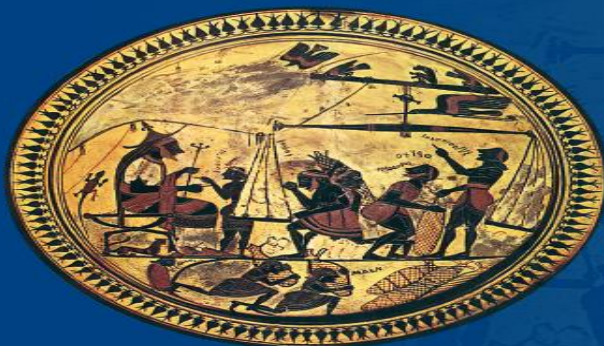




Ελληνική  
Ψυχιατρική Εταιρεία  
Κλάδος Κλινικής  
Ψυχοφαρμακολογίας



**9<sup>ο</sup>** Ψυχοφαρμακολογικό  
Συνέδριο  
της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας

**2-4 Δεκεμβρίου 2022**

Ξενοδοχείο Stratos Vassilikos **ΑΘΗΝΑ**

# Νέες Θεραπείες στη Σχιζοφρένεια

Διακάκη Κ<sup>1</sup>, Φουντουλάκης Κ<sup>2</sup>, Τσαπάκη ΕΜ<sup>2,3</sup>

1. Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη
2. Γ' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
3. Κλινική Ψυχικής Υγείας «Άγιος Χαράλαμπος», Ηράκλειο, Κρήτη

## Εισαγωγή

- Η σχιζοφρένεια αποτελεί ένα σύνθετο νευροψυχιατρικό σύνδρομο
- Ευρύ φάσμα συμπτωμάτων εκ των ψυχικών & νοητικών λειτουργιών
- Επιπολασμός στο 1%
- Εργασιαή απορρόφηση στο 10-15% (Dixon, 2017)
- Μεγάλος αριθμός φαρμακευτικών σκευασμάτων στις μέρες μας ΑΛΛΑ ΟΧΙ προς ίαση
- Μείωση/τροποποίηση ντοπαμινεργικής οδού → από τους κυριότερους και καλύτερα μελετημένους θεραπευτικούς μηχανισμούς για τη ψύχωση
- Παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας → δομικές & μοριακές αλλαγές σε διαφορετικά νευρικά κυκλώματα, ΟΧΙ μόνο ντοπαμίνης
- 1/3 ασθενείς ΔΕΝ ανταποκρίνεται στις υπάρχουσες θεραπείες
- Περιορισμένη αποτελεσματικότητα σε ότι αφορά τα αρνητικά και γνωσιακά συμπτώματα
- Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (εξωπυραμιδικά συμπτώματα & μεταβολικές διαταραχές)

## Μέθοδος

- Βιβλιογραφική ανασκόπηση της τελευταίας 10ετίας MEDLINE
- “new drugs for schizophrenia”, “novel treatment for schizophrenia”, “novel antipsychotics”, “new antipsychotic drugs”

## Αποτελέσματα

### *Ulotaront (SEP363856)*

- Αντιψυχωσική δράση ανεξάρτητη από τους D2 υποδοχείς (Dedic et al, 2019)
- Αγωνιστή των υποδοχέων TAAR1 των ιχνοαμίνων και 5-HT1A της σεροτονίνης.
- Ενεργοποίηση TAAR1 υποδοχέων & βελτίωση προσυναπτικής ντοπαμινεργικής δυσλειτουργίας
- Αντιστροφή υπολειτουργίας γλουταμικού
- Ενεργοποίηση 5-HT1A υποδοχέων της σεροτονίνης
- Διπλή-τυφλή μελέτη φάσης 2 (Koblan et al., 2020) →
- Τυχαιοποίηση 245 ασθενείς με σχιζοφρένεια σε υποτροπή τυχαιοποιήθηκαν σε SEP363856 στα 50 ή 75mg ή σε placebo
- Στατιστικά σημαντική διαφορά στη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας PANSS μεταξύ της ομάδας που έλαβε SEP363856 και της ομάδας placebo
- Οι κύριες παρενέργειες → υπνηλία και γαστρεντερικές διαταραχές
- Επέκταση της μελέτης για 6 μήνες με 25, 50 ή 75mg του SEP363856 με 157 ασθενείς (Corell et al, 2021)
- Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας & ασφάλειας
- Ικανοποιητική ανοχή και καλό προφίλ ασφάλειας
- Ελάχιστες αλλαγές σε ΣΒ, μεταβολικό προφίλ & PRL
- Συσχέτιση με συνεχιζόμενη βελτίωση στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας PANSS
- Μελέτη φάσης 3 σε εξέλιξη από το 2019

## **Olanzapine/Samidorphan**

- Έγκριση από FDA το 2021 για σχιζοφρένεια & διπολική διαταραχή τύπου 1
- Ολανζαπίνη → άτυπο αντιψυχωσικό με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα στα θετικά συμπτώματα
- Σαμιδορφάνη → ανταγωνιστής των υποδοχέων των οπιοειδών με επιλεκτική συγγένεια για τους μ-υποδοχείς
- **ENLIGHTEN-1 (Potkin et al, 2020)** → μελέτης φάσης 3
- θεραπεία με ολανζαπίνης/σαμιδορφάνης σε 403 ασθενείς με οξεία υποτροπή σχιζοφρένειας
- κλινικά και στατιστικά σημαντική βελτίωση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0.001$ ) βάσει βελτίωσης στη συνολική βαθμολογία της PANSS
- Καλώς ανεκτός συνδυασμός, με όμοιο προφίλ ασφαλείας με αυτό της ολανζαπίνης
- **ENLIGHTEN-2 (Kahn et al, 2021)** → επέκταση της ENLIGHTEN-1
- συγκρίση συνδυασμού με ολανζαπίνη στην αύξηση σωματικού βάρους σε διάστημα 6 μηνών θεραπείας σε σχιζοφρενείς ασθενείς με σταθεροποιημένη νόσο
- Στην ομάδα ασθενών που έλαβε τον συνδυασμό: χαμηλότερη μέση αύξηση του σωματικού βάρους ( $p = 0.003$ ) στη διάρκεια της μελέτης & χαμηλότερο ποσοστό ασθενών με αύξηση από 10% και άνω του σωματικού τους βάρους ( $p = 0.003$ ), συγκριτικά με την ομάδα της ολανζαπίνης.
- Σταθερή κλινική εικόνα των ασθενών

## **Lumateperone**

- Άτυπο αντιψυχωσικό βουτυροφαινόνης
- Αναπτύχθηκε από την Intra-Cellular Therapies
- Έγκριση από FDA το 2019 για σχιζοφρένεια
- Ανταγωνιστής των υποδοχέων D2 της ντοπαμίνης & 5HT2A της σεροτονίνης
- **Διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2 του 2013 (Lieberman et al., 2016)** →
- Σύγκριση αποτελεσματικότητας της λουματεπερόνης με τη ρισπεριδόνη και με εικονικό φάρμακο σε μονοθεραπεία για 4 εβδομάδες σε 335 ασθενείς με σχιζοφρένεια σε υποτροπή
- Λουματεπερόνη & ρισπεριδόνη υπερέχουν σημαντικά του εικονικού φαρμάκου ως προς την αποτελεσματικότητα τους όπως αυτή αξιολογήθηκε από τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα PANSS (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)
- **Σε διπλά-τυφλή μελέτη φάσης 3 του 2015 (Correll et al, 2020)**
- 450 ασθενείς με σχιζοφρένεια σε υποτροπή τυχαιοποιήθηκαν σε διαφορετικές δόσεις λουματεπερόνης (60mg ή 40mg) ή σε εικονικό φάρμακο.
- Η ομάδα λουματεπερόνης στα 42mg παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση συγκριτικά με τις υπόλοιπες ομάδες, όπως αυτή αξιολογήθηκε από τη διαφορά της συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα PANSS
- Και στις δύο μελέτες, η λουματεπερόνη, παρουσίασε καλό προφίλ ασφαλείας και καλή ανοχή στους ασθενείς.

## **Brilaroxazine (RP5063)**

- Υπό μελέτη φαρμακευτική ουσία της Reviva Pharmaceuticals
- “σταθεροποιητής του συστήματος ντοπαμίνης-σεροτονίνης” (Cantillon et al, 2017; Rajagopal et al, 2017) →
- Μερικός αγωνιστής των D2, D3 & D4 αλλά και 5-HT<sub>1A</sub> & 5-HT<sub>2A</sub>
- Ανταγωνιστής των 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>6</sub> & 5-HT<sub>7</sub>
- Αγωνιστής των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης α<sub>4</sub>β<sub>2</sub> και ρυθμιστής του SERT
- Ισορροπημένο προφίλ ενεργοποίησης υποδοχέων
- **Μελέτη φάσης 1** (Cantillon et al, 2018) →
- Αξιολόγηση ασφάλειας χρήσης μονής δόσης (10 και 15mg) σε υγιείς & χρήση πολλαπλών δόσεων (10, 20, 50 και 100mg) σε σταθεροποιημένους ασθενείς με σχιζοφρένεια
- Δεν παρατηρήθηκαν αξιολογες αλλαγές στο λιπιδ. προφίλ, της PRL στο βάρος και στο ΗΚΓ
- Συχνότερες παρενέργειες η υπνηλία & η υπόταση
- Εξετάστηκε η φαρμακοδυναμική του RP5063 στους σταθεροποιημένους ασθενείς που έλαβαν πολλαπλές δόσεις
- Σημαντική βελτίωση των θετικών συμπτώματα στην ομάδα του RP5063 συγκριτικά με την ομάδα Placebo (ασθενείς με συνολική βαθμολογία στην κλίμακα PANSS > ή =50)
- Βελτίωση στην απόδοση των ασθενών που έλαβαν 50 mg της ουσίας, στη «Δοκιμασία Ακολουθιών-Μέρος Α και Μέρος Β»
- Υποσχόμενα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα στη συμπτωματολογία & τη νοητική λειτουργία σταθεροποιημένων ασθενών

- Μελέτης φάσης 2 (Cantillon et al, 2017) →
- Αξιολόγηση ασφάλειας & αποτελεσματικότητας του RP5063 σε 234 ασθενείς με σχιζοφρένεια σε υποτροπή
- Τυχαιοποιήθηκαν σε brilaroxazine (15, 30 ή 50mg), αριπιπραζόλη 15mg και placebo
- Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που έλαβε brilaroxazine 15 ή 50mg συγκριτικά με την ομάδα placebo (βάσει βελτίωσης στη βαθμολογία της PANSS)
- Η ομάδα της brilaroxazine παρουσίασε βελτίωση στις νοητικές λειτουργίες
- Χαμηλότερα ποσοστά διακοπής, για οποιοδήποτε λόγο, του φαρμάκου στην ομάδα της brilaroxazine
- Συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες: αυπνία & ανησυχία
- Στην παρούσα φάση, διενεργούνται μελέτες φάσεις 3 σχετικά με τη χρήση της brilaroxazine στην οξεία φάση και στη φάση σταθεροποίησης της νόσου

## **Xanomeline/Trospium**

### **Xanomeline**

- Αγωνιστής των M1 & M4 μουσκαρινικών υποδοχέων & ανταγωνιστής των M5
- Έχει μελετηθεί στη θεραπεία της ν. Alzheimer
- Στη σχιζοφρένεια για τα αρνητικά και νοητικά συμπτώματα (Bodick et al, 1997; Shekhar et al, 2008)
- Σημαντική βελτίωση της συμπτωματολογίας & των νοητικών λειτουργιών
- Υψηλά ποσοστά drop-out λόγω παρενεργειών από το ΓΕΣ

## Trospium hydrochloride

- Μουσκαρινικός ανταγωνιστής
- Παρασυμπαθητικομιμητική δράση → χάλαση των λείων μυικών ινών στους ιστούς
- Αμελητέα συγγένεια με νικοτινικούς υποδοχείς + δεν διαπερνά ΑΕΦ σε θεραπευτικές δόσεις
- **Συνδυασμός των δύο με στόχο την αξιοποίηση των αντιψυχωσικών ιδιοτήτων της ουσίας xanomeline, που δεν δρα σε επίπεδο ντοπαμίνης, με ταυτόχρονο περιορισμό της χολινεργικής της δράσης στους περιφερικούς ιστούς μέσω της trospium**
- Διπλή-τυφλή μελέτη φάσης 2 (Brannan et al, 2021) →
- Εξέταση ασφάλειας & αποτελεσματικότητας κατά τη χορήγηση του δις ημερησίως για 5 εβδομάδες σε 182 ασθενείς με σχιζοφρένεια
- Τυχαιοποιήθηκαν στο συνδυασμό ή σε placebo
- Η ομάδα που έλαβε το συνδυασμό xanomeline/trospium ανέδειξε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας PANSS
- Δεν τεκμηριώθηκε συσχέτιση με υψηλότερη επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή αύξηση ΣΒ

## CVL-231

- Θετικός αλλοστερικός τροποποιητής με εκλεκτική συγγένεια στους M4 μουσκαρινικούς υποδοχείς (Cerevel, 2021)
- Ενεργοποίηση M4 υποδοχέων → ↓ ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο, χωρίς την άμεση ανταγωνιστική δράση στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς
- **Μελέτη φάσης 1** (Cerevel, 2021) →
- Εκτίμηση της ασφάλειας σε ασθενείς 18-50 ετών που έλαβαν 5-40mg του CVL-231 21 ημέρες
- Ενθαρρυντικά αποτελέσματα
- Επέκταση διάρκειας 6 εβδομάδων προς εκτίμηση της ασφάλειας & της αποτελεσματικότητας

- 81 ασθενείς σε υποτροπή τυχαιοποιήθηκαν σε 30mg ή 40mg CVL-231 ή σε placebo
- Στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας PANSS στις ομάδες CVL-231
- Βελτίωση στα θετικά συμπτώματα MONO στην ομάδα των 30mg συγκριτικά placebo
- Έναρξη μελέτης φάσης 2 εντός του 2022 → εξέταση αποτελεσματικότητας στη σχιζοφρένεια & στη ψύχωση σε έδαφος άνοιας

## Pimavanserin (ACP-103)

- Αντίστροφο αγωνιστής των 5-HT<sub>2</sub> & 5-HT<sub>2C</sub>
- Απουσία αξιόλογης συγγένειας ντοπαμινεργικούς, ισταμινικούς, μουσκαρινικούς & αδρενεργικούς υποδοχείς
- 1ο φάρμακο με έγκριση του FDA για τα ψυχωσικά συμπτώματα στη ψύχωση της ν. Parkinson
- Σε εξέλιξη μελέτες αποτελεσματικότητας στη σχιζοφρένεια
- **Advance II:** διπλή τυφλή μελέτη φάσης 2, 26 εβδομάδων (Bugarski-Kirola et al, 2022)
- 403 ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σταθερή αγωγή, με προεξάρχοντα αρνητικά συμπτώματα
- τυχαιοποίηση σε πιμαβανσερίνη ή placebo ως συμπληρωματική θεραπεία
- Καλό προφίλ ανοχής της πιμαβανσερίνης, με υψηλά ποσοστά ολοκλήρωσης της μελέτης (86%)
- Στατιστικά σημαντική βελτίωση στην κλίμακα NSA-16 (Negative Symptoms Assessment 16) στην ομάδα της πιμαβανσερίνης συγκριτικά με αυτήν του εικονικού φαρμάκου – ιδίως στα 34mg

## Συμπεράσματα

- Ανάγκη ανάδειξης νέων φαρμάκων για τη σχιζοφρένεια με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα & λιγότερες παρενέργειες