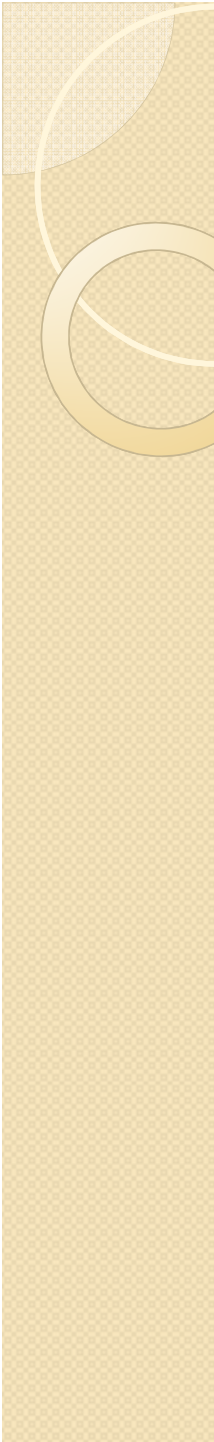
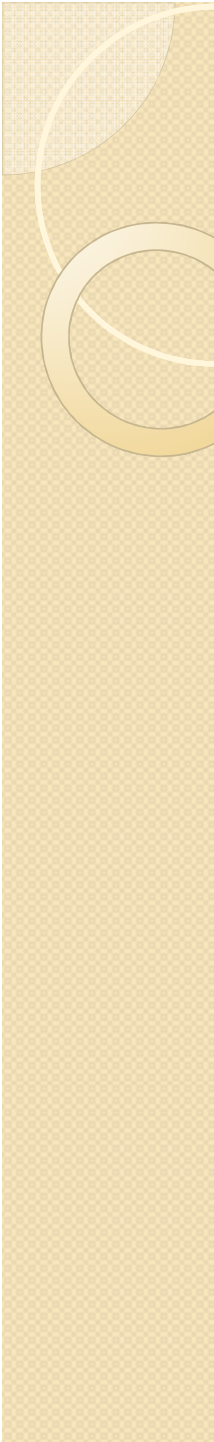



Asocierea de bitopertin (un inhibitor al recaptarii de glicina) in tratamentul pacientilor cu schizofrenie

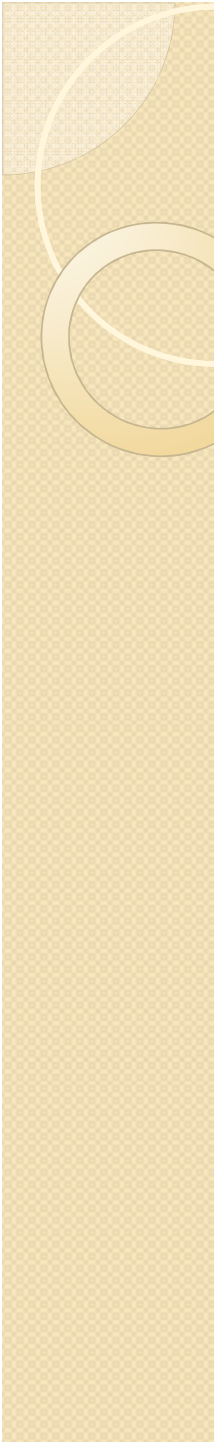
Madalina Zlate

Medic rezident an III

- 
- Simptomele negative din schizofrenie (aplatizarea afectiva, abulia, saracirea vorbirii, apatia, pasivitatea) reprezinta una din cauzele prognosticului rezervat al pacientilor cu schizofrenie.
 - Interventiile terapeutice cu antipsihoticele actuale au un efect benefic partial asupra acestor simptome, acestea pesistand la majoritatea pacientilor dupa disparitia simptomelor pozitive. (2)
 - Majoritatea pacientilor cu schizofrenie raspund partial la tratament, estimandu-se ca aprox. 70% din pacienti nu au o remisie totala a simptomelor nici dupa 3 ani de tratament. Simptomele pozitive restante cresc semnificativ riscul unei decompensari si respitalizari, scazand astfel calitatea vietii pacientului si functionalitatea acestuia. (3)
 - Autorii studiului s-au referit la aceasta categorie ca pacienti tratati “sub-optimal”.

- 
- Un posibil mecanism patogenetic responsabil de aparitia simptomelor in schizofrenie este reducerea functionalitatii receptorilor NMDA.
 - Glicina fiind un co-agonist al glutamatului la nivelul receptorilor NMDA, o posibila interventie terapeutica este cresterea nivelelor extracelulare de glicina in micromediul adiacent receptorilor sinaptici NMDA, imbunatind astfel functia acestora.
 - Cresterea nivelului de glicina poate fi obtinut prin inhibarea transportorului de glicina (GlyT1), responsabil de indepartarea glicinei din spatiul sinaptic.
 - Studiile cu sarcosina (N-metilglicina, un inhibitor al transportorului de glicina) au aratat ca aceasta substanta poate fi eficienta, pe termen scurt, in tratamentul episodului acut din schizofrenie, in tratamentul schizofreniei cronice stabilizate si in depresia severa, insa nu si in schizofrenia rezistenta la tratament. (4,5)
 - Studiile cu bitopertin pe sobolani au aratat ca acest inhibitor selectiv al GlyT1 creste nivelul de glicina extracelular la nivelul striatului si in lichidul cerebrospinal, proportional cu doza administrata. (6,7)

- 
- Yoshio Hirayasu et col. : “A double blind randomized study assessing safety and efficacy following one-year adjunctive treatment with bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, in Japanese patients with schizophrenia”.
 - Faza III, randomizat, dublu-orb;
 - 35 de clinici din Japonia;
 - August 2011 – Decembrie 2013;
 - 52 saptamani de tratament cu 5, 10 sau 20 mg de bitopertin, asociat cu antipsihotice;
 - O perioada de 4 saptamani de monitorizare dupa administrarea ultimei doze de bitopertin.

- 
- Principalele obiective: evaluarea siguranței administrării și eficiența tratamentului cu bitopertin.
 - Evaluare: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), CGI (Clinical Global Impression), PSP (Personal and Social Performance).
 - Nu a fost folosit un grup placebo pentru a putea evalua profilul de siguranță în administrarea tratamentului pe termen lung.

Grupul de studiu

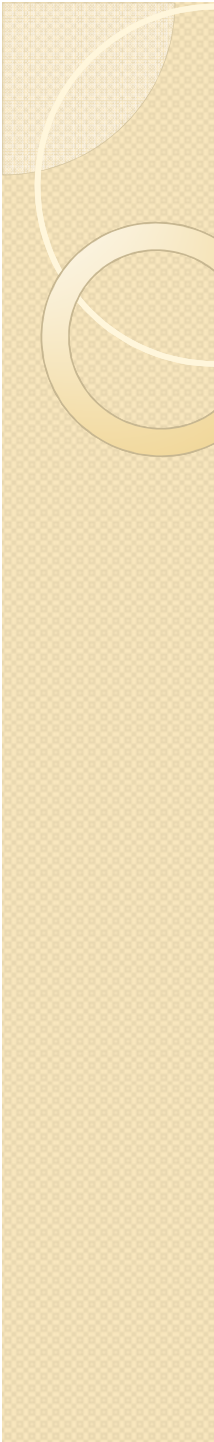
- Pacienti > 18 ani, diagnosticati cu schizofrenie;
- 2 grupuri:
 - “grupul cu simptome negative” (pacienti stabili cu simptome negative predominant, persistente sub tratament cu antipsihotice),
 - grupul pacientilor cu raspuns “sub-optimal” (pacienti cu imbunatatiri insuficiente ale simptomelor sub tratament cu antipsihotice).
- Pacienti in tratament de lunga durata cu unul sau doua antipsihotice (in afara de clozapina);
- Hemoglobina > 12g/dL (bitopertina poate reduce nivelul de hemoglobina prin inhibarea recaptarii de glicina, esentiala pentru sinteza hemului).

Criteria de includere

- “Grupul cu simptome negative”
 - scor total ≥ 40 pe scala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) ,
 - scor ≤ 22 al itemilor de pe scala PANSS ce evalueaza simptomele pozitive (P1, P3, P5, P6, N7, G1, G9, G12),
 - scor ≥ 4 pe scala CGI.
- Grupul cu un control “sub-optimal” al simptomelor:
 - scor total ≥ 70 pe scala PANSS,
 - scor ≥ 4 la cel puțin doi dintre itemii P1, P3, P6 și G9 ce evalueaza simptomele pozitive pe scala PANSS,
 - scor ≥ 4 pe scala CGI.

Criterii de excludere

- “Grupul cu simptome negative”:
 - scor ≥ 9 pe scala CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia),
 - scor ≥ 3 pe scala ESRS-A (Extrapyramidal Symptoms Rating Scale-Abbreviated) – evaluarea simptomelor extrapiramidale.
- Grupul cu un control “sub-optimal” al simptomelor:
 - pacienti in remisie cu scor ≤ 3 pe scala PANSS al itemilor P1, P2, P3, G5, G9, N1, N4, N6.

- 
- Evaluare: screening, debutul studiului, saptamanile 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 si 52.
 - Evaluare profil de siguranta:
 - evenimente adverse,
 - C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) – evaluarea tendintelor suicidare,
 - teste de laborator,
 - ECG,
 - examinari oftalmologice.



Analiza statistica

- Caracteristicile demografice ale pacientilor inclusi in studiu si toate masuratorile privind siguranta si eficienta au fost sumarizate utilizand metode statistice descriptive.
- Analizele privind eficienta au fost aplicate in fiecare grup.
- Datele au fost analizate cu ajutorul programului SAS.

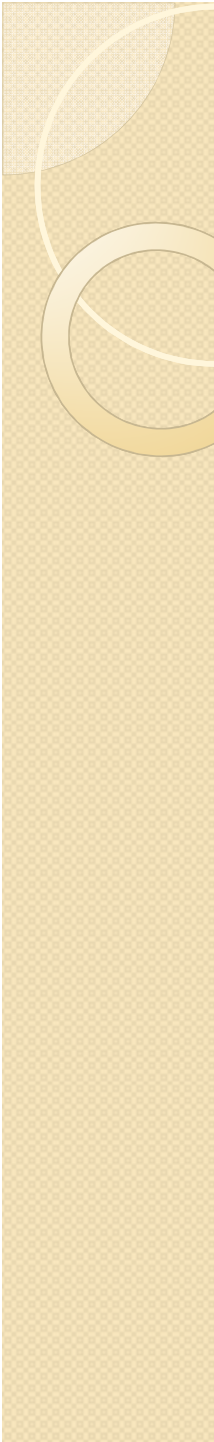


Rezultate

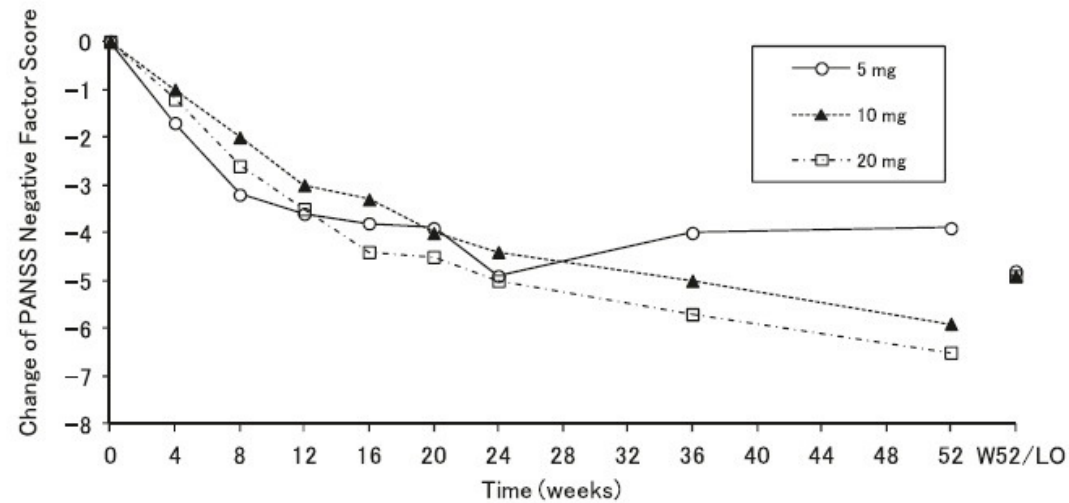
- 161 de pacienti au fost inclusi in studiu (110 barbati si 51 femei), cu varste intre 18 si 70 de ani;
- Impartiti aleator in trei grupuri in functie de doza administrata:
 - 5 mg – 15 pacienti
 - 10 mg – 73 pacienti
 - 20 mg – 73 pacienti
- 105 (65%) din “grupul cu simptome negative” si 56 (35%) din grupul cu un control “sub-optimal” al simptomelor.

Characteristics	5 mg (<i>n</i> = 15)	10 mg (<i>n</i> = 73)	20 mg (<i>n</i> = 73)
Demographics			
Male, <i>n</i> (%)	12 (80)	51 (70)	47 (64)
Age in years, mean (SD)	41.8 (11.9)	39.9 (12.2)	41.8 (13.8)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	27.0 (4.9)	26.0 (4.2)	25.4 (4.9)
Schizophrenia type, <i>n</i> (%)			
Paranoid	11 (73)	43 (59)	38 (52)
Disorganized	1 (7)	11 (15)	10 (14)
Catatonic	-	2 (3)	-
Undifferentiated	-	10 (14)	7 (10)
Residual	3 (20)	7 (10)	18 (25)

Characteristics	5 mg (n = 15)	10 mg (n = 73)	20 mg (n = 73)
Primary antipsychotic treatment			
Type of Antipsychotics, n (%)			
Atypical	14 (93)	67 (92)	68 (93)
Typical	1 (7)	6 (8)	5 (7)
Route, n (%)			
P.O.	11 (73)	69 (95)	67 (92)
Infusion	4 (27)	4 (5)	6 (8)
Primary Antipsychotics, n (%)			
Risperidone	4 (27)	18 (25)	17 (23)
Olanzapine	5 (33)	19 (26)	15 (21)
Aripiprazole	2 (13)	16 (22)	20 (27)
Paliperidone	1 (7)	4 (5)	9 (12)
Others	3 (20)	16 (22)	12 (16)

- 
- 114 pacienti au finalizat studiul.
 - Din cei 47 de pacienti retrasi pe parcurs:
 - 21 “au refuzat tratamentul sau nu au cooperat”,
 - 14 si-au retras consimtamentul,
 - 5 au avut un raspuns terapeutic “insuficient”,
 - in 2 cazuri au fost incalcate criteriile de includere si excludere,
 - 3 – alte motive.

- In toate cele trei grupuri scorul PANSS a scazut treptat.
- Media modificarilor (DS – deviatie standard) a scorurilor totale pe scala PANSS in saptamana 52 au fost -7.7(5.7), -11.0(12.5), -10.3(15.9) pentru fiecare grup.



Number of Patients	
5 mg	10 10 10 10 10 10 10 8 8 10
10 mg	47 47 45 44 43 42 41 40 37 47
20 mg	48 45 42 42 39 39 38 36 31 47

Fig. 2 Mean changes in the PANSS negative symptom factor score in the negative symptom group. *Abbreviations: LO last observation, W52 Week 52*

- Pe scala CGI, proportia de pacienti cu raspuns pozitiv la tratament in saptamana 52 a fost de 20% - 5mg, 19% - 10mg si 26% - 20mg.
- Scorul total pe scala PSP a crescut gradual din saptamana 4, cu o medie a schimbarilor (DS) de 7.2(7.3), 7.3(11.1), 7.0(13.8), in fiecare din cele trei grupuri, respectiv.

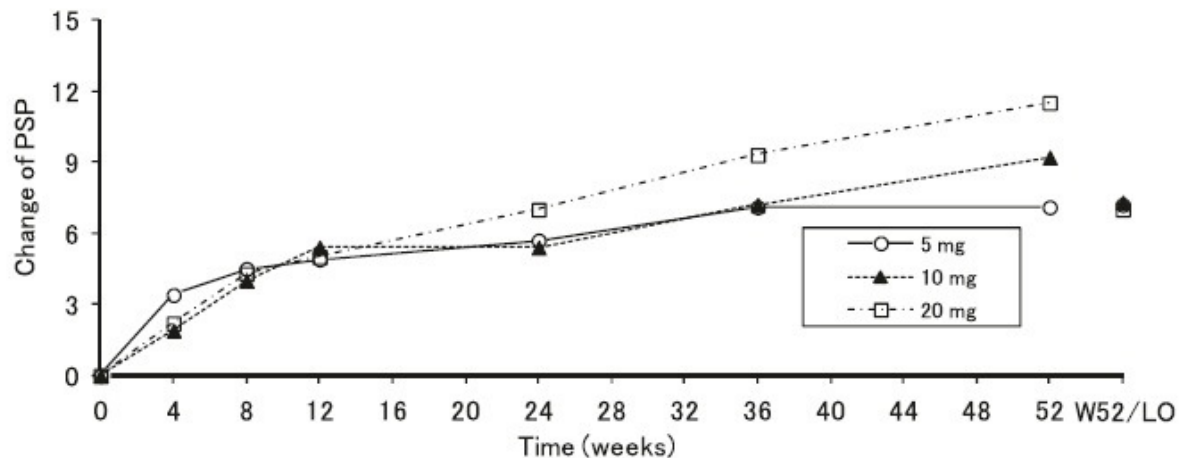
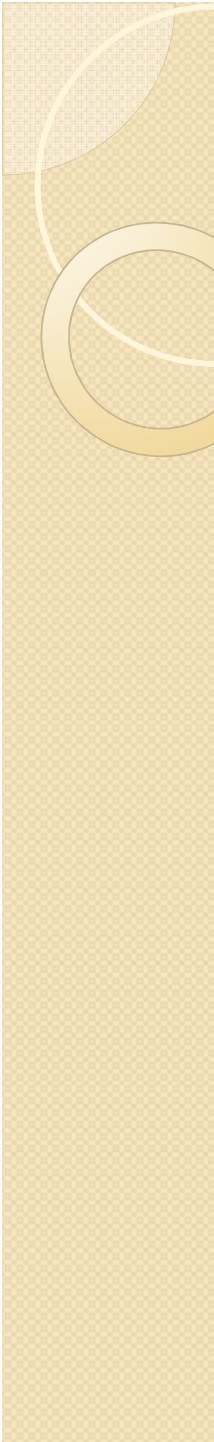
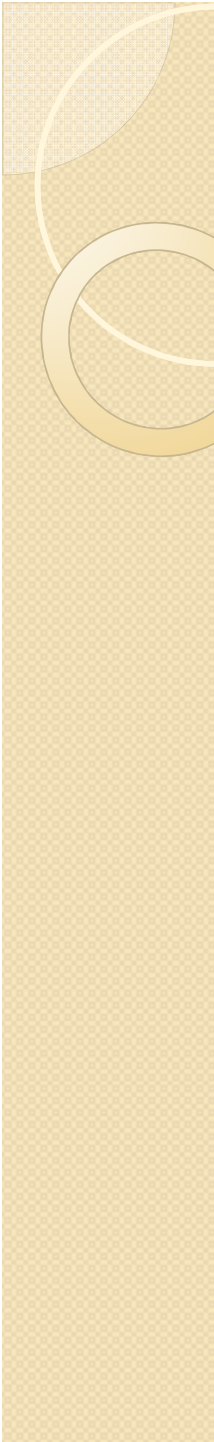


Fig. 3 Mean changes in the personal and social performance total score in the negative symptom group. *Abbreviations: LO last observation, PSP personal and social performance, W52 Week 52*

- 
- Au fost raportate 411 evenimente adverse la 142 de pacienti:
 - nazofaringita 39,1%
 - somnolenta 16,8%
 - agravarea simptomelor de schizofrenie 10,6%
 - cefalee 7,5%
 - insomnie asociata cu agravarea simptomelor 7,5%
 - alte evenimente 5%
 - Incidenta evenimentelor adverse a crescut dependent de doza : 73,3%, 87,7% si 91,8% pentru dozele de 5mg, 10mg si 20mg, respectiv.
 - 9 cazuri – severitate crescuta.
 - Nu a existat nici un eveniment advers care sa indice dependenta sau simptome de sevraj.

- 
- Media nivelului de hemoglobina a scazut treptat pe parcursul administrarii de bitopertin pana in saptamana 8, dependent de doza administrata, dar nu a scazut sub limita inferioara a normalitatii.
 - La evaluarea de la 4 saptamani de la intreruperea administrarii de bitopertin, valorile au revenit la valorile normale pentru grupurile cu 5mg si 10 mg, insa nu si la cel cu 20 mg.
 - Nu s-au raportat modificari clinice relevante in rezultatele testelor de laborator si ECG.



Concluzii

- Studiul demonstreaza ca administrarea de bitopertin pe termen lung are un profil de siguranta optim si este bine tolerat la cele trei doze.
- Administrarea concomitenta de bitopertin cu antipsihoticele existente nu a agravat profilul de siguranta al acestora (incidenta crescuta in functie de doza si severitatea evenimentelor adverse nu au avut semnificatie clinica).
- In ceea ce priveste eficienta clinica, in ambele grupuri au existat ameliorari ale simptomatologiei, desi schimbarile nu au fost majore.
- Scaderea concentratiei de hemoglobina a fost in limite normale si a crescut dupa incetarea administrarii substantei.



Bibliografie

1. Yoshio Hirayasu, Shin-Ichi Sato, Hideaki Takahashi. A double blind randomized study assessing safety and efficacy following one-year adjunctive treatment with bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, in Japanese patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2016.
2. Stahl SM, Buckley PF. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;115(1):4-11.
3. Novick D, Haro JM, Suarez D, Vieta E, Naber D. Recovery in the outpatient setting; 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Schizophr Res.* 2009;108(1-3):223-30.
4. Lane HY, Lin CH, Huang YJ, Liao CH, Chang YC, Tsai GE. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison study of sarcosine (N-methylglycine) and D-serine add-on treatment for schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(4):451-60.
5. Lane HY, Huang CL, Wu PL, Liu YC, Chang YC, Lin PY, Chen PW, Tsai G. Glycine transporter 1 inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2006;60(6):645-9.



Bibliografie

6. Alberati D, Moreau JL, Lengyel J, Hausser N, Mory R, Borroni E, Pinard E, Knoflach F, Schlotterbeck G, Hainzl D, et al. Glycine reuptake inhibitor RG1678: a pharmacologic characterization of an investigational agent for the treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2012;62(2):1152-61.
7. Hofmann C, Alberati D, Banken L, Boetsch C, Ereshefsky L, Jhee S, Moran S, Martin-Facklam M, Backholer Z, Boutouyrie-Dumont B. Glycine transporter type 1 (GlyT1) inhibitor RG1678: proof of mechanism of action in healthy volunteers. *Schizophr Bull*. 2011;37 Suppl 1:306.