

Studio multicentrico in aperto sull'efficacia differenziale a medio termine, del trattamento con Aloperidolo, Clozapina, Olanzapina e Risperidone in pazienti schizofrenici

A multicentric open-study on the differential efficacy in the medium-term, of treatment with Haloperidol, Clozapine, Olanzapine and Risperidone in schizophrenic patients

M. CAREDDA
F. PACITTI*
P. PANCHERI

Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Università di Roma "La Sapienza"; * Dipartimento di Medicina Interna e Sanità Pubblica, Università de L'Aquila

Key words

Schizophrenia • Antipsychotic Agents • SGAs • FGAs • Treatment Outcome

Correspondence: Dr.ssa Francesca Pacitti, Dipartimento di Medicina Interna e Sanità Pubblica, via Vetoio, Blocco 11, 67010 Coppito di L'Aquila.

Si ringraziano per la collaborazione le Cliniche Psichiatriche delle Università di Catanzaro, Chieti, Firenze, L'Aquila, Pescara, Roma e Trieste.

Summary

Introduction

There has been considerable support for the observation that atypical antipsychotics have a broader range of therapeutic effects than traditional antipsychotics. Specifically, they appear to be superior in terms of improvement of negative, cognitive, and affective symptoms in patients with schizophrenia.

The purpose of this study was to compare the long-term efficacy of SGAs (Clozapine, Olanzapine, Risperidone) and FGAs (Haloperidol) on the different symptoms of schizophrenia.

The analysis had 2 principal objectives: 1. to assess whether a significant change over time occurred in any of the 4 treatment groups; 2. to test whether there is a slope difference between the 4 medication groups in syndrome change trajectories over time.

Materials and method

A multicentric open-study has been carried out in Italy, in seven University centres (Catanzaro, Chieti, Florence, L'Aquila, Pescara, Rome and Trieste).

The study population comprised 126 patients with DSM-IV schizophrenia disorder diagnosis, 81 males (64.3%) and 45 females (35.7%), mean age 34.2 ± 10.1 years (range 18-64) (Tabs. I-II).

Patients were assigned to treatment with Clozapine, Olanzapine, Risperidone, or Haloperidol, according to the judgment of a senior Psychiatric Specialist (Tab. III).

The efficacy evaluation was assessed by means of Positive and Negative Syndrome Scales (PANSS), 3-THREE, CGI and Hamilton Rating Scales for Depression (HAM-D). The subjects were evaluated at first visit (T0), after 30 days (T30), 60 days (T60), 90 days (T90) and 120 days (T120).

The measures of efficacy were analysed with a repeated measures analysis variance (MANOVA), with the technique of the contrast group of treatment, including the basal score in the model.

Results

The efficacy analysis showed a statistically significant difference in the PANSS total (Tab. IV), Positive (Tab. V) and General subscale (Tab. VI) scores in all assessments of the four groups.

PANSS Negative subscale score (Tab. VII) differences were statistically significant for Clozapine, Risperidone and Olanzapine, but not for Haloperidol.

The intergroup analysis showed that the Negative subscale improvement, at 120 days, was greater in the Clozapine, Risperidone and Olanzapine groups than in the Haloperidol group.

The HAM-D total scores efficacy analysis (Tab. VIII) indicated that the symptoms improved in all assessments in the four groups.

The improvement in the SGAs groups at 90 and 120 days' evaluations was significantly greater than in the Haloperidol group.

The 3-THREE analysis showed a significant improvement in T60, T90 and T120 total scores and Positive subscale in all four groups.

The improvement of Negative and Behavioural 3-THREE subscale was statistically significant for SGAs, but not for Haloperidol.

The Negative symptoms improvement after 120 days' treatment, assessed by the Negative and Behavioural 3-THREE subscale was greater in the SGAs groups than in the Haloperidol group and the improvement after 30 days' treatment was greater for Clozapine than for all the other three groups (Fig. 1). The severity CGI scores at T30 assessment was lower for Olanzapine and Risperidone than for Clozapine and Haloperidol.

Conclusion

In conclusion, our data confirm that all 3 SGAs were associated with significant improvements in the positive, negative and affective symptoms of schizophrenia. In contrast, Haloperidol had only a marginally significant effect on the positive domain while the effect on the negative domain worsened.

Introduzione

L'introduzione dei farmaci antipsicotici di seconda generazione, SGAs ha apportato un'accelerazione¹ e una modificazione significativa^{2,3} al trattamento dei disturbi schizofrenici, rivoluzionandone gli assunti teorici di riferimento^{4,7}. Gli aspetti innovativi dell'approccio terapeutico descritti dalla maggior parte dei clinici², hanno stimolato la curiosità di un gran numero di ricercatori che hanno condotto molteplici indagini e numerosi studi finalizzati a valutarne l'efficacia⁸⁻¹¹, a verificarne la riferita maggiore tollerabilità¹²⁻¹⁶ e l'effetto *real-world* sul decorso^{17,18} della malattia. Inoltre, studi di confronto, report e comunicazioni hanno affollato la letteratura sulla terapia della schizofrenia nel tentativo di descriverne l'efficacia sui pazienti considerati resistenti ai trattamenti convenzionali¹⁹⁻²⁴ e su particolari dimensioni della sintomatologia, quali i disturbi cognitivi²⁵⁻²⁷, i sintomi negativi²⁸⁻³¹ e l'ostilità³²⁻³⁶.

I pur numerosi studi controllati tuttavia hanno indagato principalmente le caratteristiche cliniche e di efficacia dei singoli SGAs, sia rispetto al placebo sia rispetto agli antipsicotici classici³⁷⁻⁴¹ FGAs, mentre relativamente meno numerosi sono stati gli studi che hanno messo a confronto le diverse molecole tra loro⁴² paragonandole nella loro utilizzazione naturalistica, pratica *real-world*¹⁷.

Geddes nella sua meta-analisi⁴³ (52 studi per un totale di 12.649 pazienti) conclude che non esiste un'evidenza chiara che gli SGAs siano più efficaci o più tollerati degli antipsicotici convenzionali, tanto da poter essere considerati farmaci di prima scelta. Una valutazione dei dati relativi agli FGAs (scremando le conseguenze relative all'utilizzazione osservata di questi ultimi in dosaggi maggiori rispetto a quelli raccomandati) mostra che le differenze si disperdono in relazione all'efficacia e alla tollerabilità, mentre un modesto vantaggio permane a favore degli SGAs in relazione alla scarsa o nulla induzione degli effetti extrapiramidali, EPS.

Gli SGAs diventano sicuramente i farmaci elettivi in quei pazienti che non abbiano mostrato una risposta terapeutica adeguata agli FGAs o che abbiano pre-

sentato effetti *secondari* sgradevoli. Alcuni algoritmi tuttavia consigliano l'utilizzazione degli SGAs come farmaci di prima scelta in funzione della capacità di indurre effetti secondari in minor misura, nonostante le differenze relative all'efficacia non siano inequivocabilmente chiare⁴⁴⁻⁴⁷.

Differenze più significative tra SGAs e FGAs sono riportate nella meta-analisi di Davis⁴⁸ (142 studi controllati: 124 di confronto tra gli SGAs e gli FGAs, per un totale di 18.272 pazienti; 18 studi sugli SGAs, per un totale di 2.748 pazienti) che conclude che alcuni SGAs sono più efficaci degli FGAs.

Davis evidenzia, inoltre, che differenze quantitative e qualitative rispetto agli effetti *secondari* e differenze relative all'efficacia non consentono di considerare le diverse molecole come appartenenti ad un gruppo omogeneo. Alcuni SGAs inducono un migliore recupero delle capacità funzionali ed una riduzione dei costi legati alla gestione della malattia correlata alla riduzione del numero di ricoveri⁴⁹.

Tra questi, la Clozapina è la molecola che appare maggiormente efficace^{48,50} ma anche il Risperidone^{51,52} e l'Olanzapina⁵³⁻⁵⁵ hanno un'efficacia superiore rispetto agli FGAs⁴⁸.

Una meta-analisi di Leucht⁵⁶ (21 studi controllati randomizzati per un totale di 7.245 pazienti) conferma la maggiore efficacia del Risperidone e dell'Olanzapina, rispetto all'Aloperidolo, sia sulla sintomatologia globale che su quella *negativa*⁵⁷.

Un altro dato osservato che rende vantaggioso l'uso degli SGAs è che questi farmaci sembrano non indurre EPS in misura superiore al placebo⁵⁸. Durante i trattamenti con gli SGAs la somministrazione dei farmaci anticolinergici risultava minore rispetto a quanto osservato nei trattamenti con l'Aloperidolo, mentre la differenza era meno evidente con la Clorpromazina⁵⁹. Ciò richiederebbe un'analisi sul dosaggio prescritto comunemente dell'Aloperidolo⁶⁰⁻⁶², ipotizzando che l'utilizzazione consueta di un dosaggio troppo elevato potrebbe essere responsabile degli EPS. Una possibile conferma indiretta a supporto di quanto supposto è il dato, oramai certo, che anche il Risperidone a dosaggi elevati può provocare sintomi secondari di tipo extrapiramidale^{63,64}.

Altre meta-analisi hanno voluto verificare la superiorità degli SGAs rispetto agli FGAs indagandone l'incisività sul decorso. Con questo obiettivo Leucht in una meta-analisi (17 studi per un totale di 3.015 pazienti) ne ha indagato la capacità di prevenire le ricadute⁶⁵. I dati correnti suggeriscono che gli SGAs hanno la potenzialità di ridurre i tassi di ricadute⁶⁶⁻⁶⁸. Gli studi di confronto con il placebo hanno mostrato una netta superiorità degli SGAs sulla prevenzione delle ricadute; anche il confronto con gli FGAs ne ha confermato una superiorità modesta ma significativa sui tassi delle ricadute e in relazione alla risposta insufficiente al trattamento. La valutazione dei *dropout* provocati dagli effetti secondari ha mostrato una relativa equipollenza tra gli SGAs e gli FGAs, sebbene in termini di tolleranza gli studi siano a favore dei primi. Gli SGAs nel complesso risultano più efficaci in una misura statisticamente significativa ma modesta. La valutazione dell'efficacia sulla prevenzione delle singole molecole ha mostrato una superiorità del Risperidone e dell'Olanzapina⁶⁹. Per altro, i dati non consentono di ipotizzare se questa superiorità nella prevenzione delle ricadute sia riconducibile ad un'efficacia maggiore, ad un'aderenza al trattamento migliore oppure ad una combinazione di entrambi questi fattori⁶⁵.

Sernyak¹⁷ ha utilizzato il monitoraggio dell'*outcome* come parametro per la valutazione dell'efficacia degli SGAs nella pratica clinica attuale. L'analisi dei dati ha evidenziato che i pazienti schizofrenici ai quali la terapia era stata modificata, da FGAs a SGAs, presentavano un miglioramento, lieve ma significativo, valutato nel punteggio della GFAS (*Global Assessment of Functioning Scale*) rispetto a quei pazienti che avevano continuato ad assumere la terapia iniziale. Per altro, nei punteggi di valutazione del funzionamento non sono state osservate differenze significative nei pazienti ai quali la terapia in atto era stata modificata con gli SGAs.

Le meta-analisi tuttavia presentano delle limitazioni metodologiche che debbono essere considerate quando se ne interpretino i risultati^{56 65}.

Un problema indubbiamente rilevante è costituito dalla notevole eterogeneità dei singoli studi esaminati^{56 70}. Nelle meta-analisi sugli antipsicotici anche l'impianto degli studi valutati non è identico: alcuni confrontano gli SGAs con il Placebo, altri con altre molecole attive tra gli FGAs più frequentemente Aloperidolo o Clorpromazina⁷¹.

Un'altra problematica non ignorabile è che per la valutazione psicopatologica dei pazienti non siano state utilizzate le stesse scale psicometriche e ciascuna di esse prende in esame variabili leggermente differenti in modo diverso (ad esempio molti studi clinici per lo studio dei farmaci hanno usato entrambe le scale di valutazione: la PANSS o la BPRS). La valutazione dei pazienti durante il trattamento è condizionata dal tipo di scala psicometrica utilizzata e i da-

ti parametrici non sono intercambiabili o direttamente comparabili⁷⁰.

Considerata la relativa discordanza dei dati presenti in letteratura, a fronte della massiccia diffusione degli SGAs nella pratica clinica, abbiamo condotto questo studio con l'obiettivo di comparare l'azione terapeutica di quattro antipsicotici.

La maggior parte degli studi pone a confronto i singoli SGAs con il Placebo o con gli FGAs. Meno numerosi sono gli studi di confronto tra i diversi SGAs. In questo studio abbiamo messo a confronto tre SGAs, la Clozapina, l'Olanzapina e il Risperidone con un FGAs, l'Aloperidolo, verificandone, attraverso le variazioni dinamiche di ogni singola molecola nelle valutazioni seriate ottenute dall'utilizzo di diverse scale di valutazione di efficacia, l'azione terapeutica sulle diverse dimensioni della schizofrenia.

Materiali e metodo

DISEGNO GENERALE

Uno studio osservazionale, multicentrico, è stato condotto, in aperto, presso sette centri universitari (Catanzaro, Chieti, Firenze, L'Aquila, Pescara, Roma e Trieste) per la comparazione dell'efficacia di antipsicotici tipici e atipici, FGAs vs. SGAs, sulla sintomatologia del disturbo Schizofrenico.

CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

I criteri di inclusione prevedevano l'arruolamento di soggetti con: età compresa tra 18 e 65 anni; diagnosi di Schizofrenia secondo i criteri del DSM-IV; trattamento stabilizzato da almeno 3 mesi con antipsicotici; presenza di resistenza o di scarsa risposta al trattamento antipsicotico in atto. Sono stati esclusi dallo studio pazienti in stato di gravidanza o pazienti che presentavano gravi patologie neurologiche e/o internistiche.

Complessivamente sono stati selezionati 126 pazienti con diagnosi di Schizofrenia, dei quali 81 di genere maschile (64,3%) e 45 di genere femminile (35,7%), con un'età media di $34,2 \pm 10,1$ anni (*range* 18-64 anni). La maggior parte dei pazienti (105) è risultata non coniugata (83,3%), 7 (5,6%) pazienti erano coniugati, 9 (7,1%) separati, 4 (3,2%) divorziati e 1 (0,8%) vedovo.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

In ciascun Centro, secondo il giudizio di uno psichiatra senior, i pazienti hanno ricevuto il trattamento con uno dei quattro farmaci: Aloperidolo, Clozapina, Olanzapina, e Risperidone in funzione della valutazione clinica.

Durante i primi 7 giorni di trattamento il dosaggio dell'antipsicotico che il paziente assumeva è stato diminuito, fino alla sospensione, mentre il farmaco in studio è stato somministrato a dosaggi crescenti fino

al raggiungimento del dosaggio terapeutico considerato efficace e tollerato.

I pazienti hanno assunto la molecola prescelta in monoterapia. In caso di effettiva necessità è stata ammessa l'associazione con benzodiazepine e anticolinergici.

VALUTAZIONE CLINICA

Per la raccolta dati è stata utilizzata la cartella clinica computerizzata SIDAP (Sistema Informativo per la Documentazione dell'Assistenza Psichiatrica), realizzata a cura di L. Conti, G. Massimetti, A. Rossi, S. Bortone, E. De Cecco e P. Pancheri)⁷². Il SIDAP è costituito da una serie di moduli di base che permettono di registrare di ciascun paziente i dati demografici, anamnestici, clinici, terapeutici, all'ingresso del paziente nel sistema e ad ogni contatto successivo.

All'inizio dello studio, attraverso la compilazione del Modulo d'ingresso, sono state registrate le informazioni necessarie: data, ora, nome dell'esaminatore, tempo e sede dell'intervento, dati demografici del paziente. Le caratteristiche dell'episodio in atto sono state riportate nella scheda anamnestica.

STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE

Per la valutazione dell'efficacia sono state utilizzate le seguenti scale psicometriche:

- la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS)^{73 74}, uno strumento psicometrico che consente la misurazione della sintomatologia positiva e negativa della schizofrenia, attraverso le sottoscale corrispondenti, mentre la sottoscala relativa alla sintomatologia generale consente la valutazione e misurazione di quei sintomi che pur non rientrandovi in senso stretto, possono influenzare sia la componente positiva sia la componente negativa. Al momento, è la scala nella quale convergono un'eshaustività di copertura delle aree psicopatologiche valutate, una precisione psicometrica rilevante e una relativa operatività. La descrizione analitica di ciascun item permette di cogliere sfumature sintomatologiche anche modeste e di valutarne le variazioni durante il decorso clinico. È uno strumento che consente di caratterizzare la tipologia dei pazienti e di ottenere una misura affidabile della gravità complessiva del quadro clinico. Per queste sue proprietà, è la scala più comunemente utilizzata per la valutazione dell'efficacia antipsicotica delle molecole prescritte^{30 75}. Il cambiamento globale del punteggio totale della PANSS era considerato la misura primaria dell'effetto antipsicotico del farmaco;
- la Scala per la valutazione rapida della sintomatologia schizofrenica (3-TRE)^{76 77}, strumento psicometrico messo a punto da Pancheri et al. per una misurazione rapida dei sintomi della schizofrenia e delle loro variazioni durante il trattamento farmacologico. Le aree sintomatologiche inda-

gate sono tre: l'area relativa ai sintomi positivi, negativi e comportamentali. Questa Scala fornisce inoltre una misurazione del fattore relativo alla sintomatologia descritta come disorganizzata;

- la Scala CGI⁷⁸, scala del Giudizio di Gravità, che consente di valutare l'efficacia del trattamento nei pazienti psichiatrici. È compilata dallo psichiatra che valuta ripetutamente, durante il trattamento, la gravità della malattia, le sue modificazioni nel tempo e l'efficacia della terapia, in funzione del rapporto tra l'effetto terapeutico e gli effetti indesiderati;
- la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD o HAM-D). Numerosi studi hanno descritto la presenza nella sintomatologia della schizofrenia di un fattore definibile depressivo⁷⁹⁻⁸² distinto dal fattore negativo. La mancanza di strumenti psicometrici specifici ha costituito uno dei maggiori ostacoli allo studio della depressione nella schizofrenia. Su queste premesse la scala Hamilton-D⁸³ è apparsa lo strumento psicometrico più adeguato per ottenere una valutazione specifica della sintomatologia depressiva. La sensibilità alle modificazioni in corso di trattamento, che connota la HAM-D, consente, infatti, oltre alla valutazione in pre- e post-trattamento, l'obiettivazione della sintomatologia depressiva nelle fasi specifiche successive della terapia stabilite nel disegno metodologico.

TEMPI DI VALUTAZIONE

I soggetti inclusi nello studio sono stati sottoposti alla valutazione al momento dell'inserimento Tempo 0 (T0), dopo 30 giorni (T30), 60 giorni (T60), 90 giorni (T90) e 120 giorni (T120).

ANALISI STATISTICA

Al fine di valutare l'efficacia dei farmaci prescritti, sulla sintomatologia globale rilevata, abbiamo analizzato le differenze dei punteggi totali e delle sottoscale della PANSS, dei punteggi della HAM-D, della 3-TRE e della CGI riportati nei diversi tempi di valutazione, con un'analisi della varianza per misure ripetute (MANOVA), con la tecnica del contrasto nell'ambito di ciascun gruppo di trattamento.

Per la valutazione delle differenze tra gruppi di trattamento dei punteggi riportati nelle scale di valutazione abbiamo utilizzato un'analisi della varianza includendo nel modello il punteggio basale.

Risultati

CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

Variabili demografiche

Dei 126 soggetti inclusi nello studio 40 (31,7%) hanno assunto l'Olanzapina, 37 (29,4%) il Risperidone, 27 (21,4%) la Clozapina e 22 (17,5%) l'Aloperidolo.

Le caratteristiche demografiche sono riassunte in Tabella I.

Riguardo alla distribuzione per classi di età e tipo di molecola si è osservato che il gruppo di età media minore, 29,4 anni, è stato trattato con il Risperidone, il gruppo di soggetti di età media maggiore, 37,6 anni è stato trattato con l'Aloperidolo.

In tutti i gruppi la percentuale di soggetti di genere maschile è maggiore rispetto a quella dei soggetti di genere femminile e la maggioranza dei soggetti non è coniugata.

Variabili cliniche

La Tabella II riassume le variabili cliniche per ciascun gruppo di trattamento.

La diagnosi maggiormente rappresentata, in più della metà di soggetti di ciascun gruppo, è quella di *Schizofrenia di tipo paranoide*, mentre circa un quarto dei soggetti è affetto da *Schizofrenia di tipo indifferenziato*.

In accordo con il disegno dello studio la maggioranza (86,4%) dei soggetti del gruppo Aloperidolo, circa la metà dei soggetti dei gruppi Olanzapina (52,5%) e Risperidone (45,9%) e il 30% del gruppo Clozapina ha

assunto benzodiazepine. In 12 soggetti è stata necessaria l'associazione con anticolinergici, il 22,7% (n. 5) del gruppo Aloperidolo, il 5% (n. 2) del gruppo Olanzapina e il 13,5% (n. 5) del gruppo Risperidone. La Tabella III riporta i dosaggi medi giornalieri per ciascuna molecola antipsicotica, che appaiono per i diversi trattamenti entro i *range* di dosaggio medio utilizzati in letteratura.

I punteggi basali della PANSS indicano che i soggetti dei quattro gruppi hanno un grado moderato di gravità del disturbo e appaiono omogenei nei quattro gruppi.

ANALISI DI EFFICACIA

PANSS

L'analisi di efficacia ha evidenziato una differenza significativa tra il punteggio basale totale della scala PANSS (Tab. IV) e delle sottoscale Positiva (Tab. V) e Generale (Tab. VI) ed i punteggi delle valutazioni intermedie e finale in ciascuno dei quattro gruppi.

La differenza dei punteggi della scala Negativa (Tab. VII) è risultata significativa nei gruppi Clozapina, Risperidone e Olanzapina e non nel gruppo Aloperidolo.

Tab. I. Caratteristiche demografiche del campione. Demographic characteristics of the sample.

	Aloperidolo (n. 22)	Clozapina (n. 27)	Olanzapina (n. 40)	Risperidone (n. 37)
Età, anni (\pm DS)	37,6 \pm 11,5	35,1 \pm 7,3	36,1 \pm 9,6	29,4 \pm 9,8
Femmine	8	10	12	15
Maschi	14	17	28	22
Stato civile				
celibe/nubile	17	22	34	32
coniugato/a	4	1	1	1
separato/divorziato	1	4	4	4
vedovo/a	-	-	1	-

Tab. II. Caratteristiche cliniche. Clinical characteristics.

	Aloperidolo	Clozapina	Olanzapina	Risperidone
Diagnosi DSM IV Asse I				
Schizofrenia tipo paranoide	15 (68,2%)	17 (63%)	25 (62,5%)	25 (62,2%)
Schizofrenia tipo disorganizzato		2 (7,4%)	4 (10%)	2 (5,4%)
Schizofrenia tipo catatonico		1 (3,7%)		
Schizofrenia tipo indifferenziato	7 (31,8%)	7 (25,9%)	10 (25%)	12 (32,4%)
Schizofrenia tipo residuo			1 (2,5%)	
Terapie associate				
Benzodiazepine	19 (86,4%)	8 (29,6%)	21 (52,5%)	17 (45,9%)
Anticolinergici	5 (22,7%)		2 (5%)	5 (13,5%)
Dosaggio medio (mg/die)	7,3 (\pm 5,48)	316,67 (\pm 72,06)	11,44 (\pm 3,66)	5,51 (\pm 1,66)
PANSS punteggio basale	90,32 (\pm 28,53)	91,96 (\pm 20,48)	88,33 (\pm 27,41)	84,26 (\pm 19,18)

Tab. III. Dosaggi medi. Mean doses.

Farmaco	Dose minima mg/die	Dose massima mg/die	Dose media mg/die
Aloperidolo	5	10	7
Clozapina	100	600	300
Olanzapina	5	20	10
Risperidone	2	12	6

Nel confronto intergruppo il miglioramento dopo 120 giorni riportato nella sottoscala Negativa nei gruppi Clozapina, Risperidone, Olanzapina è risultato significativamente maggiore rispetto a quello riportato nel gruppo Aloperidolo; le differenze dei punteggi totali e delle altre sottoscale non sono risultate significative.

HAM-D

L'analisi di efficacia effettuata sui punteggi totali della HAM-D (Tab. VIII) ha evidenziato che la differenza tra il punteggio basale e i punteggi delle valutazioni intermedie e finale è significativa in ciascuno dei quattro gruppi.

Nel confronto intergruppo il miglioramento dopo 90 e 120 giorni riportato nei gruppi Clozapina, Risperidone, Olanzapina è risultato significativamente maggiore rispetto a quello riportato nel gruppo Aloperidolo.

3-TRE

L'analisi di efficacia ha evidenziato una differenza significativa tra il punteggio basale totale e della sottoscala Positiva della 3-TRE e i punteggi delle valutazioni intermedie T60, T90 e finale, T120, in ciascuno dei quattro gruppi.

Le differenze dei punteggi delle sottoscale Negativa e Comportamentale sono risultate significative nei gruppi Clozapina, Risperidone e Olanzapina e non nel gruppo Aloperidolo.

Nel confronto intergruppo il miglioramento dopo 120 giorni riportato nelle sottoscale Negativa e Comportamentale nei gruppi Clozapina, Risperidone, Olanzapina è risultato significativamente maggiore rispetto a quello riportato nel gruppo Aloperidolo. Il miglioramento dopo 30 giorni sia nel punteggio totale che nelle sottoscale è risultato significativamente inferiore nel gruppo Clozapina rispetto agli altri tre gruppi di trattamento (Fig. 1).

Tab. IV. PANSS – Medie dei punteggi totali della PANSS nei 4 gruppi di trattamento. PANSS – PANSS total mean scores in the four treatment groups.

		Cambiamento				p vs. T0
		Media	DS	Media	DS	
Aloperidolo	T0	90,32	28,53			
	T30	72,59	28,01	-17,73	21,02	,006
	T60	65,86	25,63	-24,45	25,81	,001
	T90	63,68	26,67	-26,64	24,38	< ,0001
	T120	61,24	20,04	-26,48	24,80	,001
Clozapina	T0	91,96	20,484			
	T30	75,78	23,451	-16,19	16,17	< ,0001
	T60	67,93	20,586	-24,04	18,81	< ,0001
	T90	64,7	21,133	-27,26	21,69	< ,0001
	T120	60,73	20,254	-31,46	24,44	< ,0001
Olanzapina	T0	88,33	27,406			
	T30	72,93	23,179	-16,33	18,08	< ,0001
	T60	63,85	20,315	-25,46	21,98	< ,0001
	T90	57,97	20,27	-31,05	28,35	< ,0001
	T120	54,21	19,126	-34,41	30,02	< ,0001
Risperidone	T0	84,26	19,177			
	T30	70,95	22,61	-14,00	15,04	< ,0001
	T60	63,57	19,619	-20,75	14,87	< ,0001
	T90	60,78	20,771	-24,42	14,09	< ,0001
	T120	58,23	19,512	-26,06	16,81	< ,0001

Tab. V. PANSS – Medie dei punteggi della sottoscala positiva della PANSS nei 4 gruppi di trattamento. PANSS – Total mean scores of PANSS positive sub-scale in the four treatment groups.

		Cambiamento		Media	DS	p vs. T0
		Media	DS			
Aloperidolo	T0	25,36	8,82			
	T30	18,18	6,45	-7,18	7,16	0,001
	T60	15,23	5,70	-10,14	8,99	< 0,0001
	T90	14,50	5,37	-10,86	8,88	< 0,0001
	T120	14,48	5,50	-10,76	9,52	< 0,0001
Clozapina	T0	21,44	6,59			
	T30	17,85	6,09	-3,59	4,36	0,005
	T60	15,30	5,55	-6,15	4,61	< 0,0001
	T90	14,00	4,61	-7,44	5,71	< 0,0001
	T120	13,38	4,36	-7,85	6,02	< 0,0001
Olanzapina	T0	21,08	8,07			
	T30	17,15	6,44	-4,08	5,30	0,001
	T60	14,48	5,29	-6,82	6,78	< 0,0001
	T90	13,37	5,20	-7,68	8,43	< 0,0001
	T120	12,47	4,64	-8,59	8,20	< 0,0001
Risperidone	T0	21,06	6,13			
	T30	16,46	6,09	-4,41	4,61	< 0,0001
	T60	14,31	5,88	-6,28	4,81	< 0,0001
	T90	13,56	5,90	-7,39	6,01	< 0,0001
	T120	12,71	5,22	-8,22	5,91	< 0,0001

Tab. VI. PANSS – Medie dei punteggi della sottoscala generale della PANSS nei 4 gruppi di trattamento. PANSS – Total mean scores of PANSS general sub-scale in the four treatment groups.

		Cambiamento		Media	DS	p vs. T0
		Media	DS			
Aloperidolo	T0	45,64	15,69			
	T30	37,55	16,25	-7,18	7,16	0,005
	T60	34,27	14,59	-10,14	8,99	0,003
	T90	33,50	15,48	-10,86	8,88	0,001
	T120	31,48	9,69	-10,76	9,52	0,001
Clozapina	T0	45,56	11,14			
	T30	37,04	13,13	-3,59	4,36	< 0,0001
	T60	34,26	11,52	-6,15	4,61	< 0,0001
	T90	33,22	11,37	-7,44	5,71	< 0,0001
	T120	30,77	10,90	-7,85	6,02	< 0,0001
Olanzapina	T0	45,03	16,28			
	T30	37,55	14,02	-4,08	5,30	< 0,0001
	T60	33,23	12,05	-6,82	6,78	< 0,0001
	T90	29,61	10,40	-7,68	8,43	< 0,0001
	T120	27,76	10,33	-8,59	8,20	< 0,0001
Risperidone	T0	42,15	10,80			
	T30	35,81	12,55	-4,41	4,61	0,004
	T60	32,09	10,20	-6,28	4,81	< 0,0001
	T90	30,81	10,69	-7,39	6,01	< 0,0001
	T120	30,17	11,02	-8,22	5,91	< 0,0001

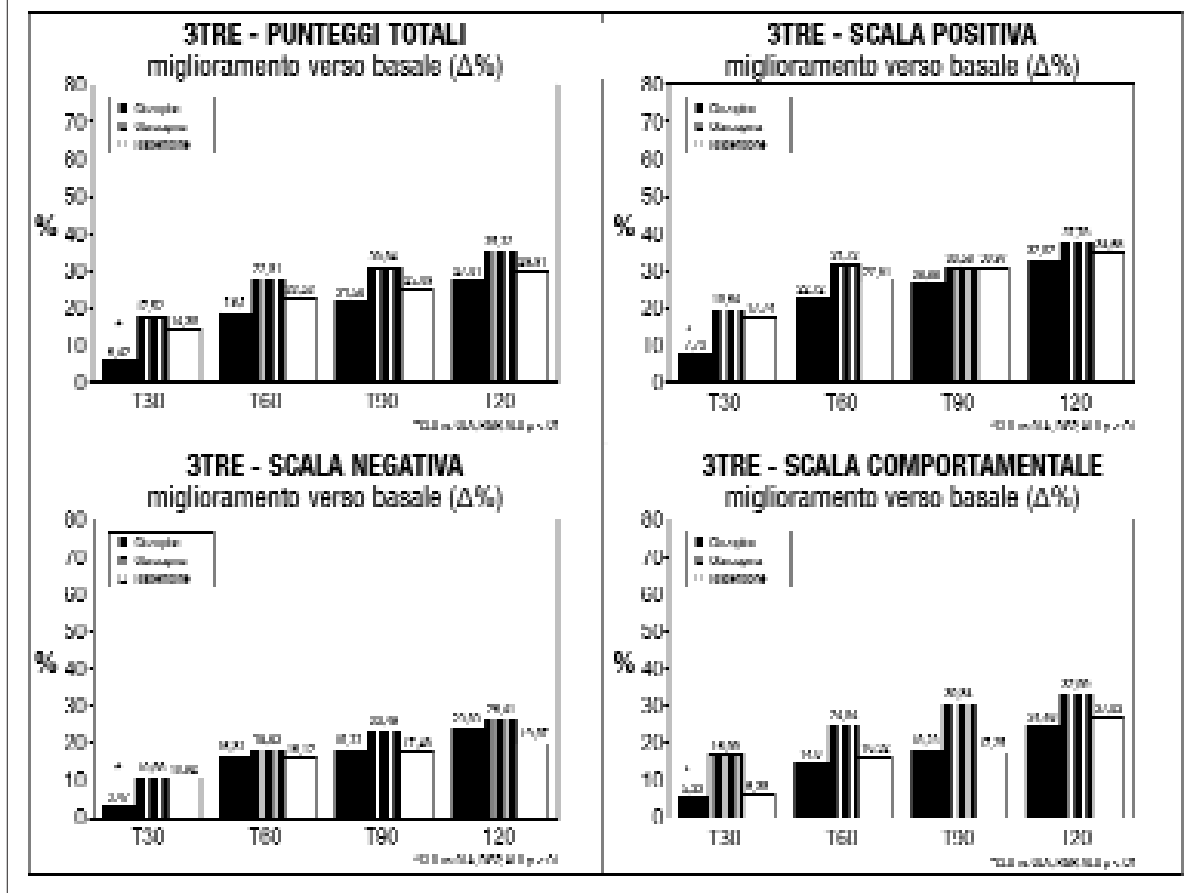
Tab. VII. PANSS – Medie dei punteggi della sottoscala negativa della PANSS nei 4 gruppi di trattamento. PANSS – Total mean scores of PANSS negative sub-scale in the four treatment groups.

		Cambiamento				
		Media	DS	Media	DS	p vs. T0
Aloperidolo	T0	19,32	7,77			
	T30	16,86	8,05	-2,45	7,22	n.s.
	T60	16,36	7,04	-2,95	6,02	n.s.
	T90	15,68	7,68	-3,64	6,74	n.s.
	T120	15,29	6,63	-3,43	7,51	n.s.
Clozapina	T0	24,96	7,54			
	T30	20,89	7,37	-4,07	5,68	0,01
	T60	18,37	6,17	-6,59	6,82	0,001
	T90	17,48	7,00	-7,48	7,95	0,001
	T120	16,58	6,84	-8,46	8,31	< 0,0001
Olanzapina	T0	22,23	8,06			
	T30	18,23	7,13	-4,36	5,10	< 0,0001
	T60	16,15	6,22	-6,33	6,51	< 0,0001
	T90	15,00	6,71	-7,57	8,11	< 0,0001
	T120	13,97	6,38	-8,57	8,24	< 0,0001
Risperidone	T0	21,06	7,93			
	T30	18,68	7,98	-2,76	4,42	0,009
	T60	17,17	6,97	-4,16	4,68	< 0,0001
	T90	16,42	7,37	-5,00	4,75	< 0,0001
	T120	15,34	6,34	-6,03	5,44	< 0,0001

Tab. VIII. PANSS – Medie dei punteggi totali della HAMD nei 4 gruppi di trattamento. PANSS – Total mean scores of HAMD in the four treatment groups.

		Cambiamento				
		Media	DS	Media	DS	p vs. T0
Aloperidolo	T0	17,36	8,57			
	T30	14,05	9,76	-3,32	4,47	0,001
	T60	12,55	9,83	-4,82	5,43	0,005
	T90	13,10	9,50	-4,71	5,01	0,004
	T120	10,67	7,09	-5,43	5,07	0,002
Clozapina	T0	20,04	6,02			
	T30	15,30	7,55	-4,74	4,52	< 0,0001
	T60	12,15	6,96	-7,89	4,17	< 0,0001
	T90	12,07	6,70	-7,96	5,16	< 0,0001
	T120	10,08	6,00	-10,35	5,70	< 0,0001
Olanzapina	T0	19,72	8,26			
	T30	15,85	9,06	-3,79	5,56	0,003
	T60	11,85	7,88	-7,90	5,70	< 0,0001
	T90	10,00	6,96	-9,79	6,78	< 0,0001
	T120	9,00	7,20	-10,84	6,84	< 0,0001
Risperidone	T0	19,79	6,49			
	T30	14,41	7,51	-5,88	5,51	< 0,0001
	T60	12,54	8,04	-8,28	5,37	< 0,0001
	T90	11,33	7,50	-9,39	5,84	< 0,0001
	T120	9,74	7,03	-10,34	6,12	< 0,0001

Fig. 1. Scala 3-TRE. Variazioni percentuali dei punteggi ottenuti nelle valutazioni seriate ai punteggi totali e alle sottoscale nei quattro gruppi di trattamento. 3-THREE scale. Changes (%) in scores from seriate evaluations for global scores and sub-scale in the four treatment groups.



CGI

I punteggi di gravità dopo 30 giorni, T30, sono risultati significativamente inferiori rispetto al basale nei gruppi Olanzapina e Risperidone. Le differenze delle altre valutazioni verso il basale sono risultate significative in tutti i gruppi di trattamento. Le variazioni rispetto al basale non sono risultate significative nel confronto tra gruppi.

Discussione e conclusioni

La caratteristica del presente studio di essere in aperto fornisce una fotografia dei criteri che gli specialisti comunemente utilizzano nella realtà clinica rispetto all'individuazione dei sottotipi diagnostici, della gravità della patologia schizofrenica e della scelta del programma psicofarmacoterapeutico. Il disegno osservazionale in aperto, pur essendo altresì un limite, ci permette di essere più vicini alla realtà clinica rispetto a quanto accade, generalmente, negli studi controllati¹⁷.

Inoltre la peculiarità di essere uno studio multicentrico, e quindi di disporre di informazioni e dati provenienti da realtà assistenziali e strutture psichiatriche differenti come distribuzione geografica e quindi culturale e sociale, consente di ritenere questi risultati un'espressione molto affine a quanto si verifica nella comune pratica clinica, *real-world*.

L'analisi dei dati raccolti, in questo nostro studio, in relazione alla clinica mostra che l'Aloperidolo è stato prescritto soprattutto ai pazienti con schizofrenia di tipo Paranoide ed Indifferenziata. Ai pazienti che hanno presentato i punteggi grezzi della sottoscala Negativa della PANSS più elevati è stata prescritta preferenzialmente la Clozapina. Mentre ai pazienti che presentavano un più elevato punteggio della sottoscala Positiva l'Aloperidolo è stato prescritto in misura maggiore.

In ordine alla gravità del disturbo il dato osservato è che l'Aloperidolo e la Clozapina sono stati utilizzati in misura maggiore nei pazienti che presentavano un punteggio PANSS Totale più elevato rispetto a quel-

lo dei pazienti ai quali sono stati prescritti l'Olanzapina e il Risperidone.

Un altro elemento clinico emerso attiene al fatto che la prescrizione dell'Aloperidolo è stata più elevata nei pazienti di età maggiore e/o anziani, mentre l'Olanzapina e il Risperidone sono stati prescritti preferenzialmente ai soggetti più giovani.

Un aspetto dello studio che potrebbe essere criticabile è relativo alla disomogeneità complessiva del campione e del numero dei soggetti che compongono i singoli gruppi per ciascun farmaco indagato. In relazione alle caratteristiche demografiche del campione, relative al genere, vogliamo osservare che la maggiore numerosità di soggetti di sesso maschile rispecchia i dati epidemiologici sul disturbo schizofrenico riportati in letteratura. Per altro il campione da noi studiato presenta, nel complesso, caratteristiche relativamente omogenee e rappresentative di un gruppo specifico: sono pazienti in una fase di malattia già diagnosticata ma non in fase di cronicità, pazienti già in trattamento che non avevano manifestato una risposta sufficiente alla terapia farmacologica in corso. In relazione alla distribuzione delle singole molecole la disomogeneità della numerosità dei singoli gruppi rappresenta anch'essa l'espressione di quanto si osserva comunemente nelle realtà cliniche operative. Tutti gli studi riportano una maggiore utilizzazione del Risperidone e dell'Olanzapina rispetto agli FGAs. Inoltre descrivono che tra gli SGAs sono considerati i farmaci più maneggevoli anche perché non provocano o provocano solo in misura limitata EPS.

Un dato importante di questo lavoro è il fatto che la valutazione seriata e ripetuta nel tempo, ha reso possibile un'osservazione e una verifica più completa dell'efficacia delle molecole in un tempo più lungo rispetto alla media degli studi controllati, sufficiente per la valutazione dei sintomi positivi e negativi.

I risultati dello studio sembrano confermare una relativa maggiore efficacia a lungo termine degli SGAs, Clozapina, Olanzapina e Risperidone rispetto all'Aloperidolo più evidente sulla sintomatologia Negativa e Depressiva. Questo dato è di comune riscontro nella letteratura. Molti Autori, infatti, hanno descritto una maggiore efficacia degli SGAs sulla sintomatologia generale della schizofrenia⁸⁴⁻⁸⁵, e in particolare sui sintomi depressivi⁸⁶⁻⁸⁷, negativi²⁸⁻⁸⁴⁻⁸⁸⁻⁹⁰, e cognitivi⁹¹⁻⁹⁵.

La conferma della relativa maggiore efficacia degli SGAs, Clozapina, Olanzapina e Risperidone, rispetto agli FGAs, Aloperidolo, emersa nella nostra analisi appare interessante dal punto di vista clinico in quan-

to l'osservazione è protratta nel tempo, mentre in letteratura sono più diffusi gli studi fino a otto settimane.

In accordo con la maggior parte dei dati e delle evidenze della letteratura, non sono emerse differenze significative dall'analisi comparativa di efficacia tra i diversi SGAs⁹⁶⁻¹⁰².

Rispetto a questa evidenza vi sono comunque dati discordanti¹⁰³. Uno studio in doppio cieco¹⁰⁴ e uno retrospettivo in aperto non controllato di confronto hanno mostrato che la Clozapina ha un'efficacia maggiore rispetto al Risperidone¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ che, a sua volta, è più efficace degli FGAs. La Clozapina sembrerebbe più efficace del Risperidone negli studi nei quali è stata utilizzata ad alto dosaggio⁴⁸.

Per altro l'analisi dei dati raccolti da Advokat¹⁰⁸ rivela che il Risperidone, nella pratica clinica standard, presenta risultati ambivalenti: alcuni studi ne convalidano l'efficacia complessiva¹⁰⁹⁻¹¹² altri descrivono un beneficio terapeutico solo modesto⁷⁵⁻¹¹³⁻¹¹⁴ e taluno denuncia che non sia apprezzabile un reale vantaggio costi-benefici nel trattamento a lungo termine rispetto agli FGAs¹¹⁵.

Similmente non omogenee sono le conclusioni degli studi in aperto sull'Olanzapina. Alcuni studi condotti su pazienti considerati refrattari hanno descritto un miglioramento¹¹⁶⁻¹¹⁸, laddove in un altro studio non è stata rilevata un'azione terapeutica in pazienti con una severa resistenza¹¹⁹. Studi di confronto tra l'Olanzapina e il Risperidone hanno riportato una sostanziale equipollenza¹²⁰⁻¹²²; i vantaggi rispettivi sono riconducibili al profilo dei loro effetti secondari¹²³. L'Olanzapina è risultata efficace nei pazienti *non responder* o intolleranti al Risperidone¹²⁴ e sembrerebbe una molecola ampiamente tollerata e più facilmente accettata¹²⁵.

L'unica differenza che abbiamo individuato tra gli SGAs, evidenziata da una minore riduzione dei punteggi totali e delle sottoscale della 3-TRE, una scala differente da quelle utilizzate negli studi presenti in letteratura, nei primi 60 giorni di trattamento nei pazienti trattati con Clozapina, è indice della necessità di individuare strumenti di valutazione o di analisi di dati maggiormente sensibili rispetto alla caratteristica dimensionale del disturbo schizofrenico.

In conclusione, i nostri dati confermano la maggiore efficacia degli SGAs verso gli FGAs e la necessità di ulteriori studi mirati all'individuazione di eventuali azioni specifiche degli SGAs sui molteplici aspetti del Disturbo Schizofrenico.

Bibliografia

- 1 Pancheri P. *Antagonisti prevalenti o selettivi dei sistemi 5HT/DA*. In: Pancheri P, (a cura di). *Farmacoterapia psichiatrica*. Masson 2003, p. 299-345.
- 2 Carpenter WT, Buchanan RW. *Schizophrenia*. New Engl J Med 1994;300:681-90.
- 3 Galderisi S, Mucci A, Maj M. *Profilo di efficacia e tollerabilità della Clozapina in pazienti schizofrenici resistenti*. In: Pancheri P, ed. *Farmacoterapia del disturbo schizofrenico: tattica e strategia*. Scientific Press 1996, p. 155-97.
- 4 Meltzer HY. *Clinical studies on the mechanism of action of Clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia*. Psychopharmacol 1989(Suppl):18-27.
- 5 Cavallaro R, Smeraldi E. *I nuovi farmaci antipsicotici per il trattamento a lungo termine della schizofrenia*. Nôos 1998;4:263-90.
- 6 Meltzer HY. *An overview of the mechanism of action of Clozapine*. J Clin Psychopharmacol 1994;55(Suppl 9b):47-52.
- 7 Meltzer HY. *The role of serotonin in antipsychotic drug action*. Neuropsychopharmacol 1999;21(Suppl):106-15.
- 8 Cavallaro R, Brambilla P, Smeraldi E. *The sequential treatment approach to resistant schizophrenia with Risperidone and Clozapine: results of an open study with follow-up*. Human Psychopharmacol Clin Exp 1988;13:91-7.
- 9 Meltzer HY. *The mechanism of action of Clozapine in relation to its clinical advantages. Novel antipsychotic drugs*. New York, NY: Raven Press 1992, p. 1-13.
- 10 Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. *Olanzapine: an updated of its use in the management of schizophrenia*. Drugs 2001;61:111-61.
- 11 Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, et al. *Clozapine, Olanzapine, Risperidone, and Haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder*. Am J Psychiatry 2002;159:255-62.
- 12 Kane JM, Lieberman JA. *Adverse effects of psychotropic drugs*. New York: Guilford Press 1992.
- 13 Malla AK, Norman RM, Scholten DJ, Zirul S, Kotteda V. *A comparison of long-term outcome in first-episode schizophrenia following treatment with Risperidone or a typical antipsychotic*. J Clin Psychiatry 2001;62:179-84.
- 14 Kane JM. *Gli effetti collaterali extrapiramidali sono inaccettabili*. Europ Neuropsychopharmacol 2001;(Suppl 4):397-403.
- 15 Tarsey D, Baldessarini RJ, Tanzi F. *Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function*. CNS Drugs 2002;16:23-45.
- 16 McGavin JK, Goa KL. *Aripipazole*. CNS Drugs 2002;16:779-86.
- 17 Conley RR, Love RC, Kelly DL, Bartko JJ. *Rehospitalization rates of patients recently discharged on a regimen of Risperidone or Clozapine*. Am J Psychiatry 1999;156:863-8.
- 18 Sernyak MJ, Leslie D, Rosenheck R. *Use of System-Wide outcomes monitoring data to compare the effectiveness of atypical neuroleptic medications*. Am J Psychiatry 2003;160:310-5.
- 19 Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. *Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine*. Arch Gen Psychiatry 1988;45:789-96.
- 20 Gerlach J, Peacock L. *New antipsychotics: the present status*. Int Clin Psychopharmacol 1995;10:39-48.
- 21 Lieberman JA. *Prediction of outcome in first-episode schizophrenia*. J Clin Psychiatry 1993;54:13-7.
- 22 Kane JM. *Clinical efficacy of Clozapine in treatment-refractory schizophrenia: an overview*. Br J Psychiatry 1992;160(Suppl 17):41-5.
- 23 Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. *Evidence of Clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Am J Psychiatry 1999;156:990-9.
- 24 Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. *Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials*. Am J Psychiatry 2001;158:518-26.
- 25 Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY. *Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving Clozapine*. Biol Psychiatry 1993;34:702-12.
- 26 Gallhofer B, Bauer U, Lis S, Krieger S, Gruppe H. *Cognitive dysfunction in schizophrenia: a comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs*. Europ Neuropsychopharmacol 1996;6(Suppl 2):13-20.
- 27 Meltzer HY, McGurk SR. *The effect of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine on cognitive function in schizophrenia*. Schizoph Bull 1999;25:233-55.
- 28 Miller DD, Perry PJ, Cadoret RJ, Andreasen NC. *Clozapine's effect on negative symptoms in treatment-refractory schizophrenics*. Comprehen Psychiatry 1994;35:8-15.
- 29 Carman J, Peuskens J, Vangeneugden A. *Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis*. Int Clin Psychopharmacol 1995;10:207-13.
- 30 Tollefson GD, Sanger TM. *Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and Haloperidol-controlled clinical trial with Olanzapine*. Am J Psychiatry 1997;154:466-74.
- 31 Cavallaro R, Mistretta P, Cocchi F, Manzato M, Smeraldi E. *Differenza di efficacia di Risperidone e Aloperidolo nei diversi sottotipi psicopatologici della schizofrenia subcronica*. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2001;16:439-48.
- 32 Ratey JJ, Leveroni C, Kilmer D, Gutheil C, Swartz B. *The effects of Clozapine on severely aggressive psychiatric inpatients in a state hospital*. J Clin Psychiatry 1993;54:219-23.
- 33 Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, et al. *Effects of Clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia*. Am J Psychiatry 1994;151:20-6.
- 34 Hector RI. *The use of Clozapine in the treatment of aggressive schizophrenia*. Can J Psychiatr 1998;43:466-72.
- 35 Aleman A, Kahn RS. *Effects of the atypical antipsychotic Risperidone on hostility and aggression in schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials*. Eur Neuropsychopharm 2001;11:289-93.
- 36 Citrome L, Bilder RM, Volavka J. *Managing treatment-resistant schizophrenia: evidence from randomized clinical trials*. J Psychiatry Pract 2002;8:205-15.

- 37 Pickar D, Owen RR, Litman RE, Konicki E, Gutierrez R, Rapaport MH. *Clinical and biologic response to Clozapine in patients with schizophrenia: crossover comparison with fluphenazine*. Arch Gen Psychiatr 1992;49:345-53.
- 38 Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, Richardson C, Peszke M, Lingle J, et al. *Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia*. Am J Psychiatry 1998;155:914-20.
- 39 Breier A, Hamilton SH. *Comparative efficacy of Olanzapine and Haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia*. Biol Psychiatry 1999;45:403-11.
- 40 Hovens JE, Dries PJ, Melman CT, Wapenaar RJ, Loonen AJ. *Oral Risperidone with lorazepam vs. oral zuclopenthixol with lorazepam in the treatment of acute psychosis in emergency psychiatry: a prospective, comparative, open-label study*. J Psychopharm 2005;19:51-7.
- 41 Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, et al. *Risperidone and Haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial*. Am J Psychiatry 2005;162:947-53.
- 42 Gureje O, Miles W, Keks N, Grainger D, Lambert T, McGrath J, et al. *Olanzapine vs. Risperidone in the management of schizophrenia: a randomized double-blind trial in Australia and New Zealand*. Schizophr Res 2003;61:303-14.
- 43 Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. *Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis*. Br Med J 2000;321:1371-6.
- 44 Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, Crismon ML, Rush AJ, Shon SP. *The Texas medication algorithms project (TMAP) schizophrenia algorithms*. J Clin Psychiatry 1999;60:649-57.
- 45 Osser DN, Zarate CA Jr. *Consultant for the pharmacotherapy of schizophrenia*. Psychiatr Ann 1999;29:252-67.
- 46 The Canadian Psychiatric Association: *Canadian clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia*. Can J Psychiatry 1998;43(Suppl 2):25-40.
- 47 Pearsall R, Glick ID, Pickar D, Suppes T, Tauscher J, Johnson KO. *A new algorithm for treating schizophrenia*. Psychopharmacol Bull 1998;34:349-53.
- 48 Davis JM, Chen N, Glick ID. *A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:553-64.
- 49 Glazer WM, Johnstone BM. *Pharmacoeconomic evaluation of antipsychotic therapy for schizophrenia*. J Clin Psychiatry 1997;58(Suppl 10):50-4.
- 50 Rosenheck R, Cramer J, Allan E, Erdos J, Frisman LK, Xu W, et al. *Cost-effectiveness of Clozapine in patients with high and low levels hospital use: Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in refractory schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 1999;56:565-72.
- 51 Chouinard G, Albright PS. *Economic and health state utility determination for schizophrenic patients treated with Risperidone or Haloperidol*. J Clin Psychopharmacol 1997;17:293-307.
- 52 Mahmoud R, Engelhart L, Ollendorf D, Oster G. *The Risperidone outcomes study of effectiveness (ROSE): a model for evaluating treatment strategies in typical psychiatric practice*. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 3):42-7.
- 53 Hamilton SH, Edgell ET, Revicki DA, Breier A. *Functional outcomes in schizophrenia: a comparison of Olanzapine and Haloperidol in a Canadian sample*. Int Clin Psychopharmacol 2000;15:245-55.
- 54 Gómez JC, Crawford AM. *Superior efficacy of Olanzapine over Haloperidol: analysis of patients with schizophrenia from a multicenter international trial*. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl 2):6-11.
- 55 Davis JM, Chen N. *The effects of Olanzapine on the 5 dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American and international trials*. J Clin Psychiatry 2001;62:757-71.
- 56 Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. *Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics Olanzapine, quetiapine, Risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials*. Schizophr Res 1999;35:51-68.
- 57 Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. *Olanzapine vs. Haloperidol and placebo. Acute phase results of the American double-blind Olanzapine trial*. Eur Neuropsychopharmacology 1996;14:111-23.
- 58 Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. *A combined analysis of double-blind studies with Risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms*. Acta Psychiatr Scand 1999;99:160-70.
- 59 Peuskens J, Link CGG. *A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand 1997;96:265-73.
- 60 Van Putten T, Marder SR. *A controlled dose comparison of Haloperidol in newly admitted schizophrenic patients*. Arch Gen Psychiatry 1990;47:754-8.
- 61 McEvoy JP, Hogarty GE. *Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:740-5.
- 62 Rifkin A, Seshagiri D. *Dosage of Haloperidol for schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:166-70.
- 63 Owens DGC. *Extrapyramidal side effects and tolerability of Risperidone: a review*. J Clin Psychiatry 1994;(Suppl 5):29-35.
- 64 Peuskens J, on behalf of the Risperidone Study Group. *Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study vs. Haloperidol*. Br J Psychiatry 1995;166:712-26.
- 65 Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. *Relapse prevention in schizophrenia with new generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials*. Am J Psychiatry 2003;160:1209-22.
- 66 DeQuardo JR, Tandon R. *Do atypical antipsychotics favorably alter the long-term course of schizophrenia?* J Psychiatr Res 1998;32:229-42.
- 67 Pollack S, Woerner MG, Howard A, Fireworker RB, Kane JM. *Clozapine reduces rehospitalisation among schizophrenic patients*. Psychopharmacol Bull 1998;34:89-92.
- 68 Addington DE, Jones B, Bloom D, Chouinard G, Remington G, Albright P. *Reduction of hospital days in chronic schizophrenia patients treated with Risperidone*. Clin Ther 1993;15:917-26.
- 69 Rabinowitz J, Lichtenberg P, Kaplan Z, Mark M, Nahon D, Davidson M. *Rehospitalization rate of chronically ill schizophrenic patients discharged on a regimen of Risperidone*.

- Olanzapine, or conventional antipsychotics.* Am J Psychiatry 2001;158:266-9.
- ⁷⁰ Tandon R, Jibson MD. *Efficacy of newer generation antipsychotics in treatment of schizophrenia.* Psychoneuroendocrinology 2003;(Suppl 28):9-26.
- ⁷¹ Rosack J. *New studies raise questions about antipsychotic efficacy.* Psychiatric News 2003;38:18-23.
- ⁷² Conti L, Massimetti G, Pancheri P. *Il progetto CIP e la creazione di una banca dati nazionale per la Psichiatria. The Committee for Informatics in Psychiatry (CIP) project and the creation of a national databank for psychiatry in Italy.* GIP 2001;9.
- ⁷³ Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia.* Schizophr Bull 1987;13:261-76.
- ⁷⁴ Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. *Reliability and validity of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenic.* Psychiatry Res 1988;23:99-110.
- ⁷⁵ Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ; Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. *Double-blind comparison of Olanzapine vs. Clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with Clozapine.* Biol Psychiatry 2001;49:52-63.
- ⁷⁶ Pancheri P. *La 3-TRE: una scala per la valutazione rapida della sintomatologia schizofrenica. I: Basi teoriche, descrizione, campi di applicazione.* Rivista di Psichiatria 1995.
- ⁷⁷ Pancheri P, Romiti R. *La 3-TRE: una scala per la valutazione rapida della sintomatologia schizofrenica. II: Validazione.* Rivista di Psichiatria, 1995.
- ⁷⁸ Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised, 1976.* DHEW Publication 1976, p. 76-338.
- ⁷⁹ Dolfus S, Petit M, Menard JF. *Relationship between depressive and positive symptoms in schizophrenia.* J Affective Dis 1993;28:61-9.
- ⁸⁰ Hirsch SR. *"Revealed" depression in schizophrenia.* Br J Psychiatry 1982;140:421-4.
- ⁸¹ Koreen AR, Siris SG. *Depression in first-episode schizophrenia.* Am J Psychiatry 1993;150:1643-8.
- ⁸² Siris SG. *Depression and schizophrenia.* In: Hirsch SR, Weinberger DR, eds. *Schizophrenia.* Oxford: Blackwell Science 1995, p. 128-45.
- ⁸³ Hamilton M. *Development of a rating scale for primary depressive illness.* Br J Soc Clin Psychology 1967;6:278-96.
- ⁸⁴ Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, et al. *Double-blind comparison of Olanzapine vs. Risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders.* J Clin Psychopharmacol 1997;17:407-18.
- ⁸⁵ Ciudad A, Gutierrez M, Canas F, Gibert J, Gascon J, Carrasco JL, et al. *Safety and effectiveness of Olanzapine in monotherapy: a multivariate analysis of a naturalistic study.* Progress in Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry 2005;29:944-51.
- ⁸⁶ Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, et al. *Olanzapine vs. Haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial.* Am J Psychiatry 1997;154:457-65.
- ⁸⁷ Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. *Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective trial of Olanzapine and Haloperidol.* Arch Gen Psychiatry 1998;55:250-8.
- ⁸⁸ Altamura AC, Barnas C, Bitter I, Fleischhacker WW. *Treatment of schizophrenic disorders: algorithms for acute pharmacotherapy.* Int J Psychiatry Clin Pract 1997;(Suppl 1):25-30.
- ⁸⁹ Moller HJ, Muller H, Borison RL, Schooler NR, Chouinard G. *A path-analytical approach to differentiate between direct and indirect effects on negative symptoms in schizophrenia: a re-evaluation of the North American Risperidone study.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1995;245:45-9.
- ⁹⁰ Herz MI, Liberman RP. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia.* Am J Psychiatry 1997;154(Suppl):1-63.
- ⁹¹ Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. *The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis.* Schizophr Bull 1999;25:201-22.
- ⁹² Harvey PD, Keefe RSE. *Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment.* Am J Psychiatry 2001;158:176-84.
- ⁹³ Bilder RM. *Neurocognitive impairment in schizophrenia and how it affects treatment options.* Can J Psychiatry 1997;42:255-64.
- ⁹⁴ Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. *Neurocognitive effects of Clozapine, Olanzapine, Risperidone, and Haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder.* Am J Psychiatry 2002;159:1018-28.
- ⁹⁵ Davis JM, Chen N. *Clinical profile of an atypical antipsychotic: Risperidone.* Schizophr Bull 2002;28:43-61.
- ⁹⁶ Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. *New generation antipsychotics vs. low-potency conventional antipsychotics: a Systematic review and meta-analysis.* Lancet 2003;361:1581-9.
- ⁹⁷ Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, et al. *Risperidone vs. Clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study.* Am J Psychiatry 1998;155:499-504.
- ⁹⁸ Klieser E, Lehmann E, Kinzler E, Wurthmann C, Heinrich K. *Randomized, double-blind, controlled trial of Risperidone vs. Clozapine in patients with chronic schizophrenia.* J Clin Psychopharmacol 1995;15(Suppl 1):45-51.
- ⁹⁹ Wahlbeck K, Cheine M, Tuisku K, Ahokas A, Joffe G, Rimon R. *Risperidone vs. Clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized pilot study.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2000;24:911-22.
- ¹⁰⁰ Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, et al. *Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with Olanzapine, Risperidone, or Haloperidol: the Canadian collaborative group for research in schizophrenia.* Arch Gen Psychiatry 2000;57:249-58.
- ¹⁰¹ Conley RR, Mahmoud R. *A randomized double-blind study of Risperidone and Olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder.* Am J Psychiatry 2001;158:765-74.
- ¹⁰² Sauriol L, Laporta M, Edwardes MD, Deslandes M, Ricard N, Suissa S. *Meta-analysis comparing newer antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: evaluating the indirect approach.* Clin Ther 2001;23:942-56.

- ¹⁰³ Fleischhacker WW. *Clozapine: a comparison with other novel antipsychotics*. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 12):30-4.
- ¹⁰⁴ Azorin JM, Spiegel R, Remington G, Vanelle JM, Pere JJ, Giguere M, et al. *A double-blind comparative study of Clozapine and Risperidone in the management of severe chronic schizophrenia*. Am J Psychiatry 2001;158:1305-13.
- ¹⁰⁵ Lindenmayer JP, Iskander A, Park M, Aperi FS, Czobor P, Smith R, et al. *Clinical and neurocognitive effects of Clozapine and Risperidone in treatment-refractory schizophrenic patients: a prospective study*. J Clin Psychiatry 1998;59:521-7.
- ¹⁰⁶ Flynn SW, MacEwan GW, Altman S. *An open comparison of Clozapine and Risperidone in treatment-resistant schizophrenia*. Pharmacopsychiatry 1998;31:25-9.
- ¹⁰⁷ Sharif Z, Raza A, Ratakonda SS. *Comparative efficacy of Risperidone and Clozapine in the treatment of patients with refractory schizophrenia or schizoaffective disorder: a retrospective analysis*. J Clin Psychiatry 2000;61:4898-5004.
- ¹⁰⁸ Advokat C, Dixon D, Schneider J, Comaty JE Jr. *Comparison of Risperidone and Olanzapine as used under "real-world" conditions in a state psychiatric hospital*. Progr Psychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:487-95.
- ¹⁰⁹ Finley PR, Sommer BR, Corbitt JL, Brunson GH, Lum BL. *Risperidone: clinical outcome predictors and cost-effectiveness in a naturalistic setting*. Psychopharmacol Bull 1998;34:75-81.
- ¹¹⁰ Chenegappa KNR, Sheth S, Brar JS. *Risperidone use at a state hospital: a clinical audit 2 years after the first wave of Risperidone prescriptions*. J Clin Psychiatry 1999;60:373-8.
- ¹¹¹ Bouchard RH, Merette C, Pourcher E, Demers MF, Villeneuve J, Roy-Gagnon MH, et al. *Longitudinal comparative study of Risperidone and conventional neuroleptics for treating patients with schizophrenia*. J Clin Psychopharmacol 2000;20:295-304.
- ¹¹² Pajonk FG. *Risperidone in acute and long-term therapy of schizophrenia – a clinical profile*. Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:15-23.
- ¹¹³ Binder RL, McNeil DE, Sandberg DA. *A naturalistic study of clinical use of Risperidone*. Psychiatr Ser 1998;49:524-6.
- ¹¹⁴ Megna JL, Dewan M. *A naturalistic study of Risperidone maintenance treatment of outpatients with severe mental illness*. Psychiatr Ser 1999;50:1084-6.
- ¹¹⁵ Coley KC, Carter CS, DaPos SV, Maxwell R, Wilson JW, Branch RA. *Effectiveness of antipsychotic therapy in a naturalistic setting: a comparison between Risperidone, phenazine, and Haloperidol*. J Clin Psychiatry 1999;60:850-6.
- ¹¹⁶ Dursun SM, Gardner DM, Bird DC, Flinn J. *Olanzapine for patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study*. Can J Psychiatry 1999;44:701-4.
- ¹¹⁷ Rodriguez-Perez V, Lopez A, Blanco C, Pena C, Lopez A, Abel A, et al. *Olanzapine for the treatment of chronic refractory schizophrenia: a 12-month follow-up naturalistic study*. Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:1055-62.
- ¹¹⁸ Chiu NY, Yang YK, Chen PS, Chang CC, Lee IH, Lee JR. *Olanzapine in Chinese treatment-resistant patients with schizophrenia: an open-label, prospective trial*. Psychiatr Clin Neurosciences 2003;57:478-84.
- ¹¹⁹ Sanders RD, Mossman D. *An open trial of Olanzapine in patients with treatment-refractory psychosis*. J Clin Psychopharmacol 1999;19:62-6.
- ¹²⁰ Ho BH, Miller D, Nopoulos P, Andreasen NC. *A comparative effectiveness study of Risperidone and Olanzapine in the treatment of schizophrenia*. J Clin Psychiatry 1999;60:658-63.
- ¹²¹ Santarlasci B, Messori A. *Clinical trial response and dropout rates with Olanzapine vs. Risperidone*. Ann Pharmacother 2003;37:556-63.
- ¹²² Taylor DM, Wright T, Libretto SE. *Risperidone compared with Olanzapine in a naturalistic clinical study: a cost analysis*. J Clin Psychiatry 2003;64:589-97.
- ¹²³ Conley RR, Mahmoud R. *A randomized double-blind study of Risperidone and Olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder*. Am J Psychiatry 2001;158:765-74.
- ¹²⁴ Dossenbach MRK, Beuzen JN, Avnon M, Belmaker RH, Elizur A, Mark M, et al. *Evidence for the effectiveness of Olanzapine among patients nonresponsive and/or intolerant to Risperidone*. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl 2):28-34.
- ¹²⁵ Gomez JC, Sacristan JA, Hernandez J, Breier A, Ruiz Carasco P, Anton Saiz C, et al. *The safety of Olanzapine compared with other antipsychotic drugs: results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO study)*. J Clin Psychiatry 2000;61:335-43.