³, Usha Rajan¹, Caroline Zajac-Benitez¹, Vaibhav A. Diwadkar¹

¹Psychiatry & Behavioral Neuroscience, Wayne State University, Detroit, MI, ²Psychology, Georgetown University, Washington, DC, ³Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard University, Boston, MA

Background: Studies indicate that the amygdala modulates activity in the memory systems of the healthy brain (Packard & Teather, 1998). This modulation may reflect normal functioning of the fronto-limbic affective pathway. Adolescent offspring of schizophrenia patients (Scz-Off) are an important group in whom to study impaired processing within this pathway. Here we assessed amygdala modulation of frontal and striatal regions to negatively valenced stimuli during an affective appraisal task in a group of Scz-Off and control subjects (HC) with no family history of psychosis.

Methods: Nineteen Scz-Off (7 females, mean age = 14.3 yrs) and 25 HC (8 females, mean age = 14.6 yrs) participated. During fMRI, faces (Ekman & Oster, 1979) and control images were presented (3s/face) sequentially. Subjects judged if the affect depicted on a face was the same as that on the previous face. fMRI was conducted on a Bruker MedSpec 4T system (345 EPI scans; TR=2s; 24 slices; 3.8x3.8x4mm). Modulatory interactions were assessed using Psychophysiological Interaction (PPI; Friston et al., 1997), with amygdala as the seed.

Results: Scz-Off showed significantly reduced amygdala modulation of prefrontal cortex ($t_{83}=2.78$, $qFDR<.05$, $x=-22$, $y=41$, $z=37$) and a trend toward reduced amygdala modulation of basal ganglia ($t_{83}=2.08$, $qFDR<.1$, $x=-18$, $y=-5$, $z=22$) than HC in response to negative stimuli.

Conclusions: Reduced amygdala modulation of memorial regions may reflect a disordering in the critical fronto-limbic affective pathway in Scz-Off, and may underlie deficits in social behavior during adolescence that are characteristic of this population.

Supported by NIMH68680

BIOL PSYCHIATRY 2010;

537. Adolescent Schizophrenia Offspring with Prodromal Symptoms Show Hypoactivation in Fronto-Striatal Regions During Sustained Attention Task

Jamie M. Segel¹, Patrick J. Pruitt¹, Eric R. Murphy², Matcheri S. Keshavan³, Usha Rajan¹, Caroline Zajac-Benitez¹, Vaibhav A. Diwadkar¹

¹Department of Psychiatry and Neuroscience, Wayne State University, Detroit, MI, ²Department of Psychology, Georgetown University, Washington, DC, ³Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard University, Boston, MA

Background: Adolescent offspring of schizophrenia patients (SCZ-Off) are characterized by an increase in prodromal symptoms (Diwadkar & Keshavan, 2004). However, the relationship between observed symptoms and independent measures of brain function in this group are not understood. In a group of SCZ-Off, we evaluated whether prodromal symptoms modulated activity in fronto-striatal regions during sustained attention.

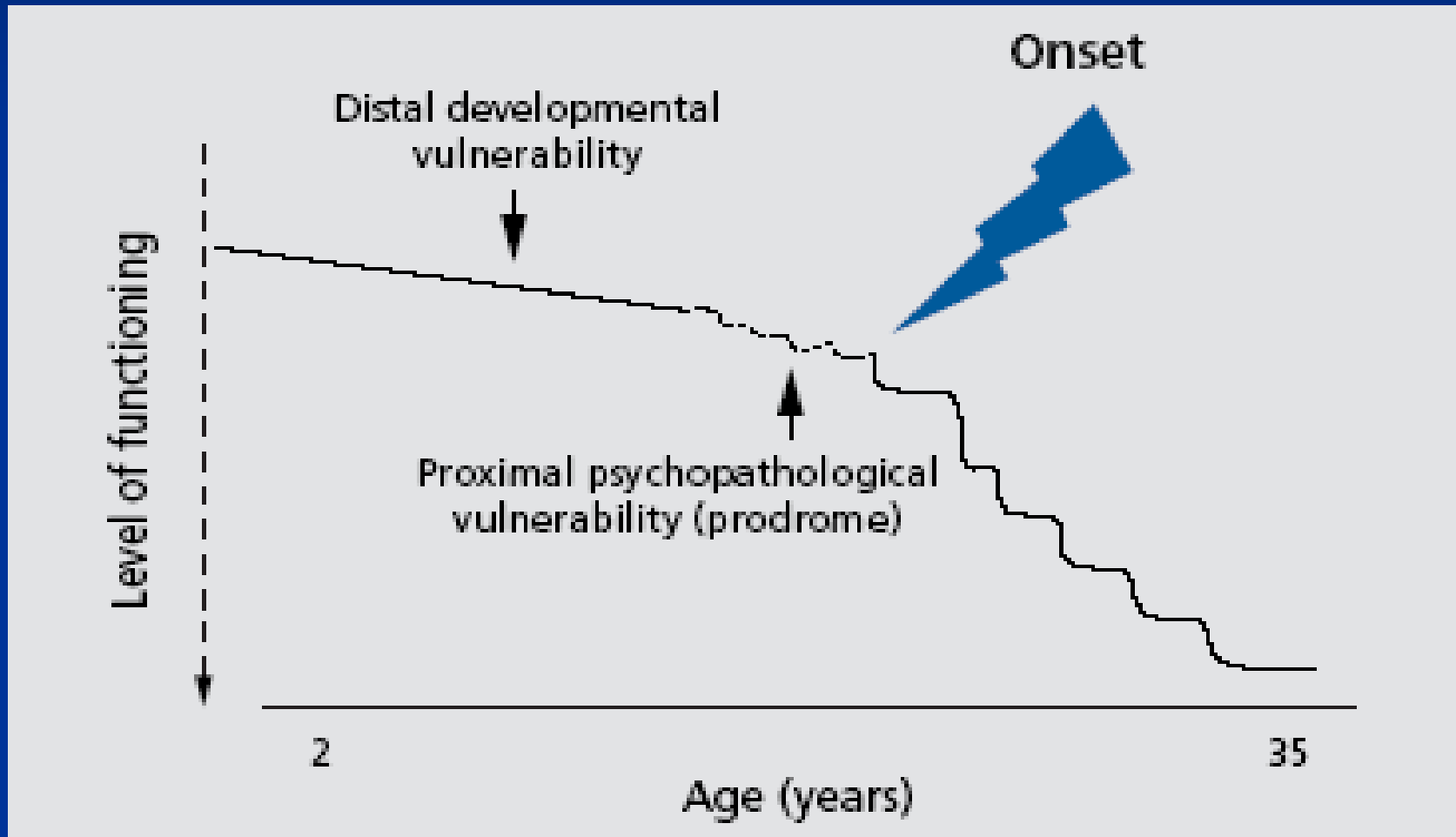
Methods: Nineteen controls (HC; no family history of psychosis to the 2nd degree; age=14.4 yrs) and 14 SCZ-Off participated. SCZ-Off were cleaved into high and low functioning sub-groups based on the GAF-M (Miller et al., 2003); SCZ-Off-HF were characterized by absent or minimal prodromal symptoms (n=5; 3 males; mean age=13.2), SCZ-Off-LF were characterized by transient to severe prodromal symptoms (n=9; 7 males; mean age=13.4). During fMRI (4T Bruker MedSpec) all subjects performed a modified continuous performance task (identical pairs). Three digit numbers were presented in rapid sequence (50ms, 250 ms SOA); subjects indicated when a number was repeated. Control epochs used passive viewing. Data were processed with SPM5.

Results: Relative to both HC and SCZ-Off-HF, SCZ-Off-LF showed significant hypo-activation in fronto-striatal regions central to sustained attention including the anterior cingulate, dorso-lateral prefrontal cortex and basal ganglia (Maldjian et al., 2003; $t_{28}=3.71$, $p_{FWE}<.05$, $x=-6$, $y=9$, $z=-25$; $t_{28}=4.50$, $p_{FWE}<.05$, $x=-30$, $y=19$, $z=-32$; $t_{28}=3.01$, $p_{FWE}<.05$, $x=14$, $y=8$, $z=11$). By comparison, no differences were observed in primary visual cortex.

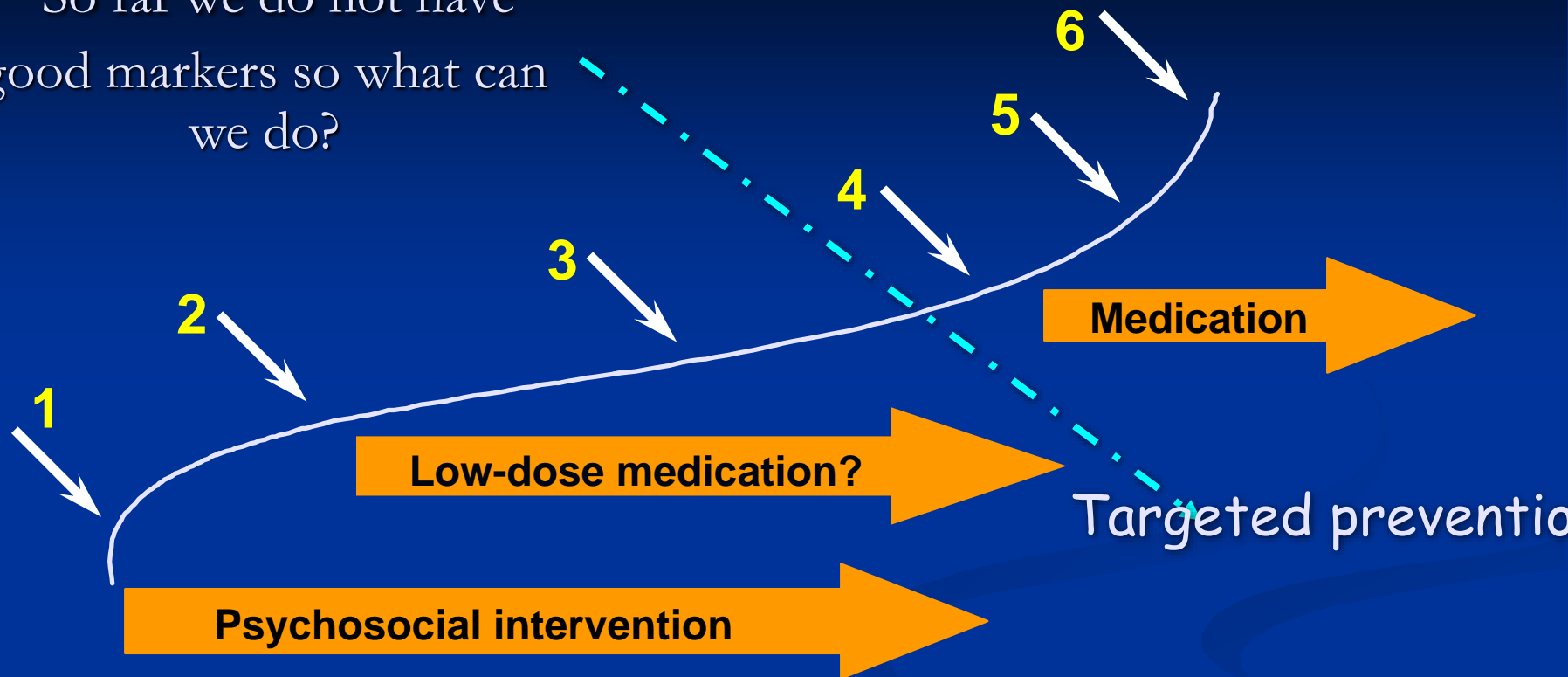
Conclusions: Objective measures of cortico-striatal function during fundamental processing may be sensitive to prodrome related clinical symptoms in SCZ-Off. The clinical relevance of these findings remains to be explored.

Supported by MH68680

Espressione pre-psicotica di malattia



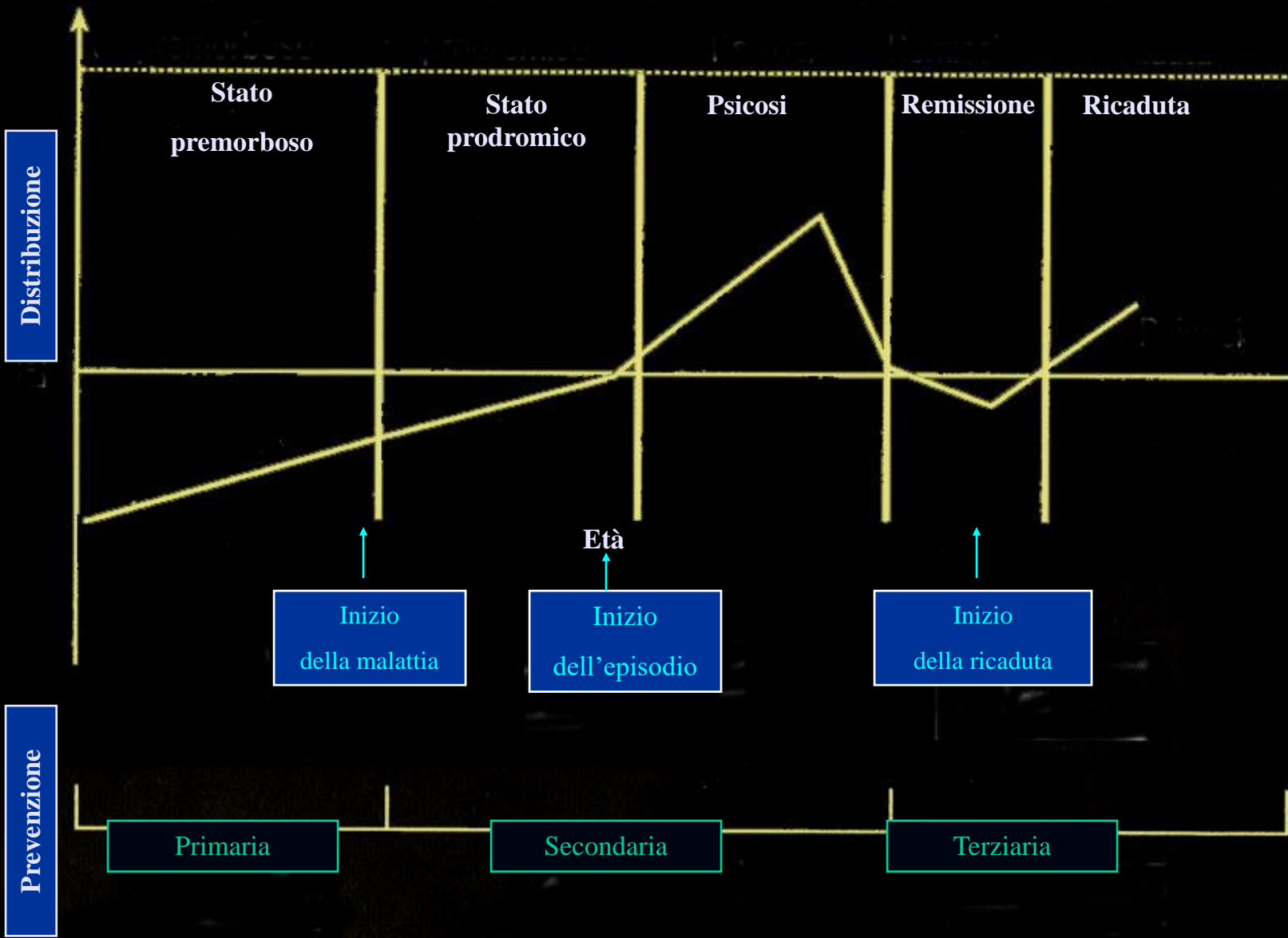
So far we do not have good markers so what can we do?



1. Patient experiences early behavioural changes
2. Family or friends notice non-specific changes in patient
3. Patient first notices pre-psychotic symptoms in self
4. Family or friends first notice pre-psychotic symptoms in patient
5. Psychotic symptoms emerge
6. First psychotic intervention (hospitalization)

Un servizio che si occupa di esordi psicotici dovrebbe

- Ridurre lo stigma associato alla psicosi, migliorare professionalmente e favorire la consapevolezza sull'intervento preventivo a favore di un intervento precoce ed intensivo
- Ridurre il numero di giovani che rimangono senza diagnosi e trattamento
- Sviluppare una presa in carico consapevole, utilizzare interventi basati sulle evidenze scientifiche e promuovere la ripresa dei pazienti dalle crisi psicotiche durante le fasi iniziali di manifestazione dei disturbi psicotici.



Distribuzione

Prevenzione

Stato premorboso

Stato prodromico

Psicosi

Remissione

Riaduta

Inizio della malattia

Età
Inizio dell'episodio

Inizio della ricaduta

Primaria

Secondaria

Terziaria

RIDURRE IL RITARDO NEL FARE DIAGNOSI

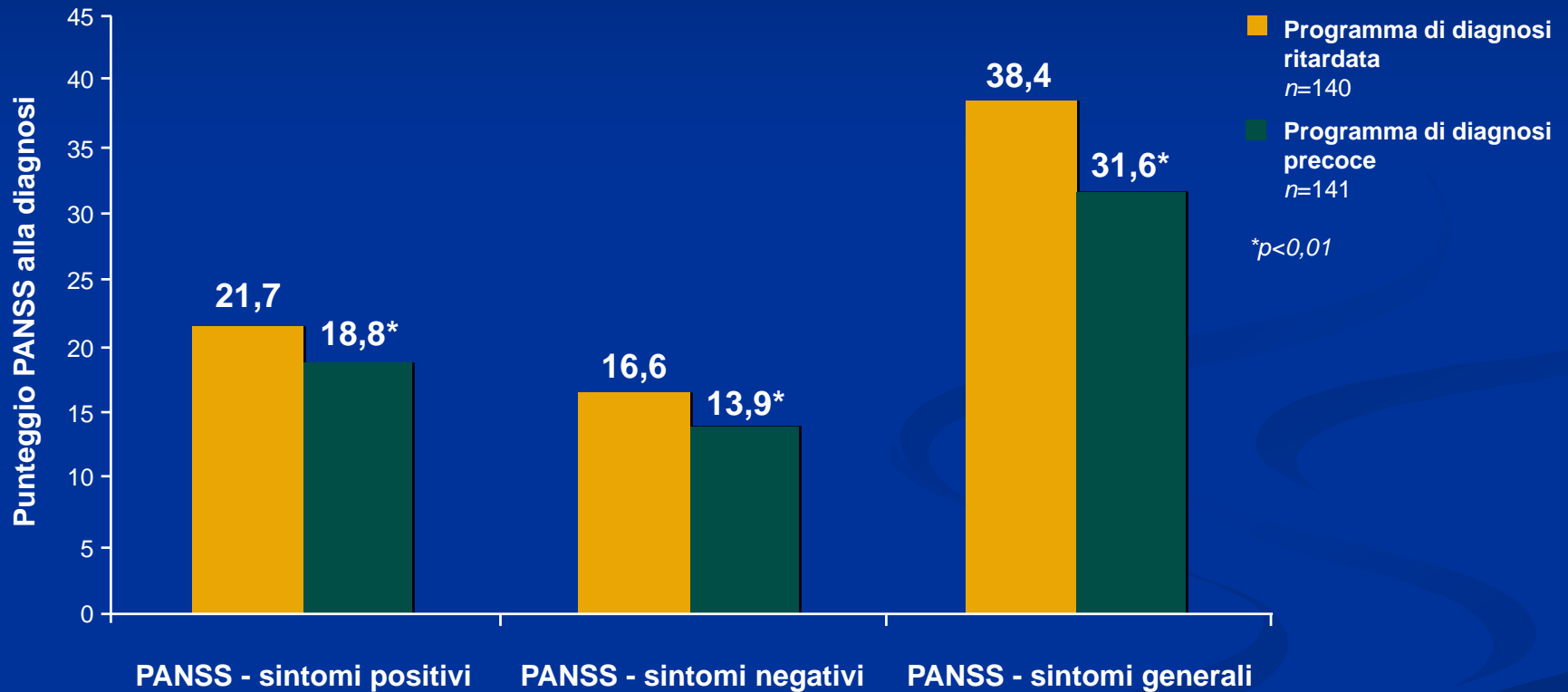
■ Duration of Untreated Psychosis DUP

E' il tempo che passa dalla comparsa dei sintomi psicotici alla prima prescrizione di antipsicotici

□ Duration of Untreated Illness DUI

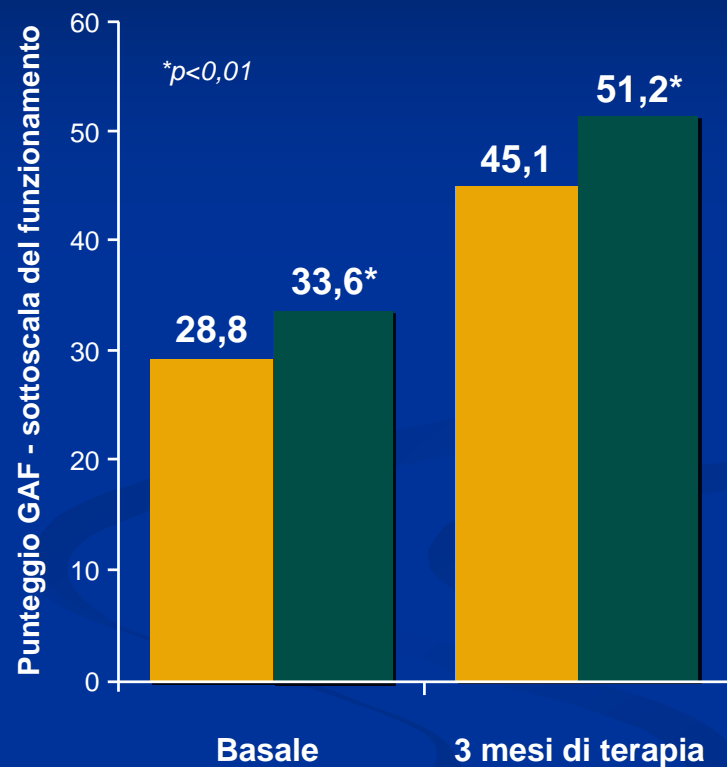
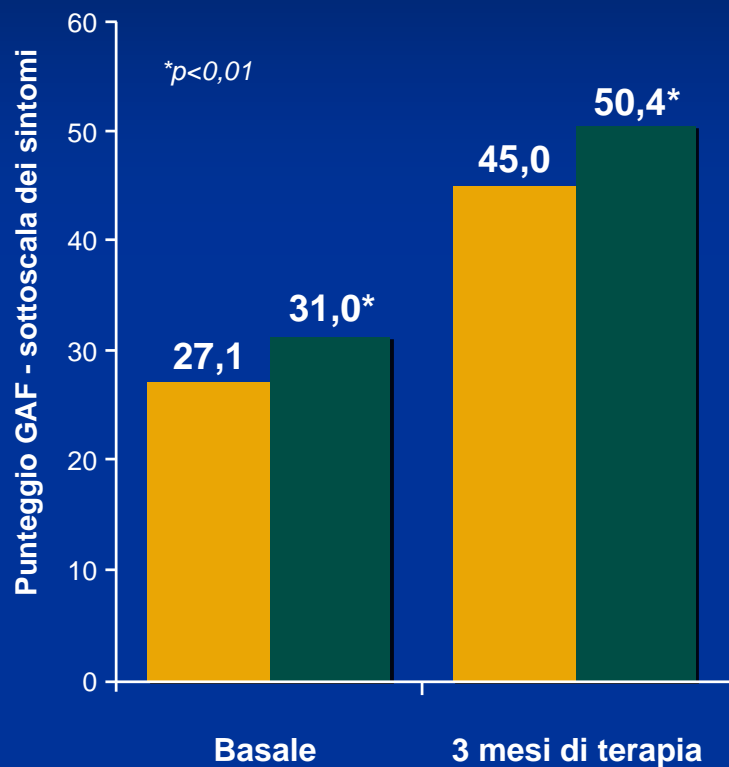
E' il tempo che passa dal riconoscimento di un disagio individuale e la prima prescrizione di antipsicotici

Influenza della diagnosi precoce sui sintomi positivi e negativi al basale



Elaborazione grafica di dati tabellari

Influenza della diagnosi precoce sul funzionamento



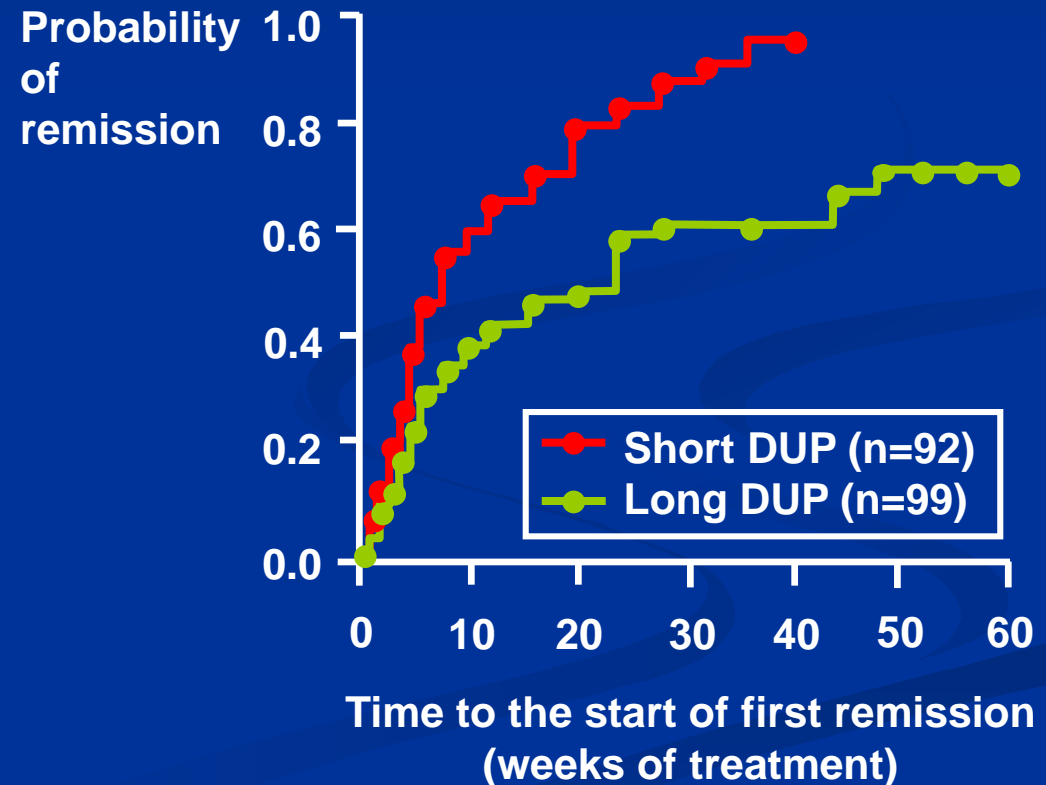
Elaborazione grafica di dati tabellari

Impact of DUP on the probability of remission

1-year study

- Duration of untreated psychosis (DUP) on 1-year outcome in first-episode patients
- The rate and level of remission were significantly higher for patients with DUP <22 weeks

2-year study



L'intervento precoce nelle psicosi all'esordio

Se si ritarda nel trattamento ?

- Remissione più lenta, prognosi meno favorevole
- Aumento rischio di suicidio e depressione
- Relazioni sociali diminuite o perse
- Interruzioni di attività (studio, lavoro)
- Difficoltà nell'assolvere le cure parentali
- Condotte al limite ed abuso di sostanze
- Ripetute ospedalizzazioni
- Costituzione dello stigma
- Aumento dell'inadeguatezza e perdita dell'autostima

Benefici potenziali degli interventi precoci nelle psicosi all'esordio

- Migliore ripresa^{1,2}
- Più pronta e completa remissione dei sintomi^{2,3}
- Migliore atteggiamento verso i trattamenti
- Minor livello di emotività espressa e di vischiosità familiare⁴
- Minore resistenza ai trattamenti

1. Birchwood and Macmillan, 1993

2. McGorry et al, 1995

3. Loebel et al, 1992

4. Stirling et al, 1991

Esordi Psicotici: definizione clinica

Intendiamo per esordi psicotici, quei disturbi mentali, intercorrenti nell'adolescenza e prima età adulta (18-25 anni)* in cui vi è una errata interpretazione e comprensione della reale natura di alcuni eventi che si manifesta attraverso la comparsa di alcuni sintomi:

- disturbi della percezione (Allucinazioni)
 - disturbi di credenze ed interpretazioni dell'ambiente (Deliri)
 - tratti disorganizzati del linguaggio (Disturbi del pensiero).
-
- *Early onset schizophrenia (EOS) <18 anni
 - *Very early onset schizophrenia (VEOS) <13 anni

Fase Prodromica

- **Stato mentale a rischio:**

Un insieme di sintomi e segni che aumentano la vulnerabilità alle psicosi

- **Prodromi (dal greco=precursore):**

La primissima forma di un disturbo psicotico

Il concetto di prodromo attualmente è fortemente retrospettivo (ricostruzione a posteriori degli iniziali sintomi e cambiamenti comportamentali, in soggetti con psicosi già sviluppata).

Le ricerche cliniche dovrebbero focalizzarsi sui cambiamenti nelle esperienze soggettive e nei comportamenti delle persone giovani a "rischio" di psicosi o "stati mentali a rischio"

(Eaton et al 1995)

Fase Prodromica: da trattare?

- The Bonn Scale for Assessment of Basic Symptoms è stata usata per valutare 695 pazienti seguiti in follow-up per pi' di 10 anni
 - L'assenza di sintomi prodromici esclude lo sviluppo di un primo episodio psicotico nel 96% dei casi
 - La presenza di disturbi del pensiero, del linguaggio e di dispercezioni predice lo sviluppo di un primo episodio psicotico nel 91% dei casi
- Il trattamento farmacologico dei casi prodromici ha limiti di carattere di efficacia ed etici

Yung & McGorry 1996; Klosterkötter et al 2001; Lieberman et al 2001



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Schizophrenia Research 61 (2003) 7–18

SCHIZOPHRENIA
RESEARCH

www.elsevier.com/locate/schres

The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis

I. Study rationale and design

T.H. McGlashan^{a,*}, R.B. Zipursky^b, D. Perkins^c, J. Addington^b, T.J. Miller^d, S.W. Woods^d, K.A. Hawkins^d, R. Hoffman^d, S. Lindborg^e, M. Tohen^e, A. Breier^e

Abstract

The first double-blind placebo-controlled clinical trial of an atypical neuroleptic medication is being conducted in symptomatic treatment-seeking patients meeting new diagnostic criteria for a putative prodromal syndrome. This identifies them as being at high risk for developing psychosis in the near future. The study aims include prevention of psychosis onset and disability, as well as palliation of ongoing symptomatology.

This report presents the study rationale and design. Recent studies will be reviewed that have advanced our knowledge about the early course of schizophrenia and our ability to predict onset prospectively, advances that have rendered prodromal intervention research feasible and ethical. The study design has many novel features. It tests for prevention versus delay in psychosis onset, as well as for efficacy and safety in a newly defined clinical population. This has required the development of innovative clinical research assessment instruments and a new operational definition of psychosis onset. The integration of these novel elements into an otherwise typical clinical trial design is detailed. The companion report will address sample recruitment and the clinical phenomenology at baseline of this putative “prodromal” entity.

© 2003 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Schizophrenia; Prodrome; Prevention; Early intervention; Olanzapine



ELSEVIER

Schizophrenia Research 54 (2002) 177–186

SCHIZOPHRENIA
RESEARCH

www.elsevier.com/locate/schres

The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives

Barbara Cornblatt*, Todd Lencz, Michael Obuchowski

Abstract

Interest in the prodromal stage of schizophrenia the stage directly preceding the onset of psychosis has recently undergone a dramatic increase. To a great extent, this has resulted from the convergence of two very different research traditions. Many treatment researchers have moved from a concern with symptom control to an interest in prevention and view the prodrome as the optimal stage to begin intervention with anti-psychotics. High-risk researchers, who view the identification of accurate risk factors as necessarily preceding preventive programs, have begun to move from the premorbid to the prodromal phase as the most effective starting point. Thus, researchers in both traditions have targeted the schizophrenia prodrome as the most likely gateway to prevention. However, clashes between the two traditions in approaches, methodology and research goals have also led to considerable controversy. Such issues as how best to define the prodrome, what the actual risk for schizophrenia is among prodromal individuals, and what type of medication should be used remain largely unresolved. The Hillside Recognition and Prevention (RAP) Program has been designed to address many of these and related questions. Within a naturalistic treatment framework, the RAP program combines both high-risk and treatment research strategies. Preliminary findings from a 3-year RAP pilot study, for example, suggest that the prodrome is a developmentally complex phase of schizophrenia, that it consists of distinctly different subgroups and that novel anti-psychotics are clearly beneficial for some but not all individuals. Depending upon clinical characteristics and phase of the prodrome, anti-depressants also appear highly effective. © 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Prodrome; RAP; Risk factors

Interventi precoci
in soggetti a rischio
o in fase prodromica
di schizofrenia



- **Quesito A3: qual è il ruolo dei trattamenti farmacologici nelle persone a rischio e/o in fase prodromica di schizofrenia?**
- L'impiego dei trattamenti farmacologici nei soggetti a rischio o in fase prodromica di schizofrenia, al fine di prevenire l'insorgenza di malattia o di migliorare l'evoluzione clinica della stessa, è controverso.

PRIMO EPISODIO (F.E.P.)

- Presenta tipici aspetti psicotici come deliri, allucinazioni,
■ e disturbi formali del pensiero.
- Altri sintomi sono depressione, disturbi ossessivo-compulsivi,
■ disturbi dissociativi post-traumatici, di ansia e di abuso di sostanze.
- Costituisce, di fatto, il primo episodio di psicosi, nel quale
■ i servizi sanitari hanno un ruolo chiave nel favorire una compliance
■ nel paziente e favorire i successivi interventi.
- Obiettivi sono:
 - - **Risoluzione dell'episodio acuto**
 - - **Prevenzione dei sintomi di comorbidità e precoce loro
trattamento**
 - - **Promozione di un adattamento e di recupero psicosociale**
 -

La valutazione

- Anamnesi positiva (high risk psychosis)
- Colloquio clinico
- Scale (BPRS; SANS, SAPS, Young Mania Scale, MARDS, etc.)
- Comorbilità (sostanze, DOC, Disturbi personalità cluster A)
- Alcuni tentativi parziali con farmaci (cura non specializzata)

Le psicosi all'esordio

- Disturbi psicotici:
 - Schizofrenia
 - Disturbo schizoaffettivo
 - Disturbo schizofreniforme
 - Disturbo delirante
 - Disturbo psicotico breve
 - Disturbo bipolare (con caratteristiche psicotiche)
 - Congrue all'umore
 - Non congrue all'umore
 - Depressione maggiore (con caratteristiche psicotiche)
 - Congrue all'umore
 - Non congrue all'umore
- NOTA BENE: I disturbi psicotici all'esordio presentano molte caratteristiche in comune che rendono difficile la diagnosi differenziale

Primo episodio psicotico: Importanza del controllo dei primi sintomi

- Stabilizzare il paziente
- Ripristinare un senso di padronanza nella famiglia
- Ridurre la possibilità di nuova ospedalizzazione
- Ridurre il rischio di comportamenti violenti o suicidali
- La lunga durata dei sintomi psicotici pretrattamento (durata della psicosi non trattata o DUP) predice un tempo maggiore alla remissione nonché un minor grado di remissione

Primo episodio psicotico: Vantaggi dell'intervento precoce

- Riduzione dei ricoveri
- Riduzione dei costi
- Minori ricadute
- Minori neospedalizzazioni
- Minor preoccupazione familiare- diminuzione delle emozioni espresse
- Miglior atteggiamento verso la cura
- Maggior accondiscendenza alle stesse da parte del paziente

Gli interventi precoci

nella schizofrenia

LINEA GUIDA

DOCUMENTO 14

ottobre 2007

Sistema nazionale

per le linee guida

PANEL MULTIDISCIPLINARE

Corrado Barbui, Sezione di Psichiatria e Psicologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona, Verona

Salvatore Cappello, ASL Latina, Centro di Salute Mentale, Aprilia

Giovanni de Girolamo, Agenzia Sanitaria Regionale, Assessorato alla Salute, Regione Emilia Romagna, Bologna

Salvatore De Masi, Dipartimento di Prevenzione, Azienda USL6 Livorno

Anna Meneghelli, Dipartimento di Salute Mentale, Azienda Ospedaliera, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Giovanni Neri, Dipartimento di Salute Mentale, Azienda USL di Modena

Angelo Picardi, Reparto di Salute Mentale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Letizia Sampaolo, Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità, Roma

GRUPPO DI STESURA DEL DOCUMENTO

Salvatore De Masi

Letizia Sampaolo

Salvatore Cappello

Angelo Picardi

Giovanni de Girolamo

Anna Meneghelli

Documentazione,

Istituto Superiore di Sanità, Roma

GRUPPO DI FORMAZIONE PER L'ESTRAZIONE DATI

Enea Spada, Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee

Guida, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Maria Elena Tosti, Reparto di Epidemiologia Clinica

e Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità, Roma

REFEREE

Mario Maj, Dipartimento di Psichiatria, Università di Napoli SUN

Vincenzo Pastore, Associazione Cure Palliative di Livorno, Onlus, A.C.P.

Michele Procacci, Centro Salute Mentale UOC XIX DSM ASL Roma E

Mirella Ruggeri, Sezione di Psichiatria e Psicologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona, Verona

Michele Tansella, Sezione di Psichiatria e Psicologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona, Verona

Paolo Brambilla, Sezione di Psichiatria e Psicologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica,

Università di Verona; Cattedra di Psichiatria, Dipartimento

di Patologia e Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Udine

Interventi precoci in soggetti al primo episodio psicotico



- **Quesito B3: qual è il ruolo dei trattamenti farmacologici nelle persone al primo episodio psicotico?**
- E' raccomandato il trattamento farmacologico dei soggetti al primo episodio di schizofrenia. L'alternativa tra farmaci di prima e seconda generazione (atipici) deve essere valutata caso per caso, in considerazione della minore incidenza di sintomi extrapiramidali e del maggior rischio di effetti metabolici che possono emergere a seguito dell'uso di farmaci atipici.

Interventi precoci in soggetti al primo episodio psicotico



- **Quesito B4: qual è il ruolo dei trattamenti farmacologici nel periodo che segue il primo episodio psicotico?**
- La terapia farmacologica del paziente schizofrenico nel periodo che segue l'esordio psicotico è efficace nel ridurre le ricadute. L'impiego dei farmaci in questa specifica fase della patologia è raccomandato, mentre sono necessari ulteriori studi per verificare l'impatto di tale terapia sulla prognosi a lungo termine.

Interventi precoci in soggetti al primo episodio psicotico



- **Quesito B5: qual è il ruolo dei trattamenti psicologici (psicoterapeutico, psicoeducativo, familiare e psicosociale) nel periodo che segue il primo episodio psicotico?**
- Sono raccomandati trattamenti di tipo psicoeducativo familiare indirizzati a singoli nuclei familiari e il *training* di competenza sociale nel periodo che segue il primo episodio psicotico.
- Esistono prove di efficacia della CBT che consentono di raccomandare tale terapia in sinergia con altre strategie terapeutiche.

Interventi precoci in soggetti al primo episodio psicotico



- **Quesito B6: qual è la configurazione ottimale dei servizi destinati all'identificazione e al trattamento delle persone al primo episodio psicotico e/o nel periodo che segue il primo episodio psicotico (in termini di strutture, personale e modalità di intervento)?**
- Sono raccomandati il regime di Trattamento assertivo di comunità (ACT) e le caratteristiche di multidisciplinarietà, domiciliazione e flessibilità, quali elementi indispensabili a un buon funzionamento di servizi dedicati all'identificazione e trattamento precoci di soggetti al primo episodio schizofrenico.

Principi di buona pratica clinica

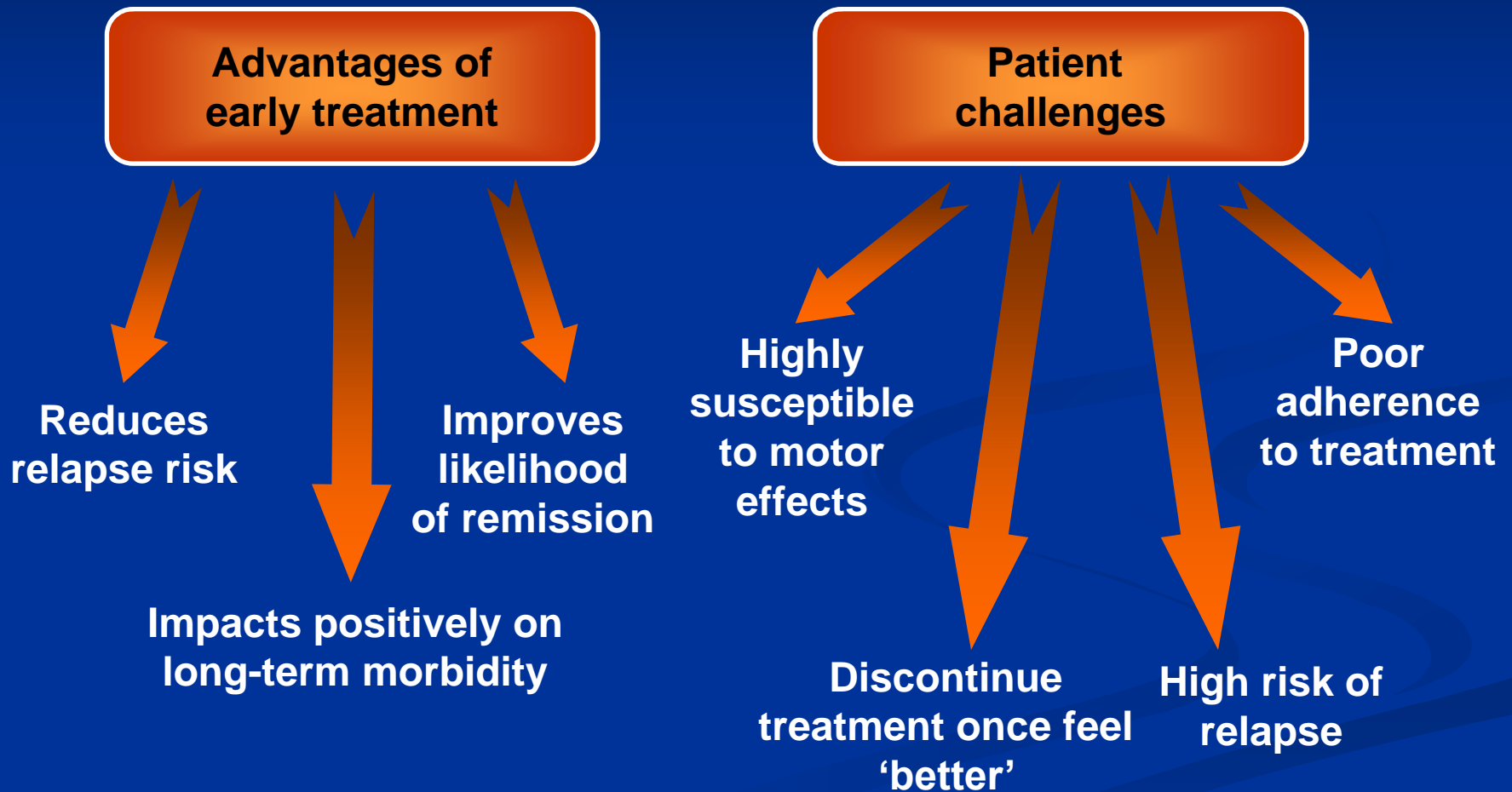
INTERVENTO PSICOFARMACOLOGICO

ESORDI PSICOTICI

Primo episodio psicotico: Indicazioni per la cura farmacologica

- Accurata selezione farmacologica ed utilizzo della dose minima efficace
- Considerare il rischio/vantaggio per il paziente individuale
- La scelta del farmaco è particolarmente importante se sono presenti sono fattori di rischio

The importance of early identification and treatment initiation



HIGHEST PREDICTORS OF NON-ADHRENCE

- Stigma
- Denial of illness (individual or family)
- Drug-induced dysphoria/movement disorders
- Weight gain
- Sexual Dysfunction
- Cost

Istituto Nazionale per l' Eccellenza Clinica (NICE)

**Antipsicotici atipici
trattamento di eccellenza
degli esordi psicotici.**

Perché?

Si fa riferimento alla **Diagnosi dimensionale**:

- Coniuga aspetti neurobiologici con quelli clinici
- Favorisce la scelta dell' antipsicotico più idoneo (secondo l'evidenza che gli antipsicotici hanno un'azione diversa e specifica sulle singole dimensioni psicopatologiche).

Principali indicazioni per il trattamento farmacologico del primo episodio psicotico (NICE, 2002)

- I farmaci atipici dovrebbero essere considerati nella scelta delle terapie di prima linea
- Laddove occorra più di un farmaco atipico, dovrebbe esser prescritto quello più economico
- Gli antipsicotici atipici e tipici non dovrebbero essere prescritti insieme fatta eccezione per i cambi di terapia

Principali raccomandazioni per il trattamento farmacologico del primo episodio psicotico

(NICE, 2002) (continua)

- I pazienti che non rispondono a due diversi antipsicotici (uno atipico) dovrebbero essere trattati con clozapina
- La terapia farmacologica dovrebbe essere considerata solo parte di un programma terapeutico globale

Algoritmo della terapia per il primo episodio psicotico

(NICE, 2002)

Iniziare un antipsicotico atipico

Titolare alla minima dose efficace

Adattare la dose in base alla risposta e alla tollerabilità

Tolleranza
effettiva

Valutare in 6-8 settimane

Nessuna

o lieve
risposta

Continuare ad un dosaggio efficace

Non efficace

Cambiare farmaco e seguire il suddetto procedimento

Cambiare farmaco
Considerare depot

Non efficace

Terapia di risposta

Clozapina



Schizophrenia

Implementing NICE guidance

2009

NICE clinical guideline 82



Pharmacological interventions

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

Interventions for people with schizophrenia whose illness has not responded adequately to treatment

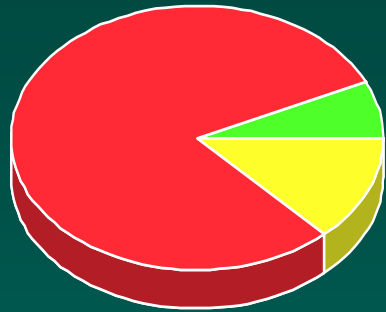
- Review the diagnosis.
- Check adherence to antipsychotic medication, and the dose and duration.
- Review engagement with and use of psychological treatments.
- If family intervention undertaken suggest CBT.
- If CBT undertaken suggest family intervention for people in close contact with their families.
- Consider other causes of non-response.

Interventions for people with schizophrenia whose illness has not responded adequately to treatment

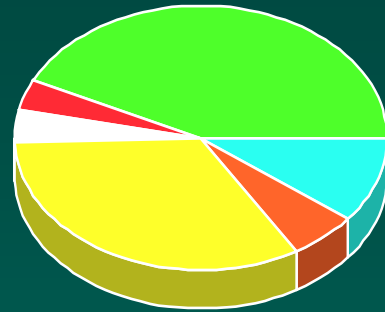
Offer clozapine to people with schizophrenia whose illness has not responded adequately to treatment despite the sequential use of adequate doses of at least two different antipsychotic drugs. At least one of the drugs should be a non-clozapine second-generation antipsychotic.

QUALE
EFFICACIA DEI
FARMACI?

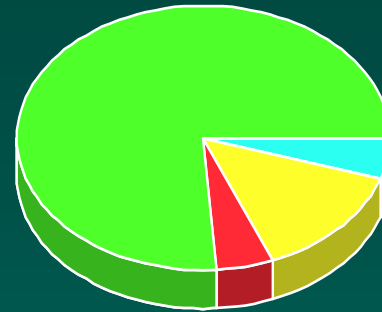
Atypical Antipsychotics In Vivo Binding Affinities



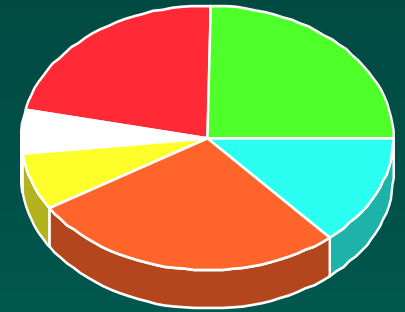
Haloperidol



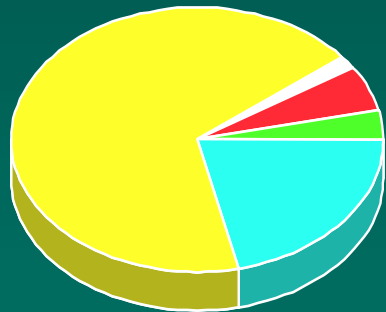
Clozapine



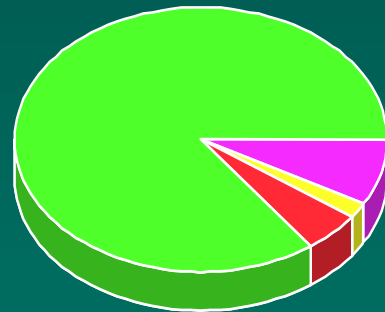
Risperidone



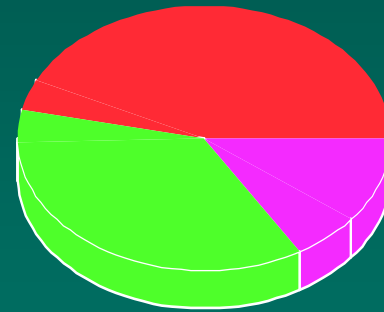
Olanzapine



Quetiapine



Ziprasidone



Aripiprazole



Randomised controlled trials of first-episode patients


**Comparison of Atypicals in
First-Episode psychosis (CAFE)**

Objectives

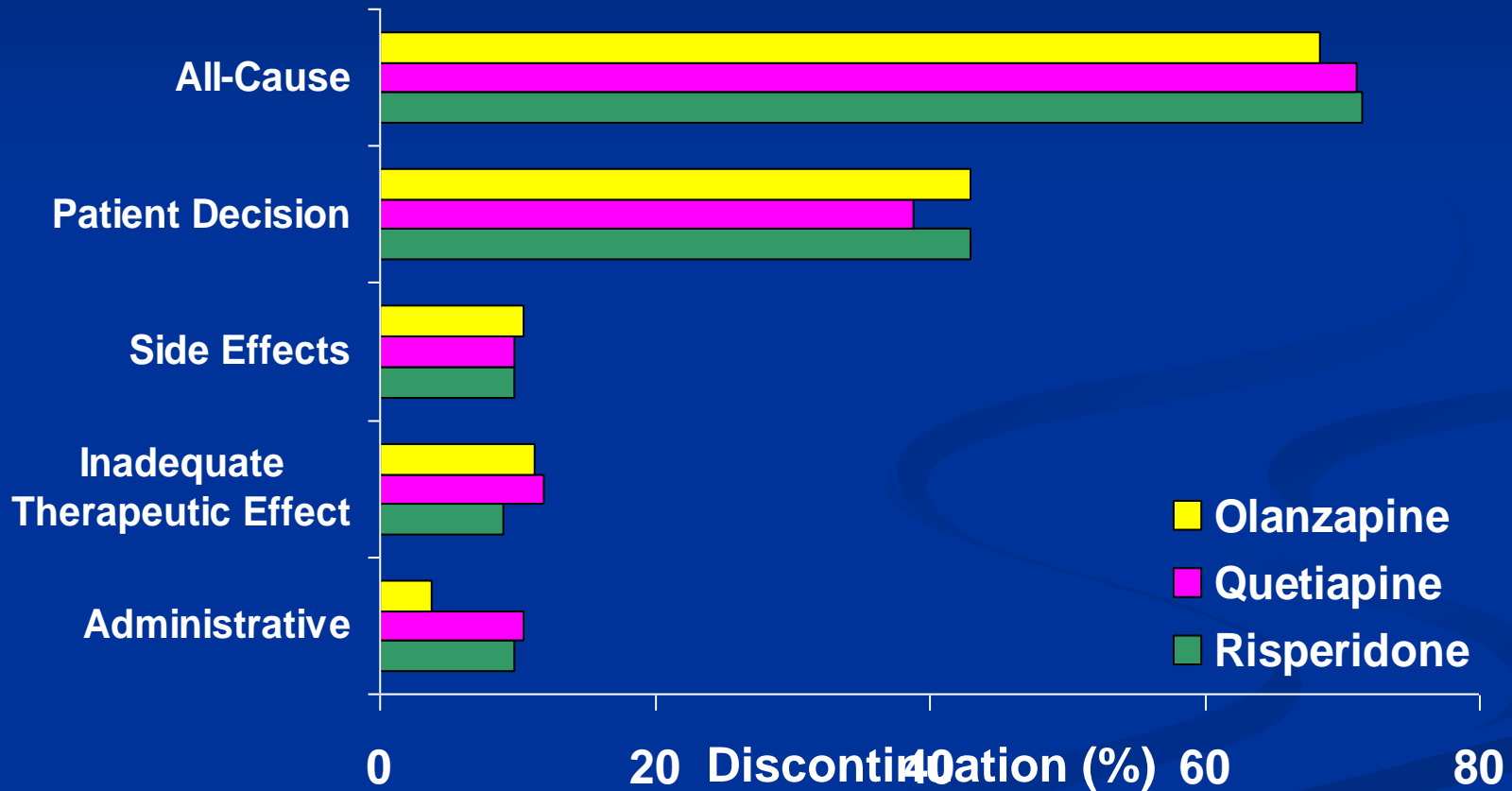
- The primary objective of CAFE study was to evaluate the overall effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients experiencing a first psychotic episode (schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder)

CAFE Trial Design

Lieberman et al, ECNP, 2005

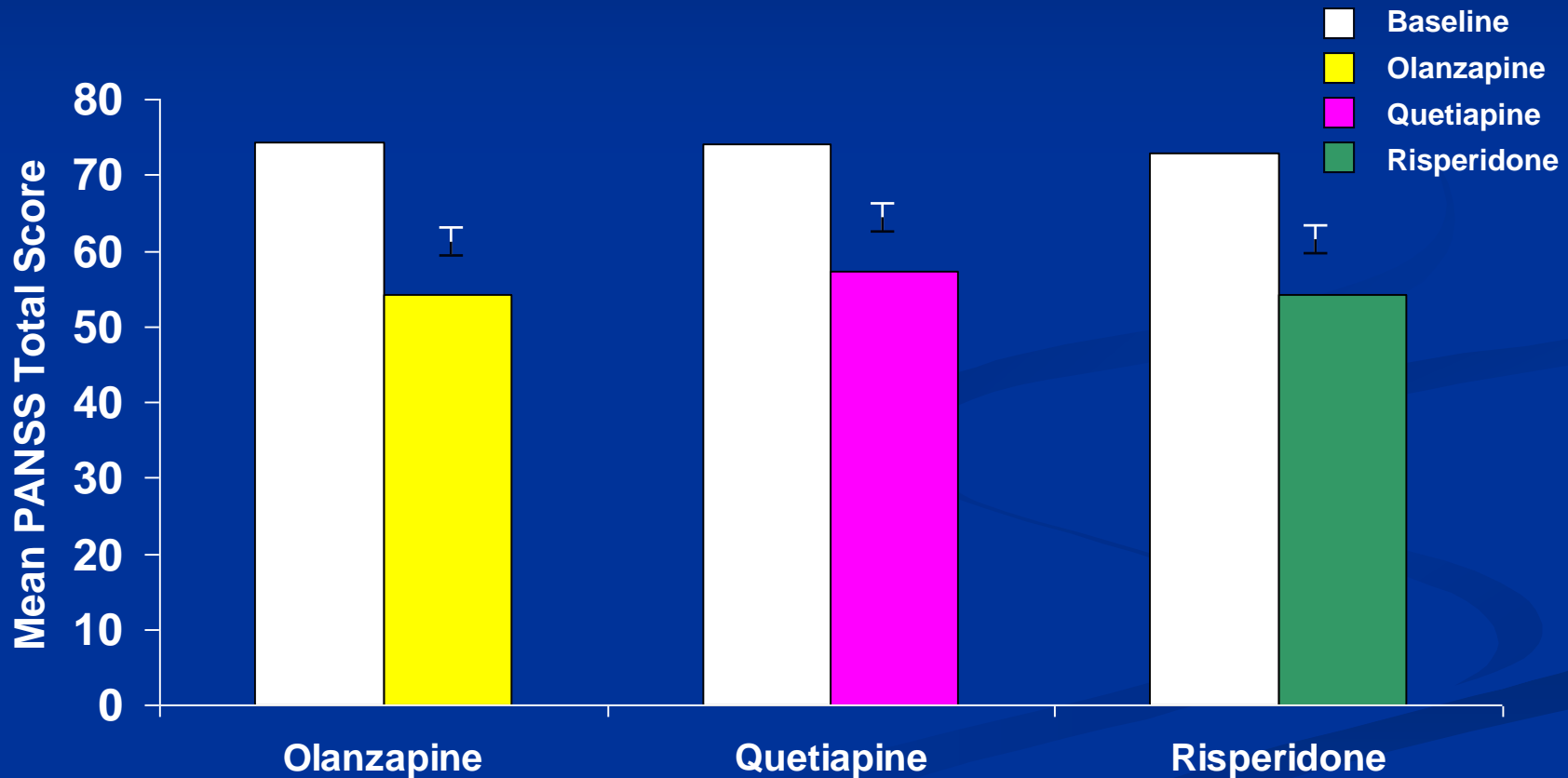
Study Design	52-week (1 phase) 26 US and Canadian sites OLZ vs QTP vs RIS
Patient Population	First-episode schizophrenia, schizophreniform or schizoaffective disorder 16-40 years of age 
Primary Outcome	All-cause treatment discontinuation
Secondary Outcomes	Reasons for discontinuation: <ul style="list-style-type: none">■ Administrative■ Inadequate therapeutic effect■ Side effects■ Patient decision PANSS, CGI, CDSS, response Heinrichs-Carpenter QLS, ITAQ, AUS/DUS Neurocognitive measures Service utilization outcomes
Safety and Tolerability	Elicited adverse events EPS (AIMS, SAS, BARS), Weight Laboratory tests of metabolic parameters

Primary Endpoint: All-Cause Treatment Discontinuation



- For each category above, the comparison of quetiapine versus olanzapine and quetiapine versus risperidone met the *a priori* test of non-inferiority (20%) at $P < 0.05$

CAFE Secondary Outcomes: PANSS Total



- No significant difference between treatments; Mixed Random Coefficients Model

Baseline vs Week 52

CAFE Conclusions

- Olanzapine, quetiapine, and risperidone were associated with similar rates of all-cause treatment discontinuation and similar median times to all-cause treatment discontinuation and in PANSS total score
- Correct dosing helps to ensure good outcome
- The differing safety profiles of these three agents should be considered when making treatment choices

Leucht S et al.

Am J Psychiatry; AiA:1–12, 2008

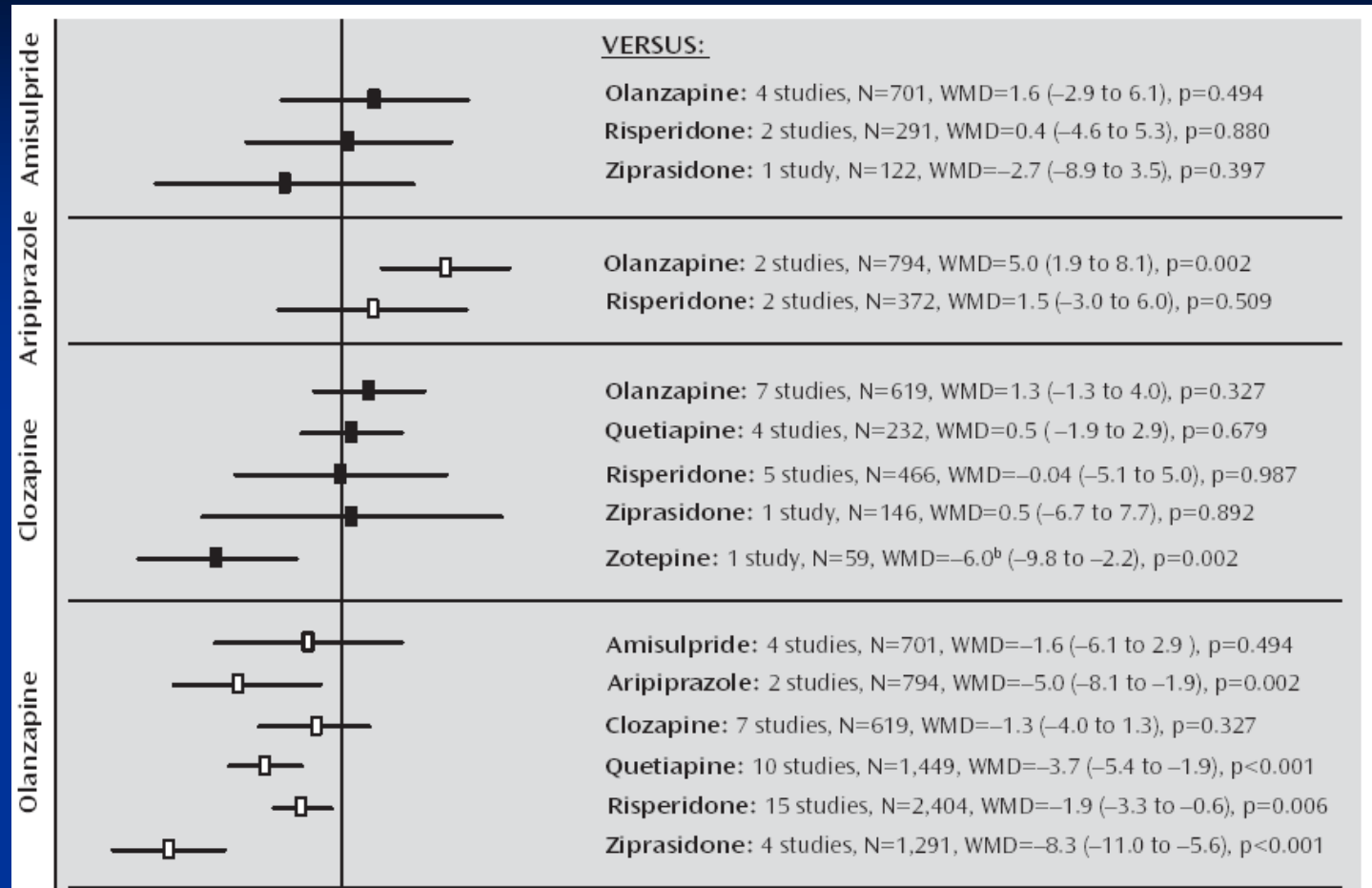
**A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons
of Second-Generation Antipsychotics in the
Treatment of Schizophrenia**

Review sistematica e meta-analisi di studi testa a testa in cieco di confronto tra antipsicotici di seconda-generazione.

L'analisi include 78 studi e 13,558 pazienti.

Primary Outcome Measure → PANSS Total Score

Results of Comparisons of PANSS Total Score (1)



-12,5 -10,5 -8,5 -6,5 -4,5 -2,5 -0,5 1,5 3,5 5,5 7,5 9,5 11,5 Weighted mean difference in PANSS points

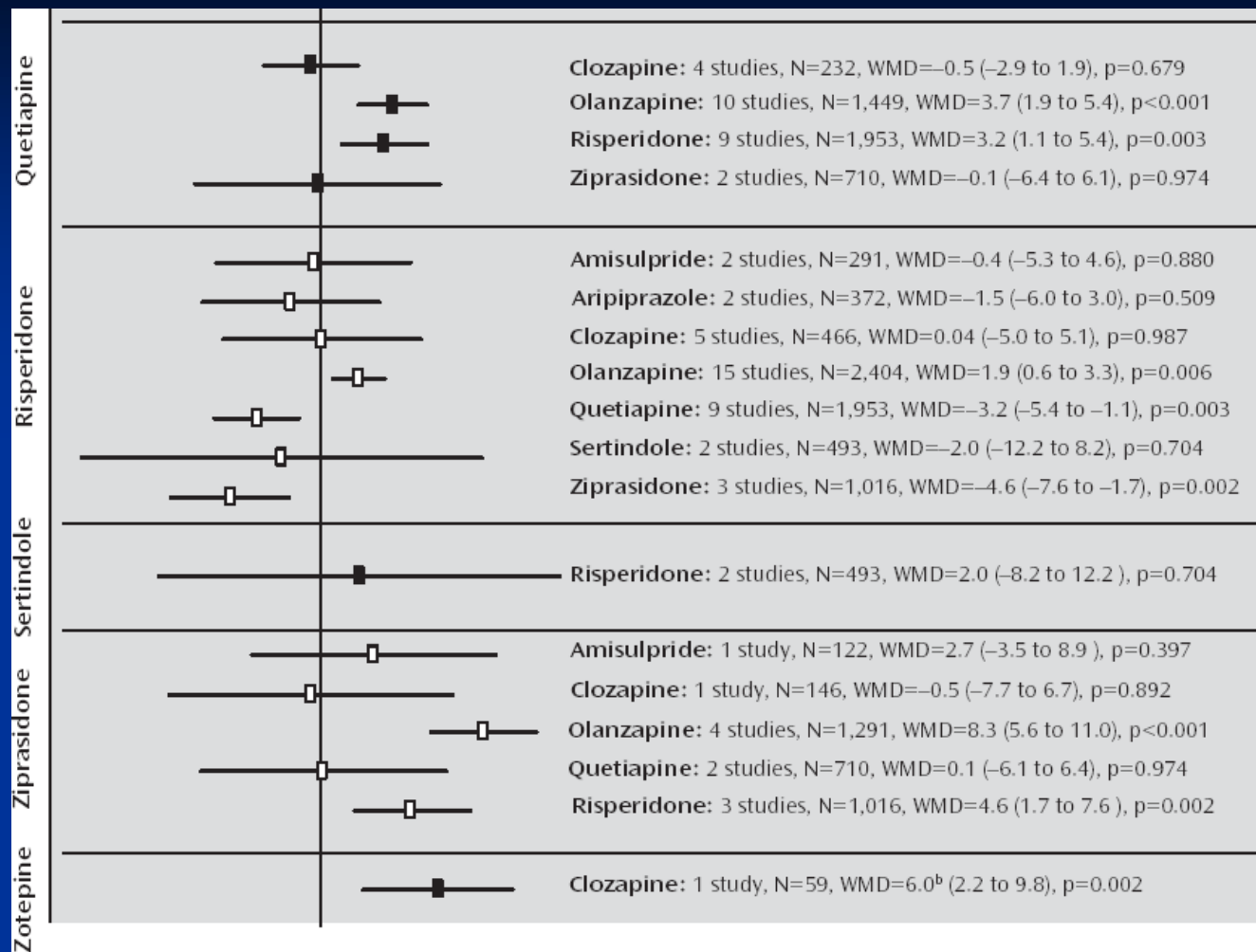
Favors 1st drug^c ← → Favors 2nd drug^c

^a Numbers in parentheses are 95% confidence intervals. WMD=weighted mean difference.

^b Data based on Brief Psychiatric Rating Scale.

^c The first drug is the one written vertically on the left side, and the second is the one written horizontally on the right side of the graph.

Results of Comparisons of PANSS Total Score (2)



-12,5 -10,5 -8,5 -6,5 -4,5 -2,5 -0,5 1,5 3,5 5,5 7,5 9,5 11,5 Weighted mean difference in PANSS points

Favors 1st drug^c ← → Favors 2nd drug^c

^a Numbers in parentheses are 95% confidence intervals. WMD=weighted mean difference.

^b Data based on Brief Psychiatric Rating Scale.

^c The first drug is the one written vertically on the left side, and the second is the one written horizontally on the right side of the graph.

Results

- Olanzapine proved superior to aripiprazole, quetiapine, risperidone, and ziprasidone.
- Risperidone was more efficacious than quetiapine and ziprasidone.
- Clozapine proved superior to zotepine and, in doses >400 mg/day, to risperidone.

Conclusions

The findings suggest that some second-generation antipsychotics may be somewhat more efficacious

than others, but the limitations of meta-analysis must be considered.

Percentuale di ricaduta dopo il primo episodio di psicosi

Autore	Follow-up	Ricadute
Rabin, 1986	1 year	25%
Zhang, 1994	1.5 years	30%
Rajkumar, 1982	3 years	55%
Kane, 1982	3.5 years	70%
Robinson, 1999	5 years	82%



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com



Schizophrenia Research 89 (2007) 129–139

SCHIZOPHRENIA
RESEARCH

www.elsevier.com/locate/schres

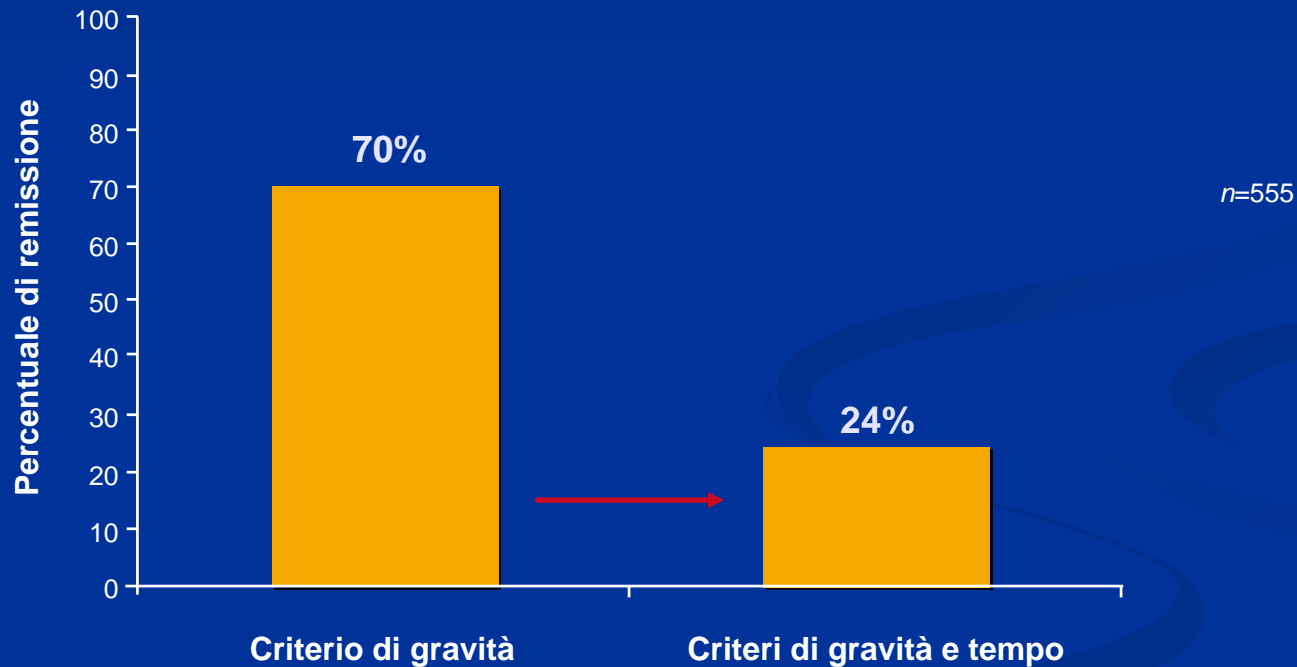
Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates[☆]

Robin Emsley^a, Jonathan Rabinowitz^{b,*}, Rossella Medori^c

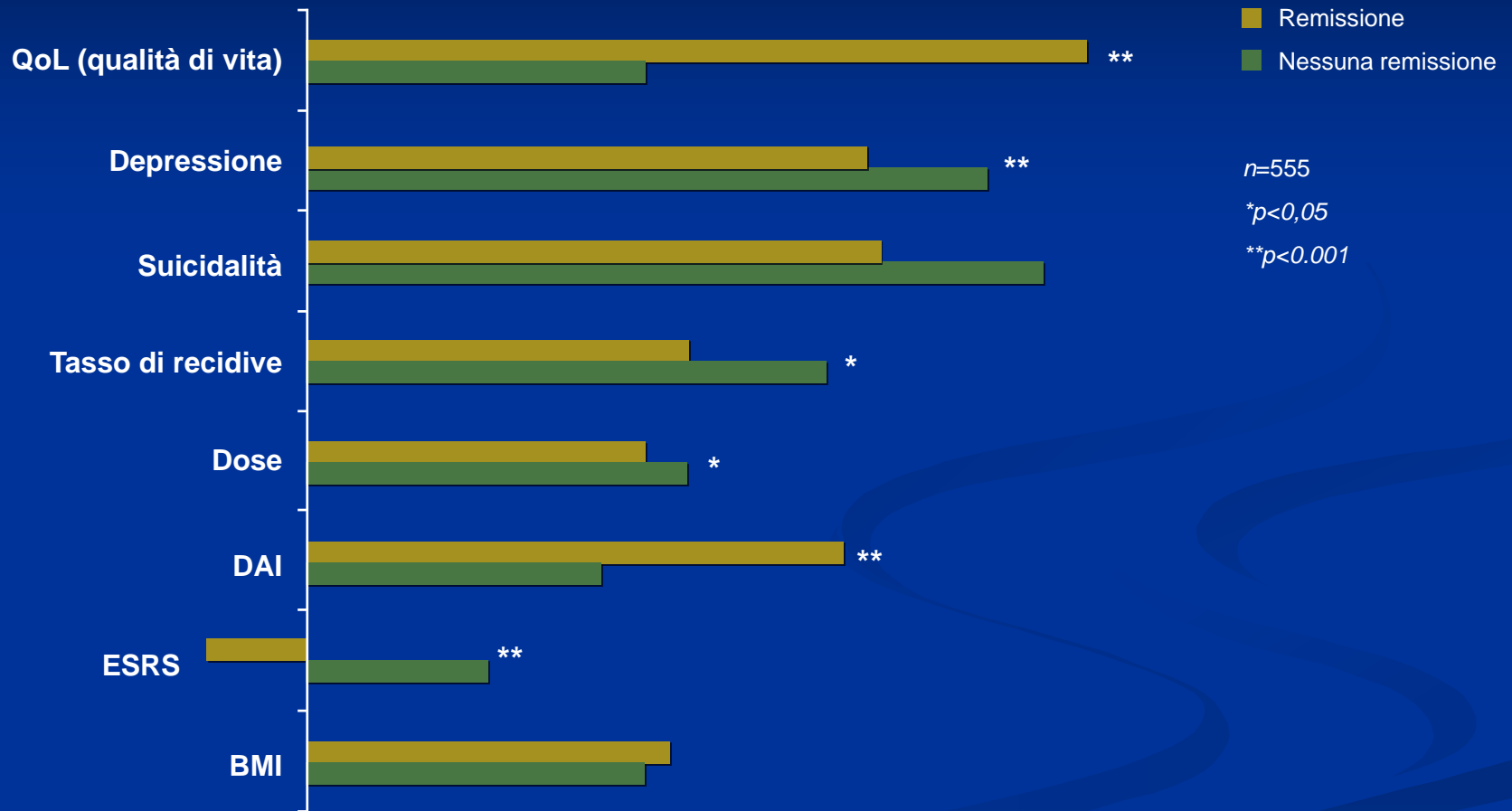
Early Psychosis Global Working Group

Percentuale di remissione* nella schizofrenia al primo episodio

*Criteri: Andreasen, *et al.* Am J Psychiatry 2005; 162:441-9

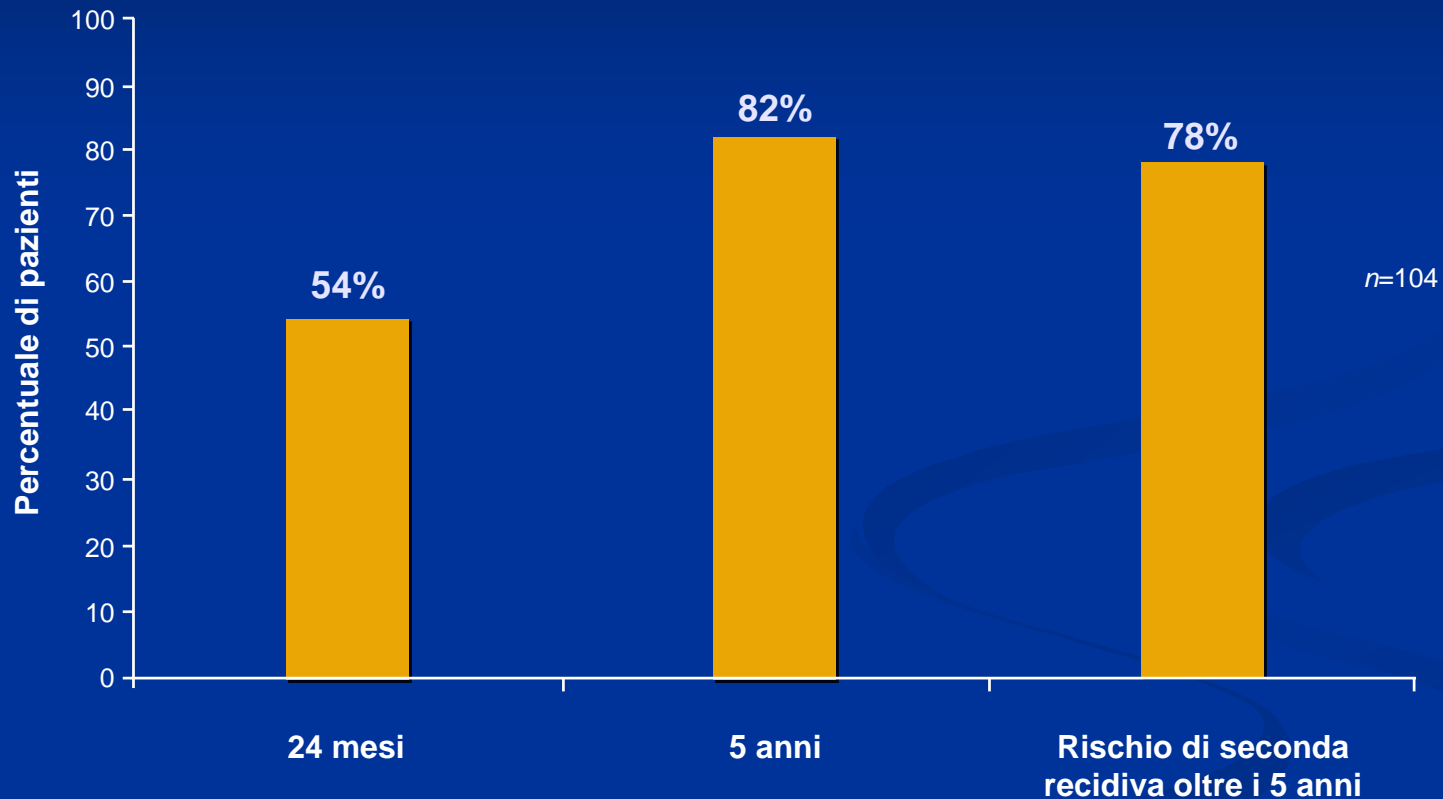


Pazienti in remissione vs sintomatici



BMI: Body Mass Index; DAI: Drug Attitude Inventory; ESRS: Extrapiramidal Symptom Rating Scale

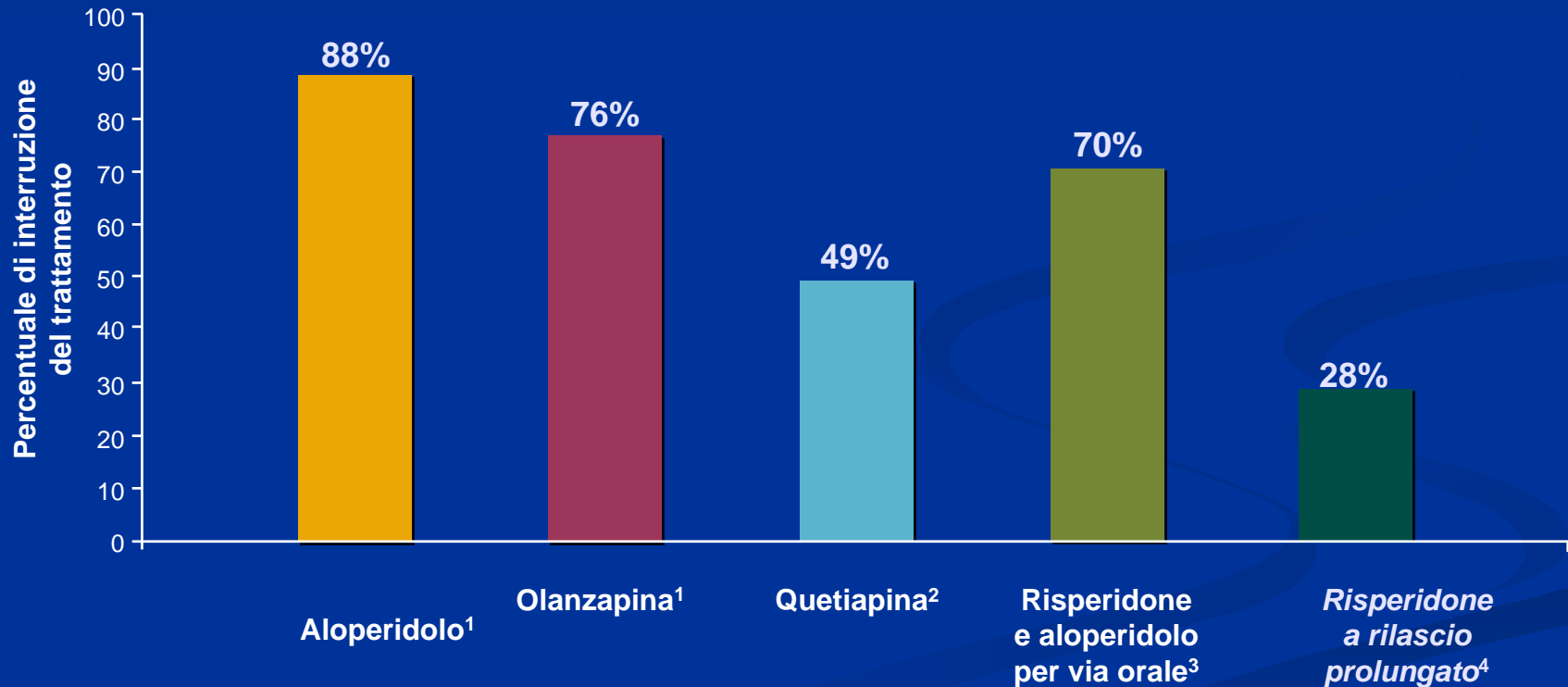
Percentuali di recidiva dopo il primo episodio di schizofrenia



Il più importante predittore di recidiva è l'interruzione del trattamento con antipsicotici

Efficacia degli antipsicotici: interruzione per qualsiasi causa

Percentuali di interruzione a 24 mesi
negli studi sul primo episodio psicotico



¹ Green, et al. *Schizophrenia Res* 2006; 86:234-43

² Kopala, et al. *Schizophrenia Res* 2006; 81:29-39

³ Da: Schooler, et al. *Am J Psychiatry* 2005; 162:947-53

⁴ da Emsley et al, *Journal of clinical Psychopharmacology*; 2008 28, 2, 210-213

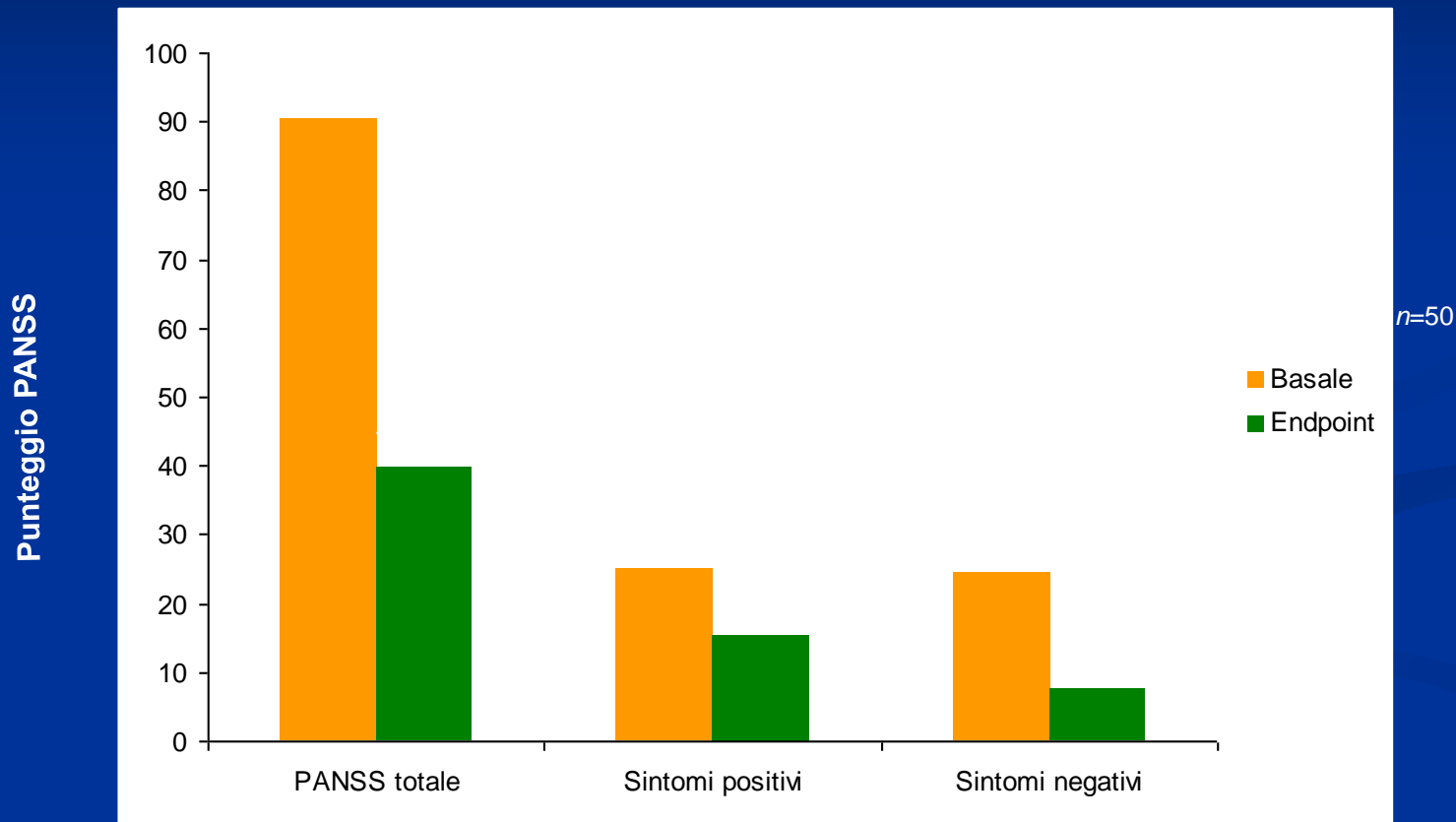
Long-Acting Injectable Risperidone in the Treatment of Subjects With Recent-Onset Psychosis

A Preliminary Study

Robin Emsley, MD, Rossella Medori, MD,† Liezl Koen, MD,* Petrus Paulus Oosthuizen, MD,* Dana J.H. Niehaus, MD,* and Jonathan Rabinowitz, PhD‡*

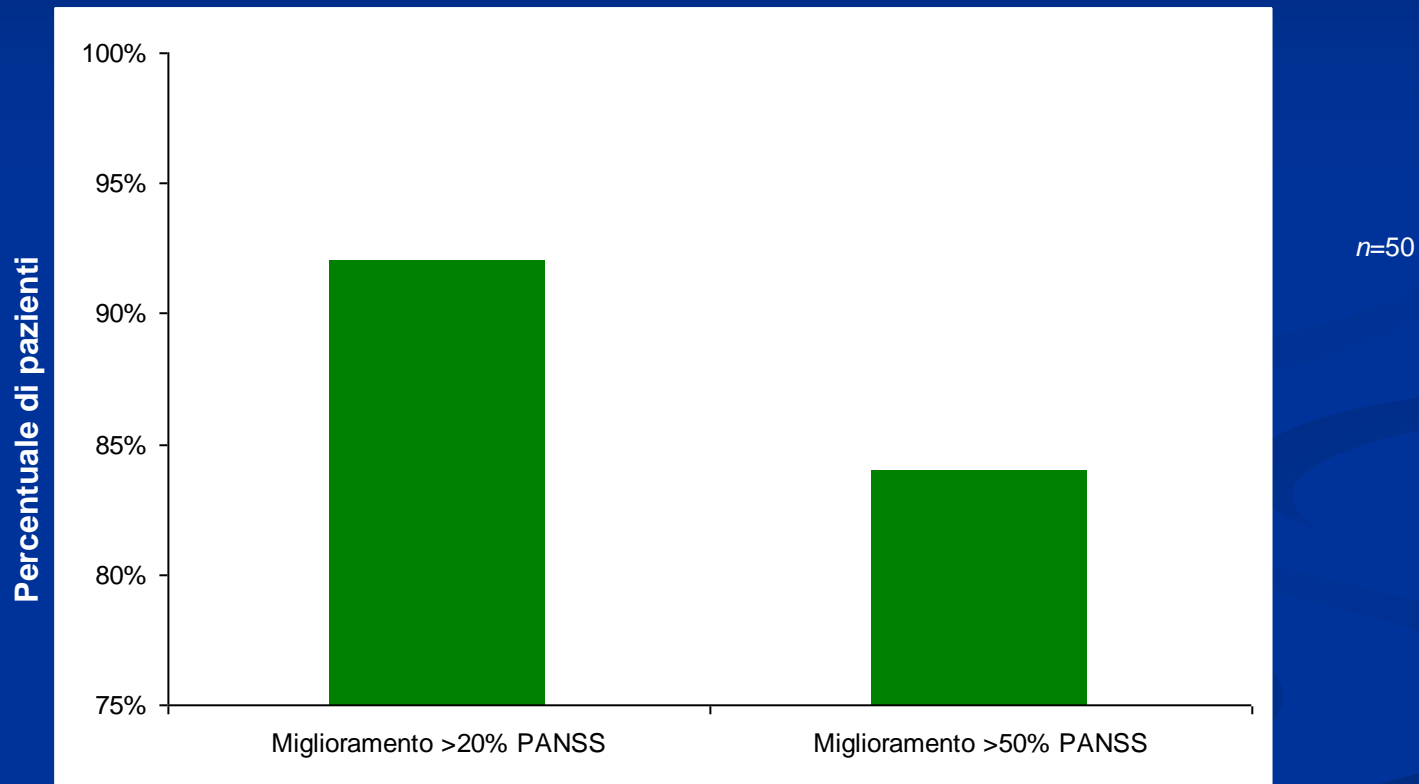
- Studio monocentrico condotto in Sudafrica
- Diagnosi di disturbo schizofreniforme o schizofrenia o disturbo schizoaffettivo da non più di 12 mesi
- Esposizione cumulativa al trattamento < 12 settimane
- Durata dello studio 24 mesi
- Obiettivo: valutare efficacia e tollerabilità in pz con psicosi ad esordio recente

Pazienti al primo episodio di schizofrenia in trattamento con risperidone iniettabile a rilascio prolungato: risultati a 24 mesi

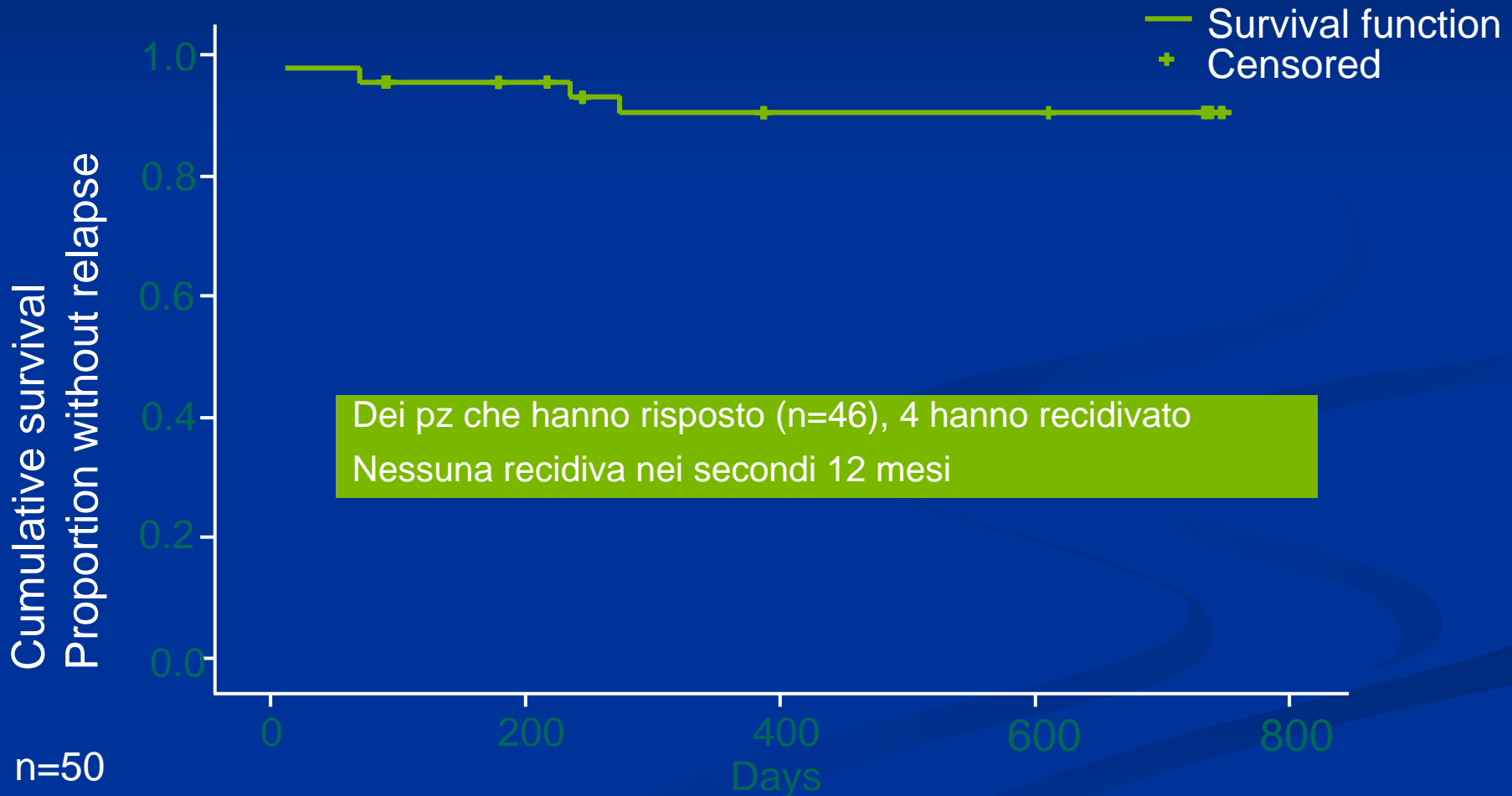


• Il 64% dei pz ha raggiunto la remissione sintomatologica

Pazienti al primo episodio di schizofrenia in trattamento con risperidone iniettabile a rilascio prolungato: risultati a 24 mesi



<10% dei pazienti trattati con RRP ricade* nei 2 anni



*According to broad criteria as described by Csernansky et al. N Engl J Med 2002;346:16–22
Reproduced with permission

MEDICATION STATUS and RELAPSE RISK IN FIRST EPISODE SCHIZOPHRENIA

Being off medication

(after the 1st or 2nd episode)

increases the risk of RELAPSE by

FIVE times

J. Lieberman '97

Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis

Coldham EL, Addington J, Addington D.
Acta Psychiatr Scand 2002; 106: 286–290

- Objective: To determine rates of adherence to antipsychotic medication in first episode patients and the correlates of adherence in this group.
- Method: Subjects were the first 200 admissions to an Early Psychosis Program. Adherence was determined on a three-point scale. Symptoms, medication side-effects, quality of life, substance use and family involvement were examined longitudinally.
- Results: In their first year in the program 39% were non-adherent, 20% inadequately adherent, and 41% adherent. **Non-adherent patients demonstrated more positive symptoms, more relapses, more alcohol and cannabis use, reduced insight, and poorer quality of life. They were younger, had an earlier age of onset and less likely to have a family member involved in treatment.**
- Conclusion: Results for this group are similar to those reported in the literature. Correlates are often the consequence of non-adherence. Non-compliance has to be anticipated and relationships maintained with patients and families to intervene as soon as possible to minimize

Gli Studi Clinici su adolescenti

Double-Blind Maintenance Safety and Effectiveness Findings From the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) Study

Robert L. Findling M.D.^{a, ,}, Jacqueline L. Johnson Dr.P.H.^j, Jon McClellan M.D.^b, Jean A. Frazier M.D.^{d, k}, Benedetto Vitiello M.D.^f, Robert M. Hamer Ph.D.^j, Jeffrey A. Lieberman M.D.^{i, l}, Louise Ritz M.B.A.^g, Nora K. McNamara M.D

Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry
Volume 49, Issue 6, **June 2010**

Objective

To examine the long-term safety and efficacy of three antipsychotics in early-onset schizophrenia spectrum disorders.

Method

Patients (8 to 19 years old) who had improved during an 8-week, randomized, double-blind acute trial of **olanzapine, risperidone, or molindone** (plus benzotropine) were eligible to continue on the same medication for up to 44 additional weeks under double-blind conditions. Adjunctive medications were allowed according to defined algorithms. Standardized symptom, safety, and functional assessments were conducted every 4 weeks.

Results

Of the 116 youths randomized in the acute trial, 54 entered maintenance treatment (molindone, n = 20; olanzapine, n = 13; risperidone, n = 21). Fourteen (26%) completed 44 weeks of treatment. Adverse effects (n = 15), inadequate efficacy (n = 14), or study nonadherence (n = 8) were the most common reasons for discontinuation. The three treatment arms did not significantly differ in symptom decrease or time to discontinuation. Akathisia was more common with molindone and elevated prolactin concentrations more common with risperidone. Although weight gain and metabolic adverse events had occurred more often with olanzapine and risperidone during the acute trial, no significant between-drug differences emerged in most of these parameters during maintenance treatment.

Conclusions

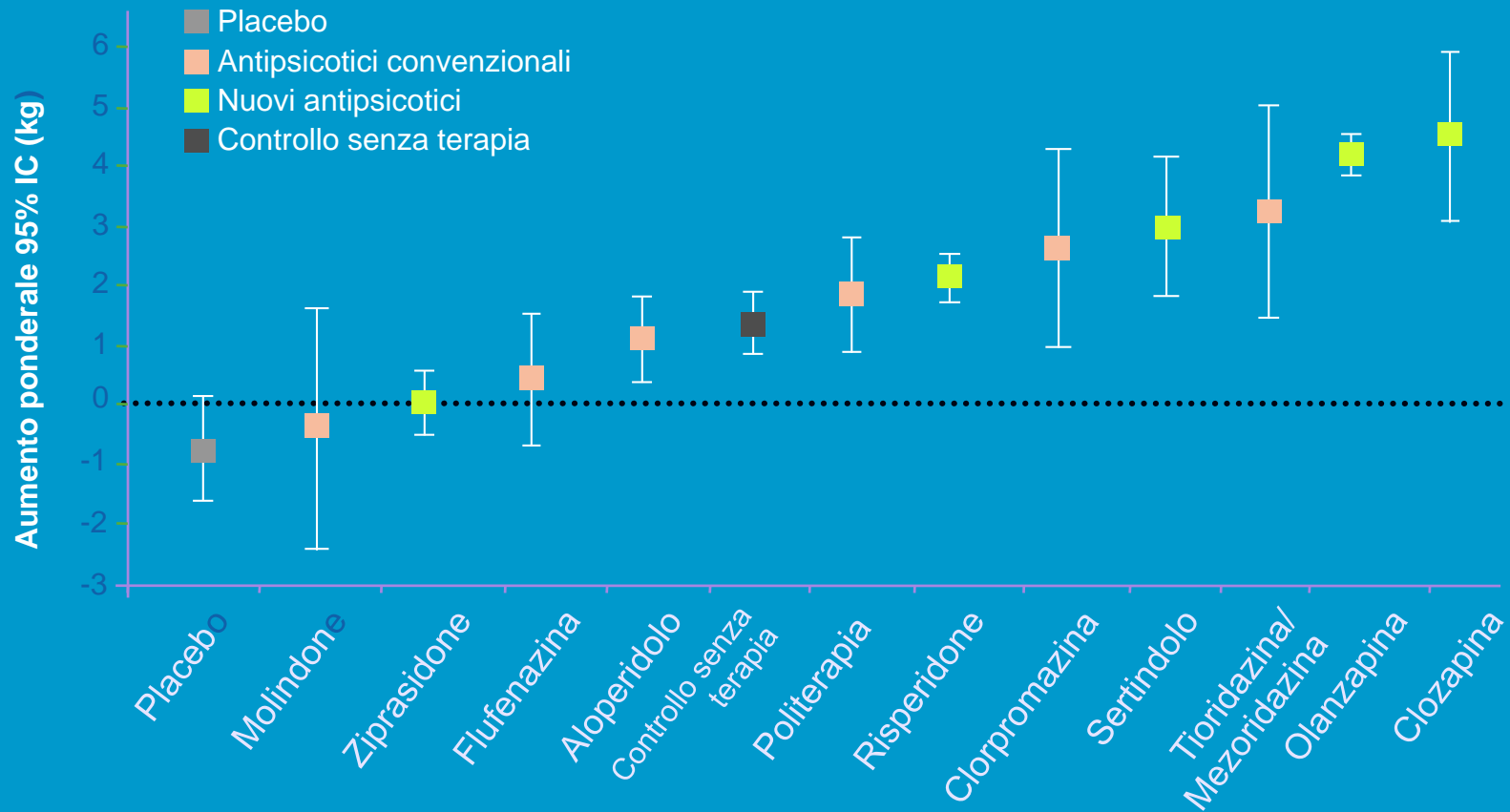
Only 12% of youths with early-onset schizophrenia spectrum disorders continued on their originally randomized treatment at 52 weeks. No agent demonstrated superior efficacy, and all were associated with side effects, including weight gain. Improved treatments are needed for early-onset schizophrenia spectrum disorders.

Clinical trial registry information—Treatment of Schizophrenia and Related Disorders in Children and Adolescents; URL: <http://www.clinicaltrials.gov>, unique identifier: [NCT00053703](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00053703).

Key Words: adolescent; schizophrenia; schizoaffective disorder; antipsychotic; treatment

Aumento ponderale stimato dopo 10 settimane di terapia antipsicotica

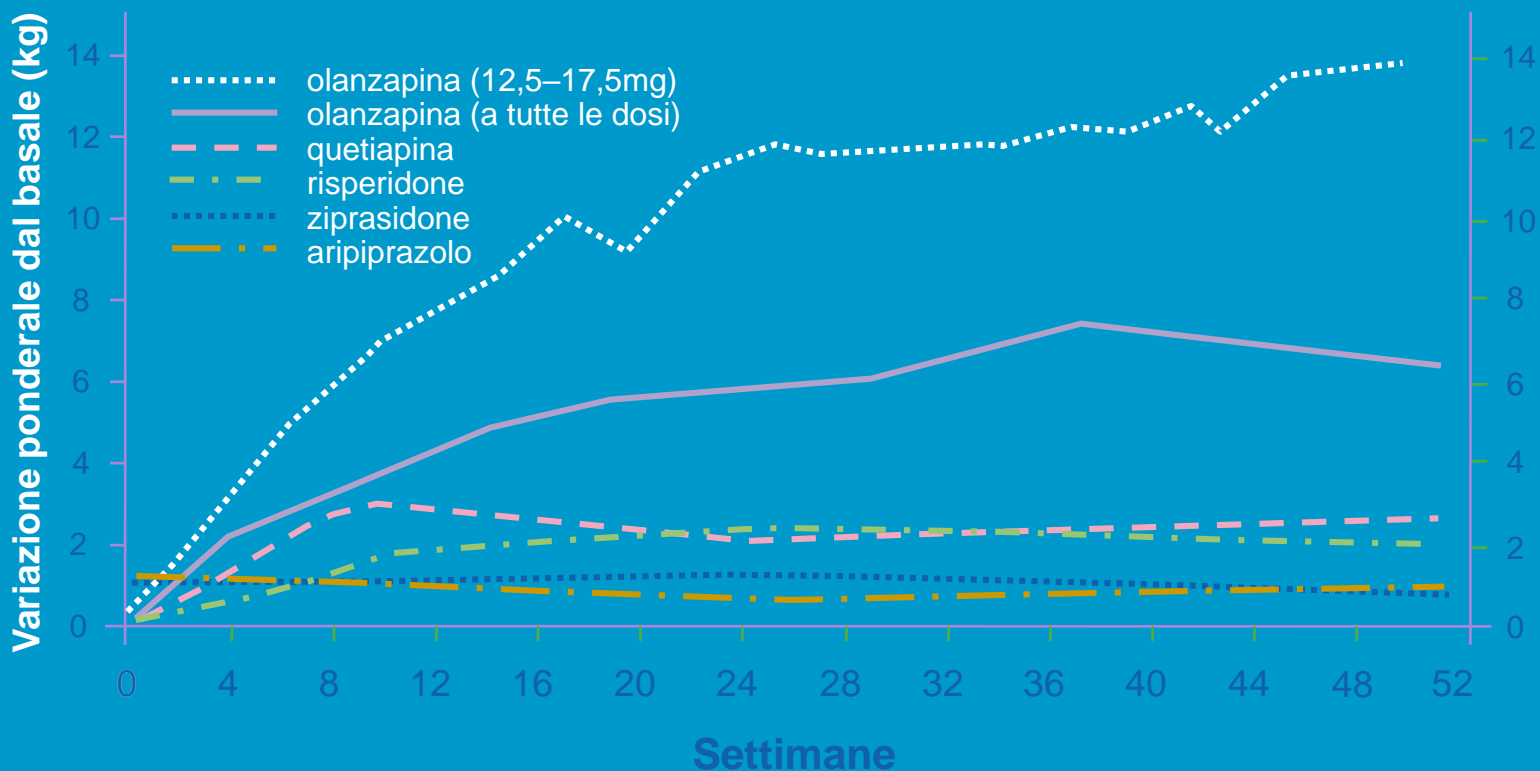
Meta-analisi dei dati pubblicati



Stima dell'aumento ponderale a 1 anno durante trattamento antipsicotico

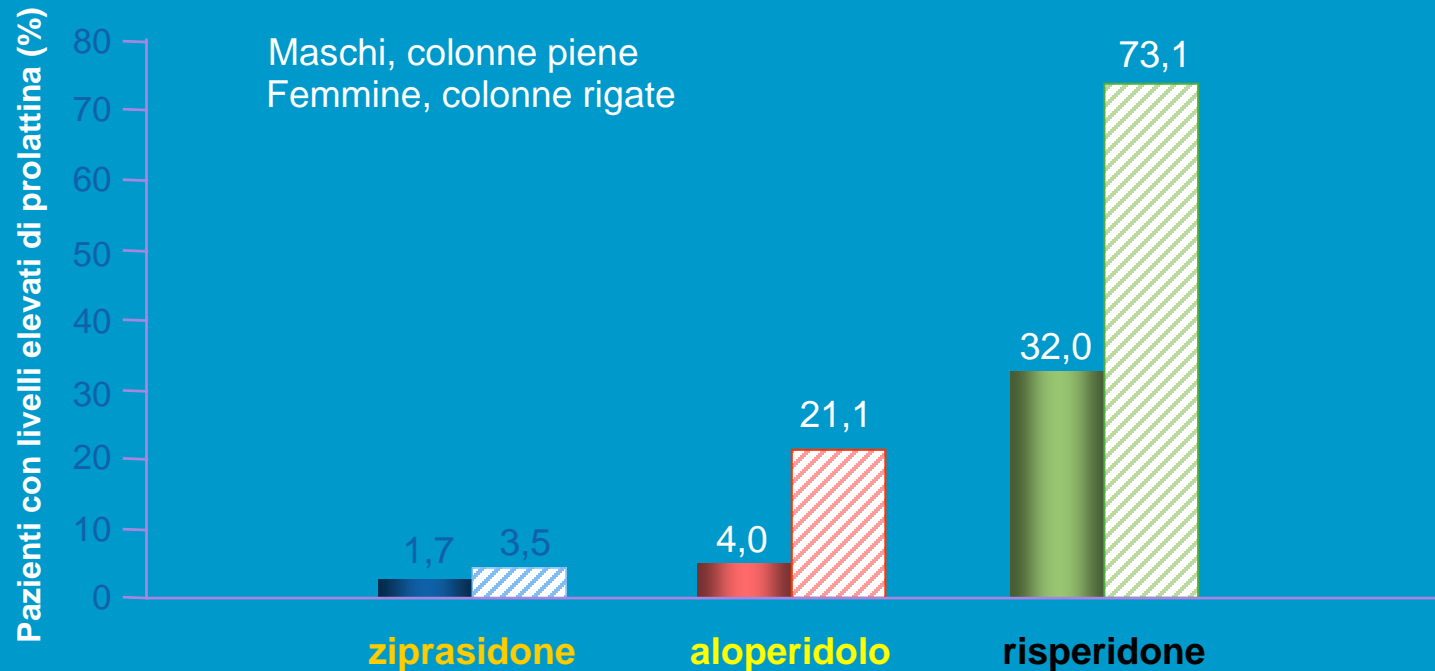
Review degli studi clinici a lungo termine

Variazione media ponderale rispetto al basale



Ziprasidone: nessun aumento dei livelli di prolattina

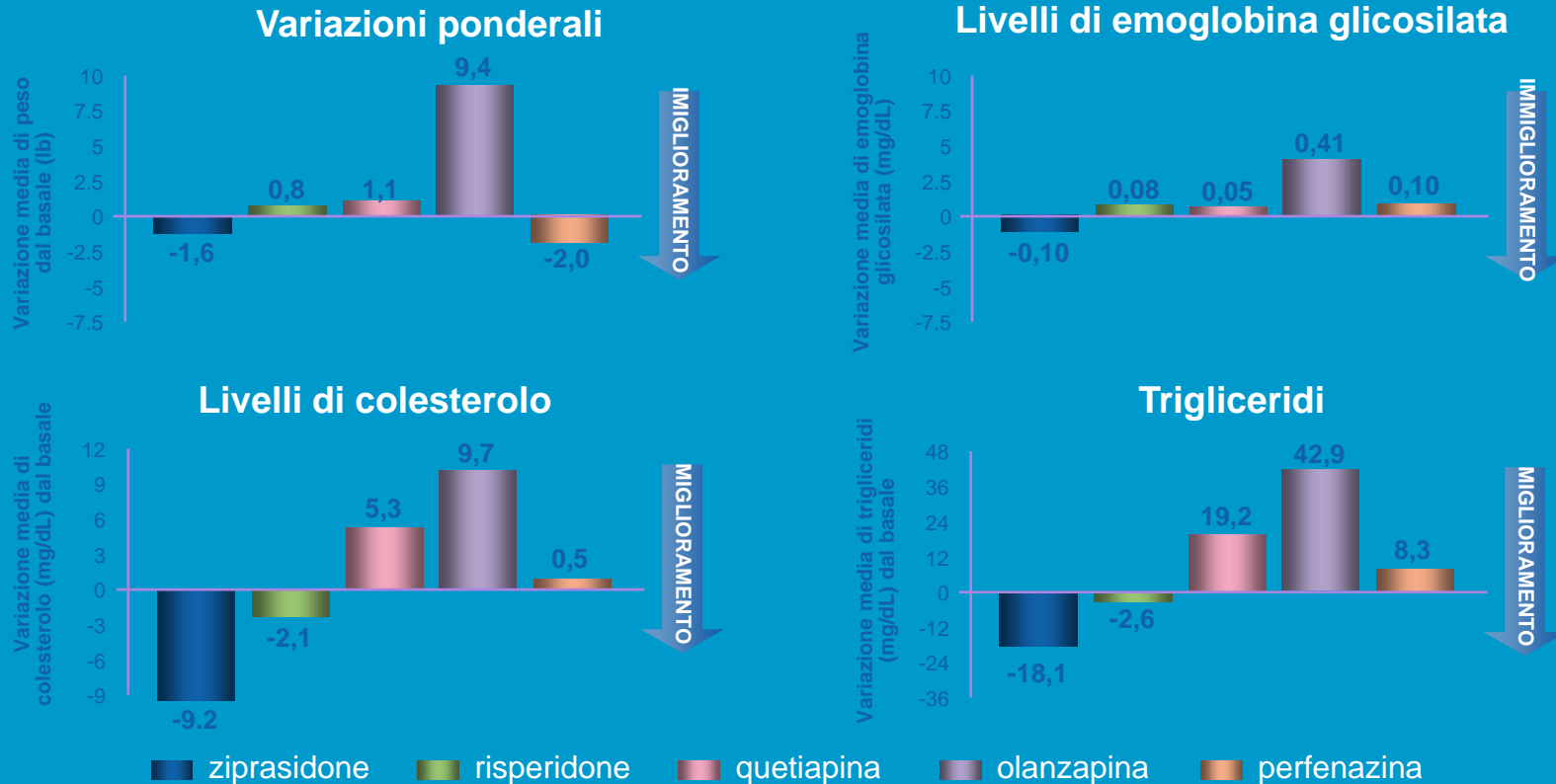
Pazienti con livelli elevati di prolattina



Ziprasidone: l'unico atipico associato al miglioramento di 4 parametri metabolici nello studio CATIE

Studio CATIE Fase I

Variazione dei parametri metabolici nella Fase I del CATIE

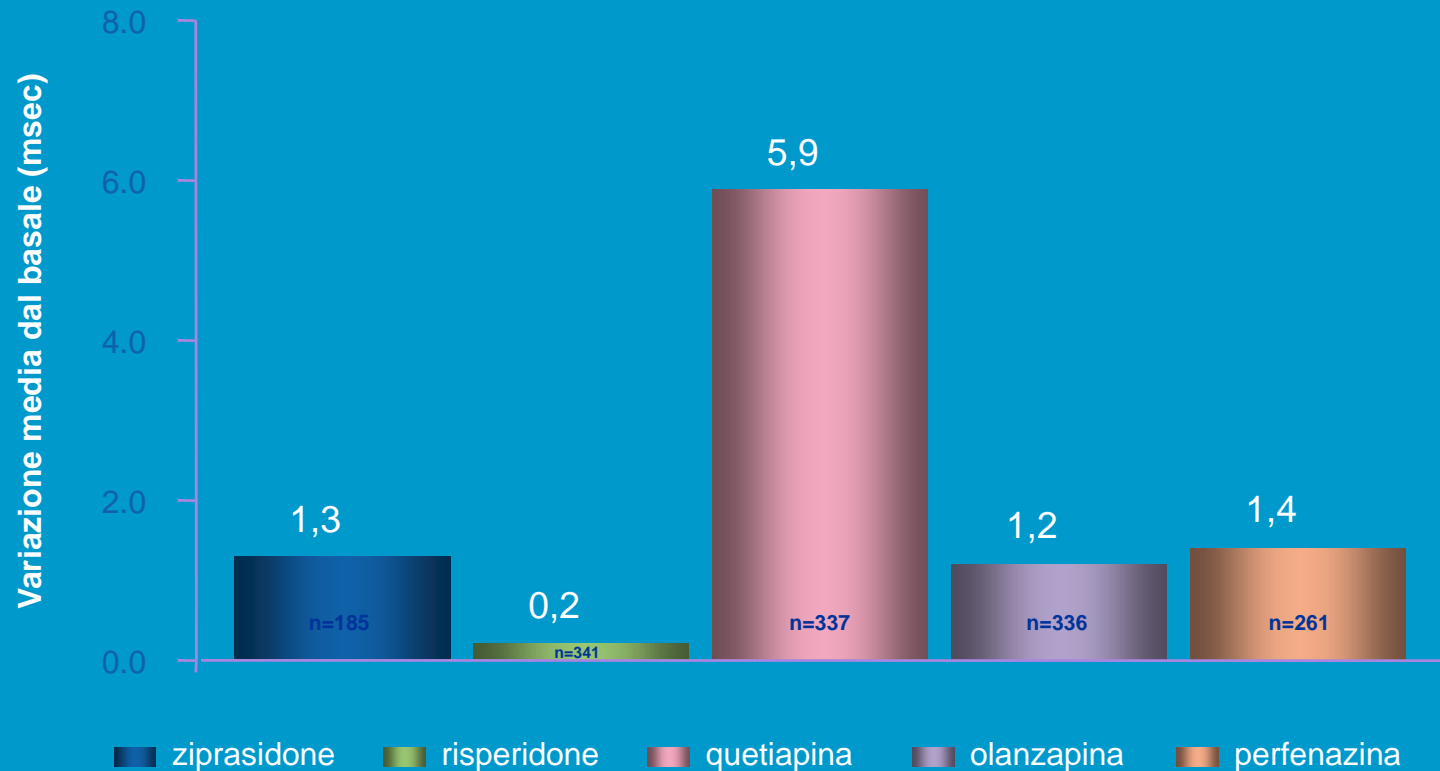


Al basale >40% di pazienti soddisfaceva i criteri di sindrome metabolica, un importante fattore di rischio di malattie cardiovascolari.

Variazioni medie nell'intervallo QTc

Studio CATIE Fase I e II

Fase I¹



N.B.: QTc non è stato valutato nella Fase II Profilo di efficacia.

Brief Report

A prospective open-label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder

Biederman J, Mick E, Spencer T, Dougherty M, Aleradi M, Wozniak J.

A prospective open-label trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder.

Objective: To assess the effectiveness and tolerability of ziprasidone for treating pediatric mania.

Methods: This was an eight-week, open-label, prospective study of ziprasidone monotherapy ($57,3 \pm 33,9$ mg/day) in 21 bipolar youth [manic, mixed, or bipolar not otherwise specified (NOS); 6-17 years old]. Assessments included the Young Mania Rating Scale (YMRS), Clinical Global Impressions-Improvement Scale (CGI-I), and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Adverse events were assessed through spontaneous self-reports, vital signs, weight monitoring, and laboratory analysis.

Results: Fourteen of the 21 youth (67%) completed the study. Ziprasidone treatment was associated with clinically and statistically significant improvement in mean YMRS scores ($-10,8 \pm 8,4$, $p < 0.0001$) and 57% had a CGI-I ≤ 2 at endpoint. Ziprasidone was well tolerated with no statistically significant increase in body weight ($0,6 \pm 0,4$, $p = 0,2$) or QTc interval ($-3,7 \pm 4,7$, $p = 0,5$).

Conclusions: Open-label ziprasidone treatment was associated with a significant short-term improvement of symptoms of pediatric bipolar disorder. Future placebo-controlled, double-blind studies are warranted.

Joseph Biederman^{1,2}, Eric Mick^{1,2}, Thomas Spencer^{1,2}, Meghan Dougherty¹, Megan Aleardi¹ and Janet Wozniak^{1,2}

¹ Pediatric Psychopharmacology Research Department, Massachusetts General Hospital, Boston, ² Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Cambridge, MA, USA

Key words: bipolar disorder – children – ziprasidone

Received 9 March 2006, revised and accepted for publication 26 October 2008

Corresponding author: Joseph Biederman, Massachusetts General Hospital, Pediatric Psychopharmacology Research, 32 Fruit Street, Yawkey Center for Outpatient Care-Yaw-6°, Boston, MA 02114, USA. Fax: 617 724 1540; email: jbiederman@partners.org85

	Baseline (mean ± SD)	Endpoint (mean ± SD)	Statistic	
			F (1,20)	p-value
Young mania Rating Scale	26.2 ± 7.4	15.4 ± 8.3	33.7	< 0.001
Brief Psychiatric Rating Scale				
Resistance (mania Symptoms)	14.2 ± 4.9	10.0 ± 4.2	6.6	0.02
Positive symptoms	9.6 ± 4.4	6.1 ± 1.9	8.3	0.01
Negative symptoms	5.1 ± 2.7	4.0 ± 1.9	3.1	0.1
Psychological discomfort (anxiety/depression)	12.9 ± 4.8	10.1 ± 4.8	2.7	0.1
Children's Depression Rating Scale- Revised	40.1 ± 17.2	18.7 ± 15.2	15.9	< 0.001

Table. Baseline and endpoint measures of mania, depression, and psychosis.

Clinical Global Impression

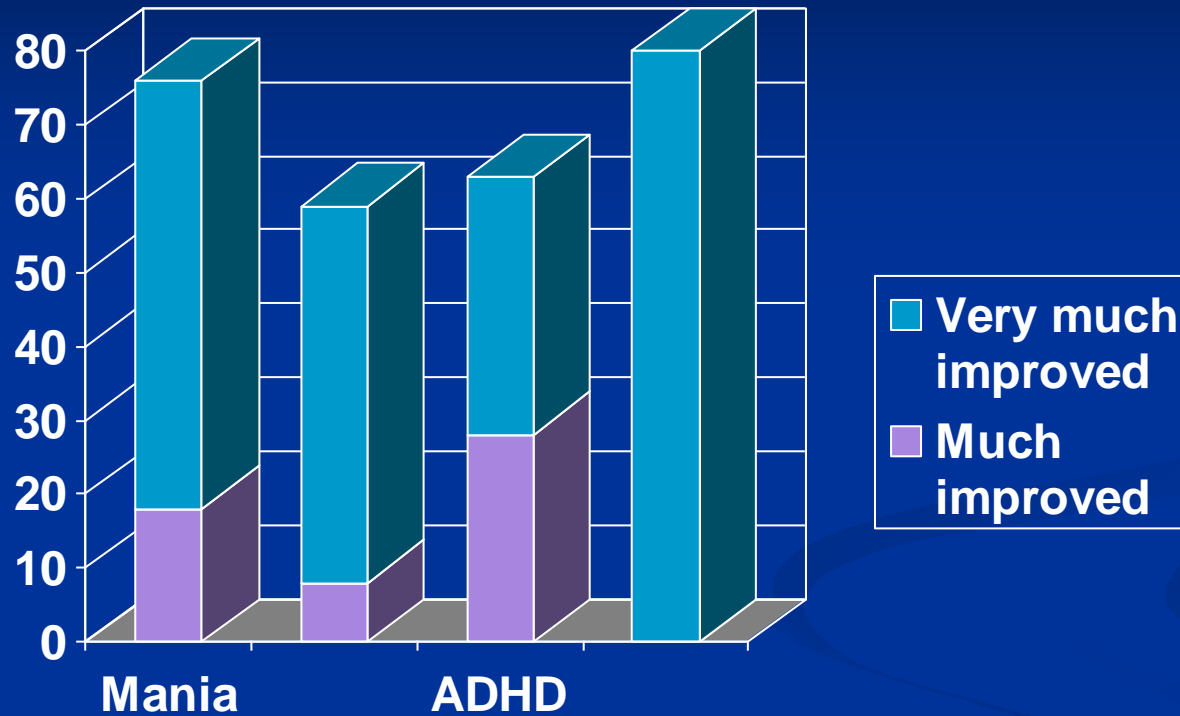


Fig. Clinical Global Impression rated improvement in mania and psychiatric comorbidity in 21 subjects treated with ziprasidone in open study at study endpoint.

ADHD = attention-deficit hyperactivity disorder.

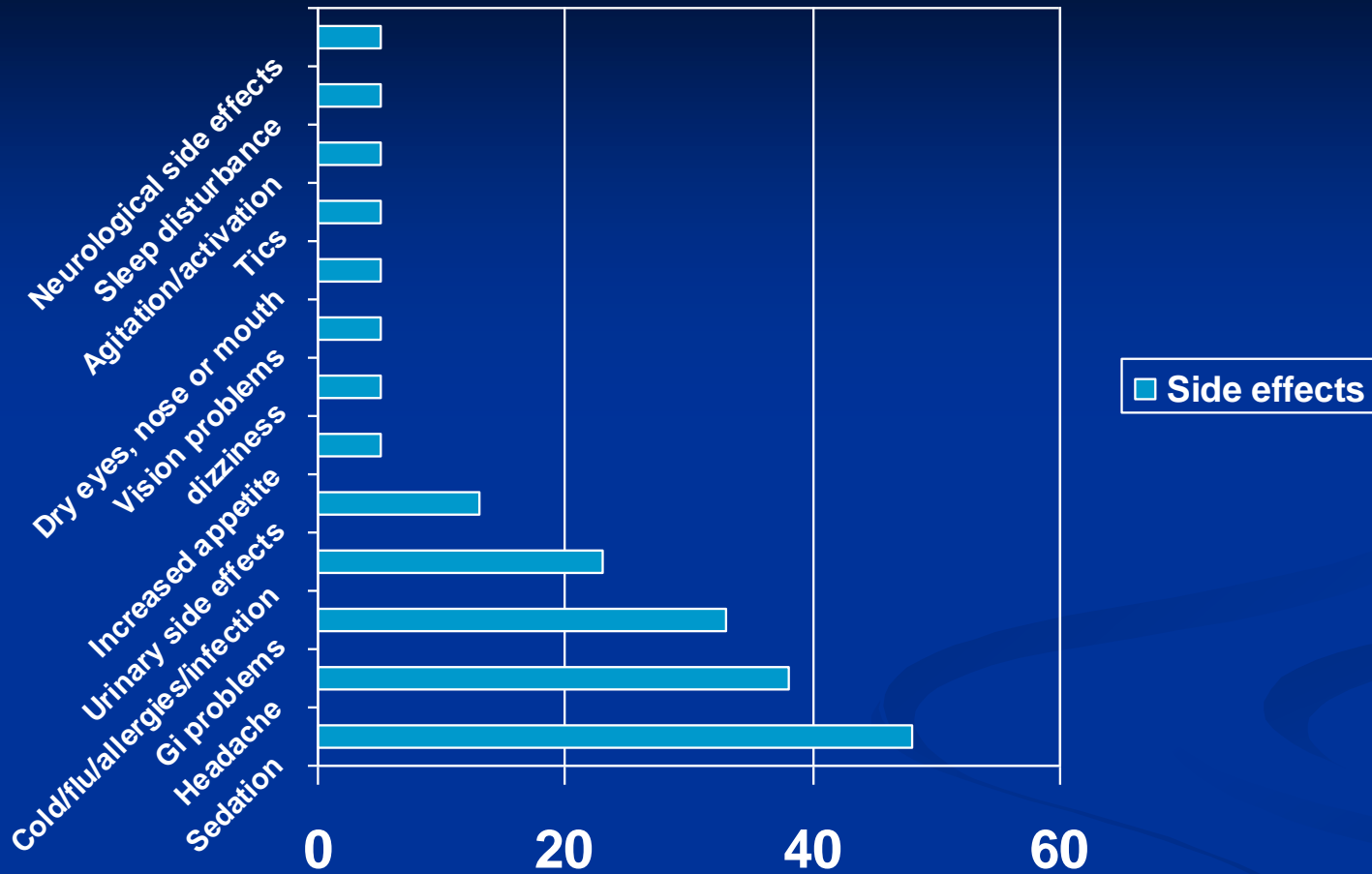


Fig. Side effects and adverse events reported in 21 subjects treated with ziprasidone in open study over eight weeks.

Table. Metabolic Variables at baseline and endpoint in 21 subjects treated with ziprasidone in open study over eight week.

	Baseline (mean ± SD)	Endpoint (mean ± SD)	Statistic	
			F ^a	p-value
Cholesterol (mg/dL)	145.4 ± 19.1	143.6 ± 14.2	0.2	0.7
Low-density lipoprotein (mg/dL)	76.9 ± 16.0	69.5 ± 11.6	1.7	0.2
High-density lipoprotein (mg/dL)	50.5 ± 9.6	48.9 ± 9.3	0.3	0.6
Triglycerides (mg/dL)	89.8 ± 39.6	125.2 ± 68.1	2.0	0.2
ECG PR interval	136.05 ± 15.1	138.05 ± 22.2	0.4	0.5
ECG QRS interval	84.2 ± 9.2	81.8 ± 8.8	0.6	0.5
ECG QT interval	363.0 ± 18.9	355.6 ± 28.9	1.6	0.2
ECG QTc interval ²	418.4 ± 15.1	415.3 ± 19.4	0.5	0.4
Glucose (mg/dL)	101.8 ± 21.4	88.7 ± 7.8	2.6	0.1
Prolactin (mg/dL)	8.7 ± 6.6	10.9 ± 9.9	0.4	0.6
Systolic blood pressure (mmHg)	110.5 ± 12.0	109.9 ± 12.5	0.03	0.9
Diastolic blood pressure (mmHg)	65.9 ± 9.4	67.3 ± 8.7	0.3	0.6
Pulse (bpm)	86.7 ± 12.8	91.3 ± 13.5	0.8	0.4
Weight (kg)	49.1 ± 25.2	49.7 ± 25.9	2.1	0.2

^a Degrees of freedom for weight, blood pressure and pulse (1,20) but for all other variables (1,9) due to missing data at endpoint.

² Bazzett's correction.

Tolleranza e farmacocinetica
dell'aripiprazolo in bambini e
adolescenti con disturbi psichiatrici:
uno studio open-label di
intensificazione del dosaggio

**Findling RL et al. *J ClinPsychopharmacol*
2008;28(4):441-446**

Metodo:

- Uno studio open label che indaghi la sicurezza, la tolleranza e la farmacocinetica
- Età compresa tra i 10 e i 17 anni
- Range di dosaggio esaminato: 20-30 mg al giorno
- 1. La dose iniziale era di 2 mg al giorno, aumentata a 5 mg al giorno ogni due giorni
- 2. Incrementato di 5 mg ogni due giorni fino a che non fosse raggiunto il dosaggio stabilito
- 3. I pazienti rimanevano a quel dosaggio per 14 giorni

- N=21

Findling RL et al. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(4):441-446

Efficacia e sicurezza dell'Aripiprazolo nella terapia degli Adolescenti (13-17 anni) affetti da Schizofrenia

Findling RL et al. *Am J Psychiatry*2008;165:1432-1441

Panoramica sullo studio

- Studio di 6 settimane multicentrico, randomizzato, a doppio cieco con placebo su due dosaggi orali fissi di aripiprazolo (10 mg o 30 mg) nel trattamento dei pazienti adolescenti affetti da schizofrenia
- 101 posti nel mondo, inclusi Stati Uniti, Europa, Sud America, Asia, Caraibi e Sud Africa

Modello di studio

Pazienti schizofrenici di 13-17 anni gravemente malati
Diagnosi DSM-IV
Punteggio totale PANSS ≥ 70

Aripiprazolo (10 mg al giorno) (N=100)

Placebo (N=100)

Aripiprazolo (30 mg al giorno) (N=102)

Washout
(minimo 3 giorni)

↑
Screening

↑
Randomizzazione

↑
Fase di trattamento a doppio cieco, 6 settimane

Dosaggio iniziale = 2 mg; titrazione a 5, 10, 15, 20 e 30 mg dopo due giorni ad ogni dosaggio;
Abbassare la titrazione a 5 mg per 10 mg gruppo and 15 mg per 30 mg gruppo consentito dopo il 25esimo giorno

Metodo

- *Outcome primario*: cambiamenti medi dal basale al punto finale- 6 settimane, ultima osservazione portata a termine (LOCF) sul punteggio totale della PANSS
- *Outcome secondari*: inclusi i cambiamenti medi dal basale al punto finale (6 settimane LOCF) su:
 1. Punteggio della sottoscala positiva della PANSS
 2. Punteggio della sottoscala negativa della PANSS
 3. Scala di miglioramento CGI (CGI-I)
 4. Scala di gravità CGI (CGI-S)
 5. Scala di valutazione globale del bambino (CGAS)
 6. Questionario sulla qualità della vita divertimento e soddisfazione in età pediatrica (P-QLES-Q) Punteggio totale
(14 voci della scala che riguardano le attività quotidiane e la soddisfazione)
 7. Punteggio Totale P-QLES-Q (Totale della valutazione delle voci)

Dosaggio

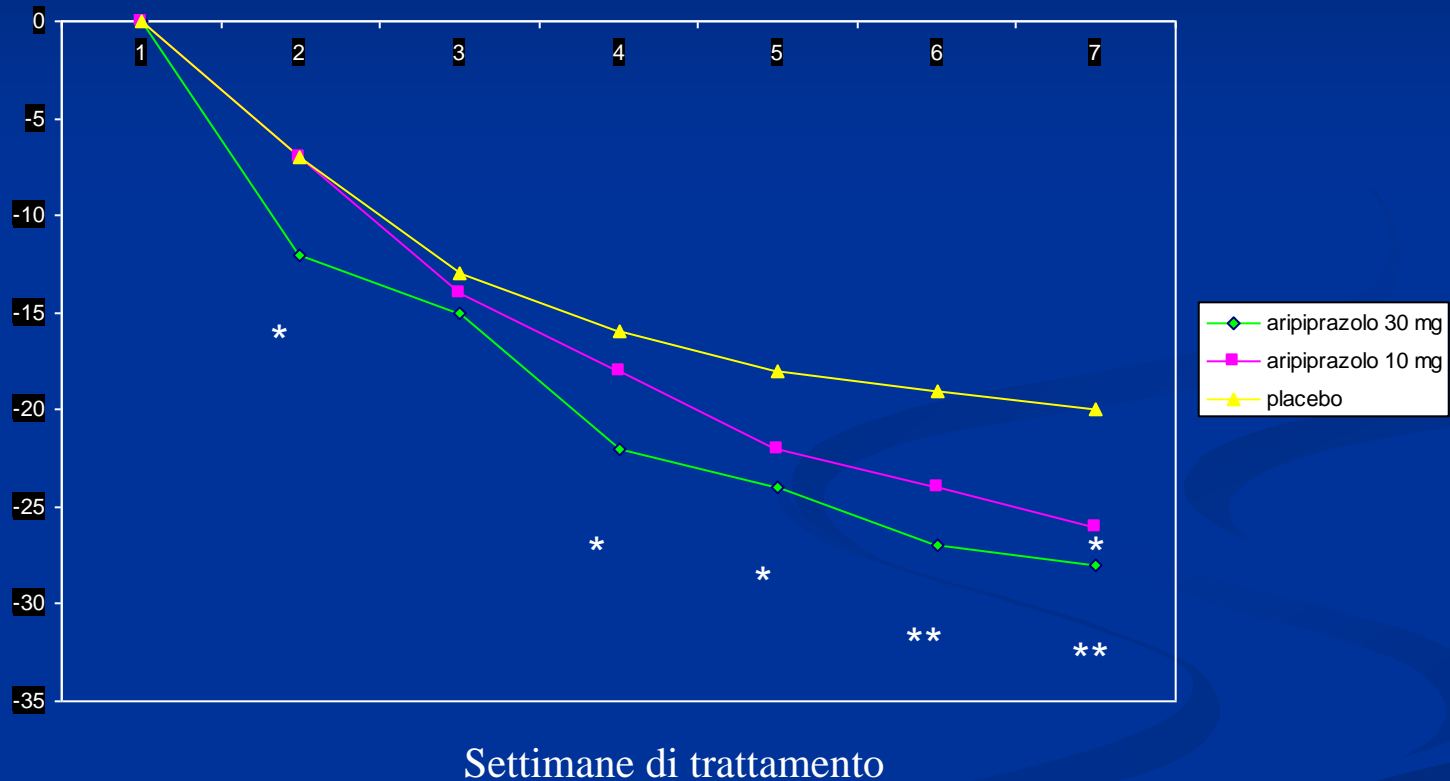
- Il dosaggio iniziale assunto dal paziente veniva titolato da 2 mg al dosaggio target in 5 giorni nel dosaggio di 10 mg e in 11 giorni per quello di 30 mg. I pazienti restavano fermi al dosaggio assegnato per almeno due settimane.

Gruppo 10 mg	Gruppo 30 mg
2 mg per 2 giorni	2 mg per 2 giorni
5 mg per 2 giorni	5 mg per 2 giorni
10 mg il quinto giorno	10 mg per 2 giorni
	15 mg per 2 giorni
	20 mg per 2 giorni
	30 mg l'undicesimo giorno

- I pazienti che hanno avuto un problema di tollerabilità legato al dosaggio precedente allo studio effettuato sul venticinquesimo giorno, sono stati sospesi dallo studio.
- Dopo lo studio effettuato sul venticinquesimo giorno, i ricercatori sono stati in grado di abbassare il dosaggio per renderlo tollerabile (a 5 mg al giorno nel trattamento di 10 mg e 15 mg al giorno in quello di 30 mg)
- I pazienti che hanno portato a termine lo studio di sei settimane, a doppio cieco hanno avuto la possibilità, se idonei, di entrare nello studio sulla sicurezza della durata di 26 settimane, open-label

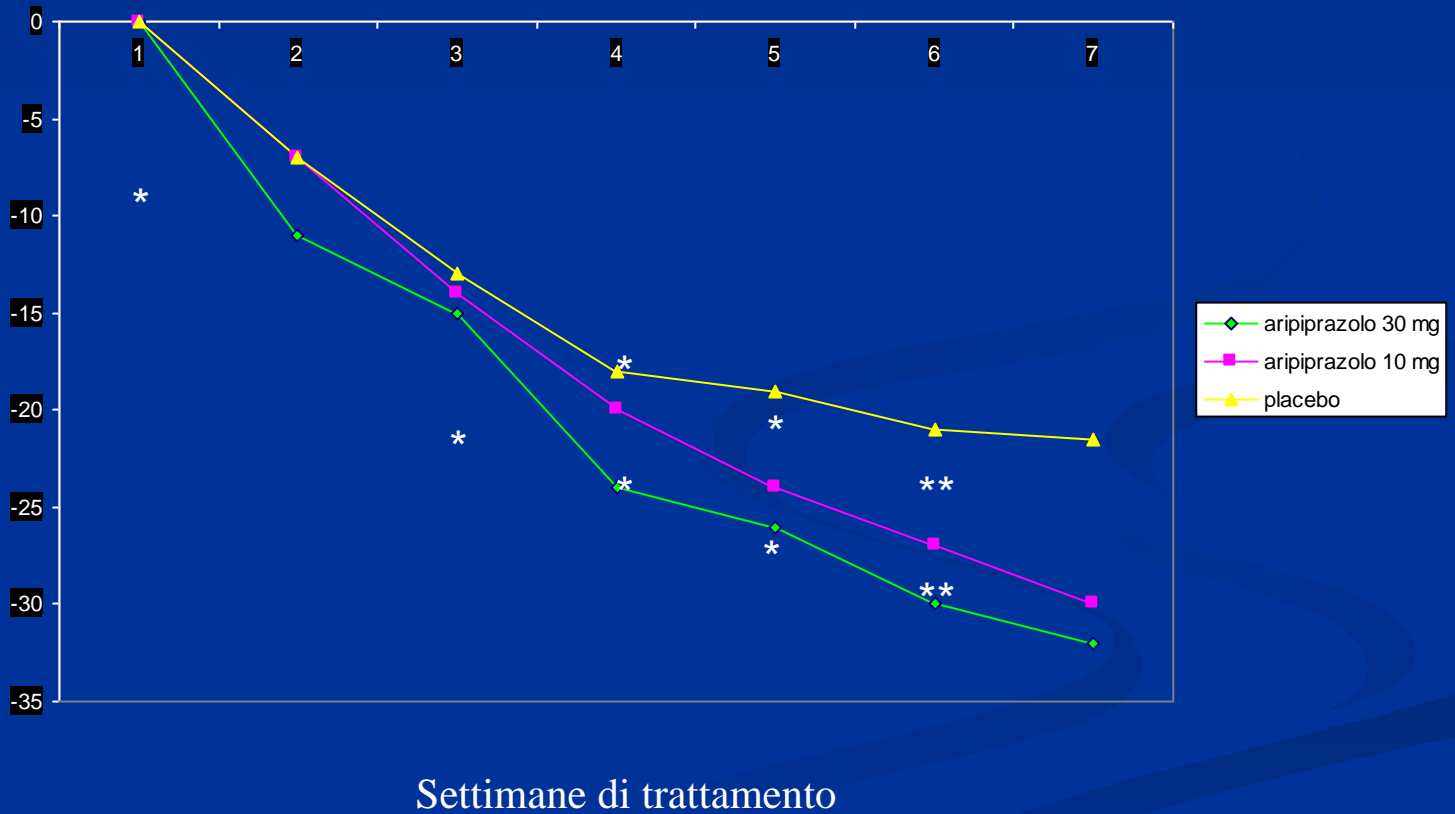
Cambiamenti medi nel punteggio totale della PANSS (LOCF)

Cambiamenti medi nel punteggio totale della PANSS



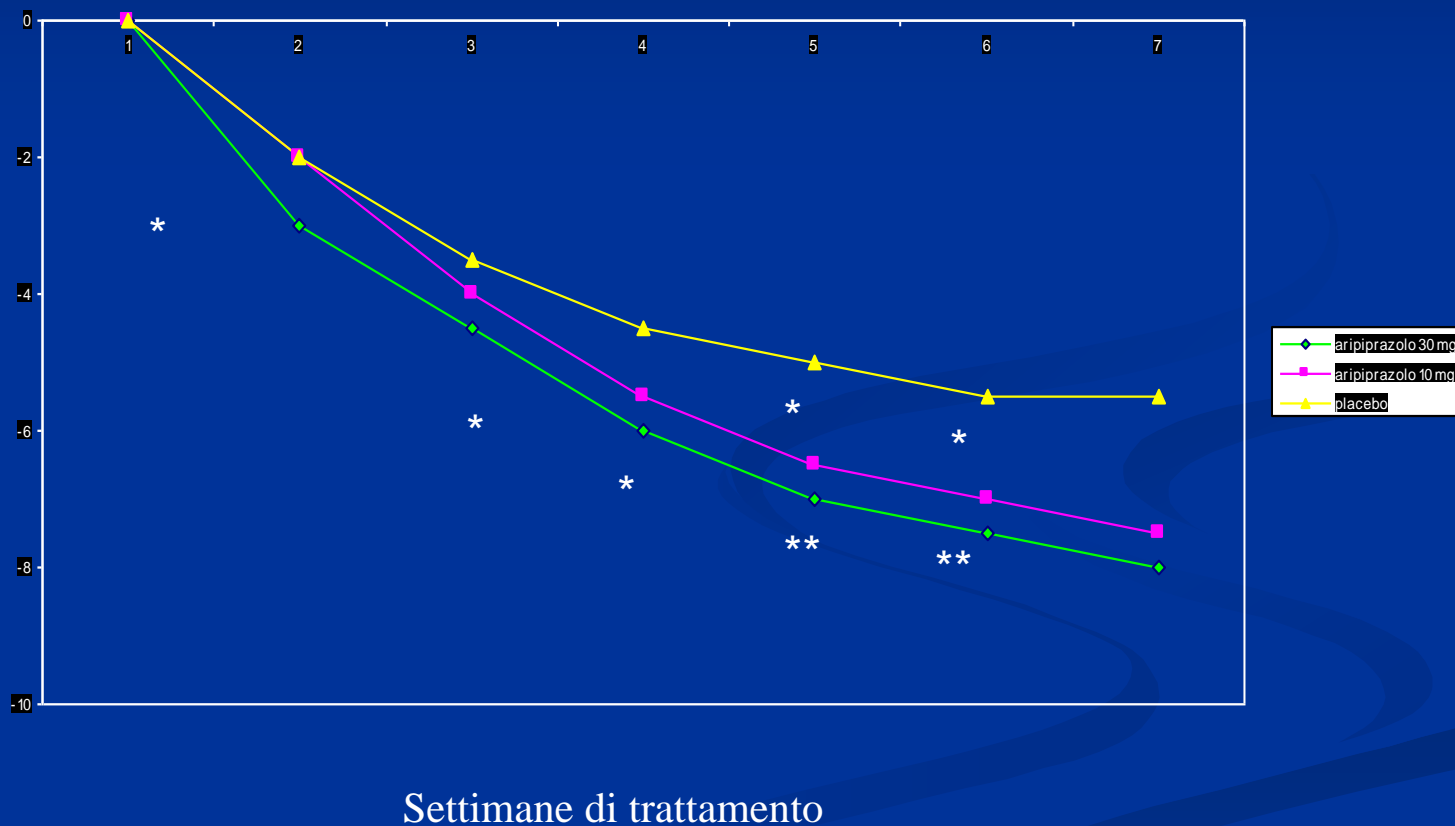
Cambiamenti medi nel punteggio totale della PANSS (OC)

Cambiamenti medi nel punteggio totale della PANSS



Cambiamenti medi nel punteggio positivo della PANSS (LOCF)

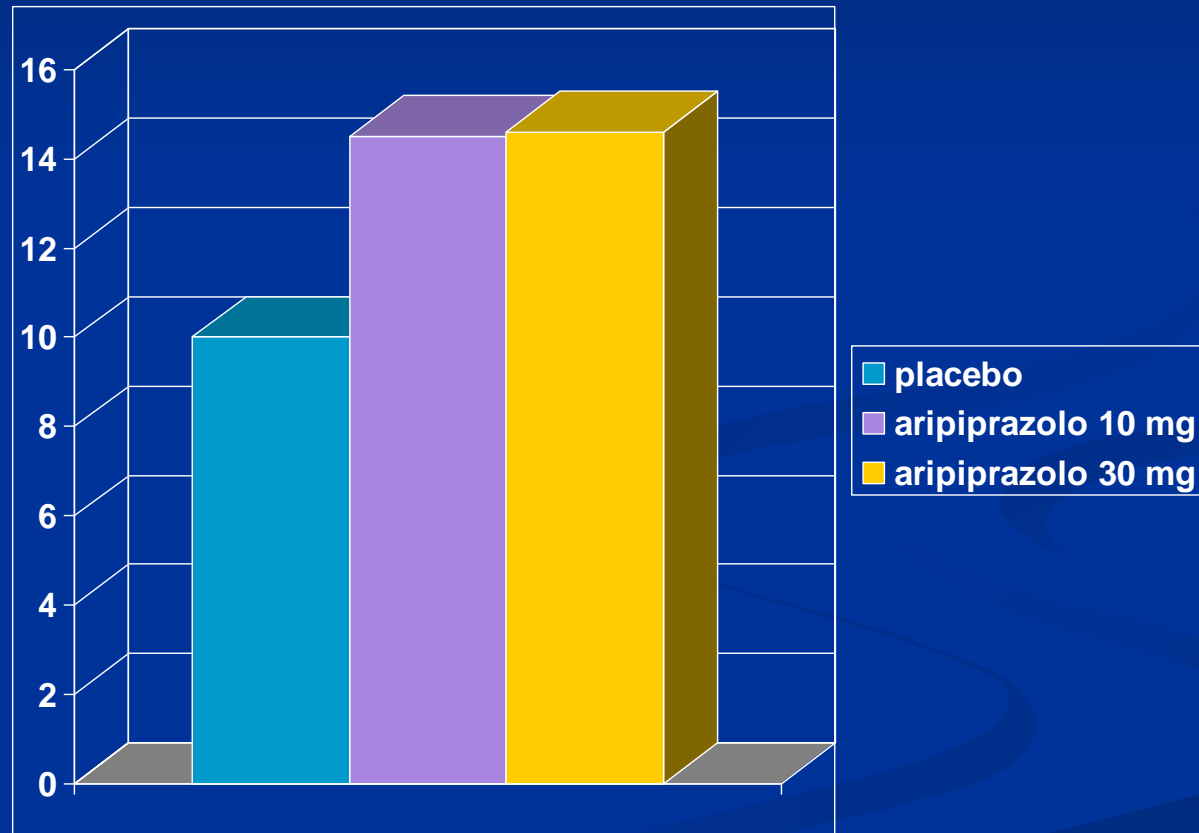
Cambiamenti medi nel punteggio positivo della PANSS



Altri outcome secondari

- CGAS:
- Alla sesta settimana il cambiamento medio rispetto al basale nel punteggio CGAS era statisticamente significativo ($P < 0.01$) in entrambe i gruppi di dosaggio, con cambiamenti di 14.7 e 14.8 nei gruppi di 10 mg e 30 mg rispettivamente; e di 9.8 nel gruppo placebo
- P-QLES-Q:
- Entrambe i dosaggi hanno dimostrato un miglioramento significativo al termine dello studio su tutti i criteri P-QLES-Q; ma non hanno dimostrato dei cambiamenti significativi rispetto al basale sul punteggio totale della P-QLES-Q

Cambiamenti medi nel punteggio della valutazione globale dei bambini (LOCF)

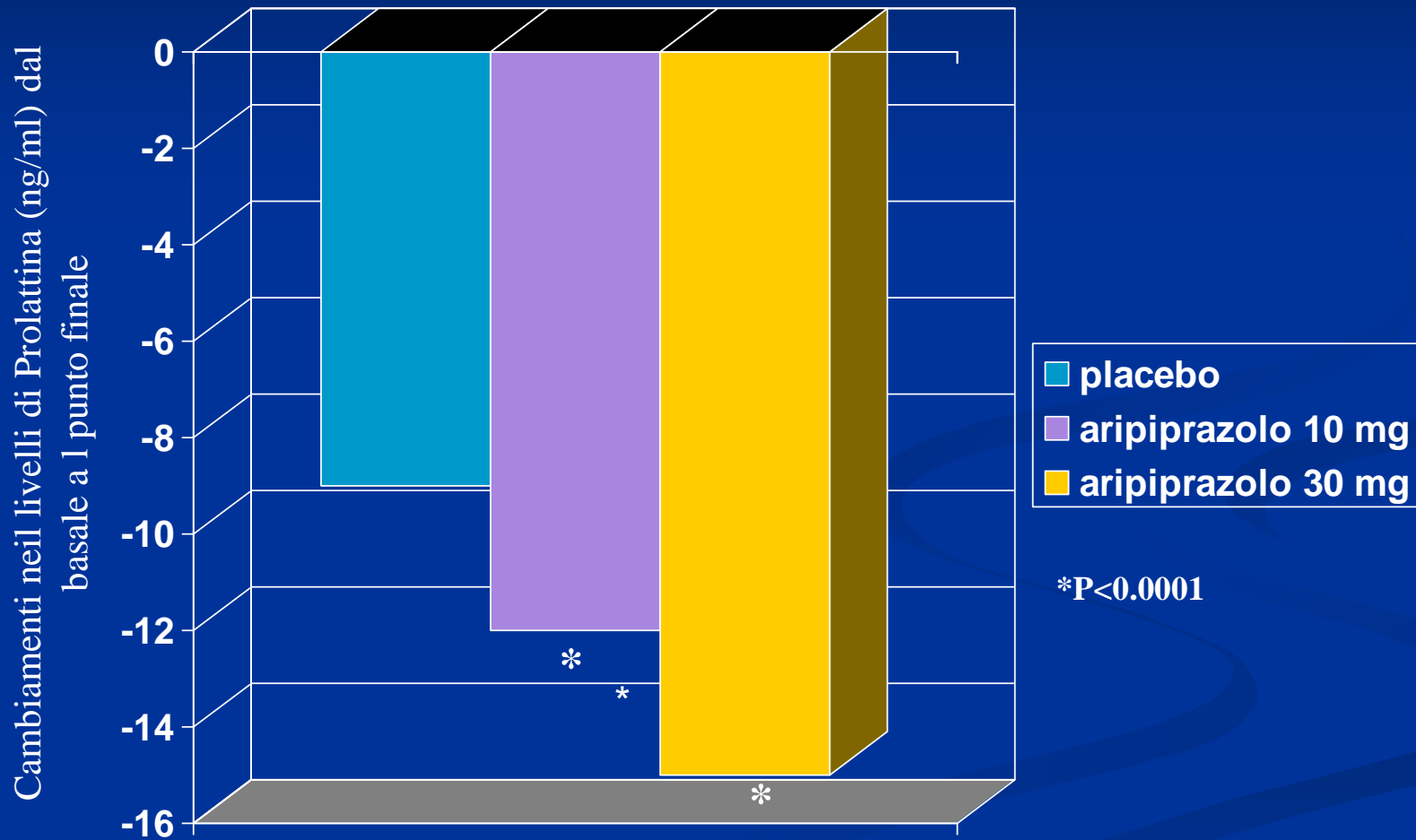


- Basale medio nei punteggi CGAS:
- Placebo= 45.4. Ari 10 mg= 46.7. Ari 30 mg= 45.6

Eventi avversi (>5% in ogni gruppo)

Termine medico preferito	Placebo N=100	Aripiprazolo 10mg N=100	Aripiprazolo 30 mg N=102
Nausea	6 (%)	9	10 (9.8%)
Vomito	5 (%)	5	3(2.9%)
Debolezza	3 (%)	1	6 (5.9%)
Nasofaringite	4 (%)	5	5(4.9%)
Acatisia	5 (%)	5	12 (11.8%)
Giramento di testa	3 (%)	7	4 (3.9%)
Disturbo extrapiramidale	5 (%)	13	22 (21.6%)
Mal di testa	10 (%)	16	11 (10.8%)
Sonnolenza	6 (%)	11	22 (21.6%)
Tremore	2 (%)	2	12 (11.8%)
Agitazione	5 (%)	1	3 (2.9%)
Insomnia	15 (%)	11	10 (9.8%)

Cambiamenti medi nei livelli di prolattina



Parametri metabolici

Cambiamenti medi rispetto al basale (LOCF) mg/dL	Placebo (N)	Aripiprazolo 10 mg (N)	Aripiprazolo 30 mg (N)
Glucosio a digiuno (N= 65,62, 55)	- 3.15	2.10	- 0.98
Colesterolo totale (N= 96, 98, 95)	- 10.38	- 7.43	- 5.01
Trigliceridi a digiuno (N= 45,47,40)	- 6.51	- 4.53	- 0.73
HDL a digiuno (N= 45,47,40)	- 6.09	0.13	0.05

Eventi avversi

- L'incidenza complessiva della discontinuità dovuta a EA era del 4,3%, con tassi di discontinuità simili nell'aripiprazolo e nel placebo (10 mg, 7%; 30 mg, 4%; placebo, 2%)
- Non c'erano tracce di cambiamenti significativi o clinicamente rilevanti negli intervalli di prolungamento QT o QTc.