

# Aripiprazolo come terapia di associazione alla clozapina in pazienti con disturbi psicotici: revisione della letteratura ed esperienza clinica

*The augmentation of clozapine therapy associated with aripiprazole in patients with psychotic disorders: a review of the literature and clinical experience*

S. PINI  
M. MULA  
F. CASAMASSIMA  
A. LITTA  
L. LATTANZI  
M. ABELLI  
L. DI PAOLO  
G.B. CASSANO

Dipartimento di Psichiatria,  
Neurobiologia, Farmacologia e  
Biotecnologie, Università di Pisa

Correspondence: Prof. Stefano Pini,  
Dipartimento di Psichiatria, Neuro-  
biologia, Farmacologia e Biotecno-  
logie, Università di Pisa, via Roma  
67, 56100 Pisa, Italy  
Tel. +39 050 993559  
Fax +39 050 21581  
s.pini@med.unipi.it

## Summary

### Aims

*Use of combined antipsychotics for patients with psychotic disorders with incomplete response to treatment is common practice in psychiatry. Clozapine is the oldest atypical antipsychotic and is considered to be superior to other such drugs for treating therapy-resistant and chronic schizophrenia. However, treatment is sometimes ineffective even when the dosage of clozapine is adequate. Furthermore, not all patients tolerate the required dose because of central nervous system and gastrointestinal side-effects.*

*Aripiprazole, a new antipsychotic with partially agonistic activity at both the D2 and serotonin 5-HT1A receptors and antagonistic activity at the 5-HT2A receptor, has proven to be effective, safe, and well tolerated in the treatment of both positive and negative symptoms of schizophrenia or schizoaffective disorders. Clozapine is mainly metabolized via cytochrome P450 1A2, less so via cytochromes P450 2D6 and P450 3A4, whereas aripiprazole is metabolized via cytochrome P450 3A4 and 2D6. Therefore, the different metabolic pathways of the two drugs may represent a benefit in terms of interactions and side-effects.*

*Aripiprazole seems to be particularly suitable for augmenting clozapine, especially when negative symptoms predominate in the clinical picture. To date, there are only a few reports on this subject in the published literature.*

### Objective and Method

*The objective of this paper is outline a review made of the current literature on combining clozapine with aripiprazole as well as discussing the theoretical benefits and risks and implications for clinical practice. In addition, three case reports are presented in which the combination of clozapine and aripiprazole has been found to be effective.*

### Results and Conclusions

*The current literature on this topic is still scanty. For this reason, further well-designed studies aimed to investigate the effects of this specific combination therapy are warranted.*

## Introduzione

Una frazione di pazienti con schizofrenia dimostra una scarsa risposta ai farmaci antipsicotici e una percentuale di questi, variabile tra il 40 e il 70%, non risponde alla clozapina<sup>1</sup>. Secondo uno studio condotto in Gran Bretagna, questi soggetti, definiti anche "ultraresistenti", rendono conto del 97% dei costi socioeconomici della schizofrenia e dell'utilizzo di gran parte delle risorse del servizio sanitario<sup>2</sup>.

L'utilizzo di un secondo farmaco antipsicotico, in regime di associazione alla clozapina, rappresenta un'opzione terapeutica frequentemente utilizzata. Una recente revisione della letteratura internazionale dimostra che la maggior parte dei dati deriva da casi aneddotici o piccoli studi in aperto ma gli studi clinici controllati sono, fino ad ora, pochissimi, molti dei quali limitati dalla ridotta numerosità del campione e dalla breve durata del follow-up<sup>3,4</sup>. Con queste limitazioni, risperidone e sulpiride si sono dimostrate possibili opzioni terapeutiche di associazione mentre

i dati riguardanti ziprasidone, olanzapina, quetiapina e aloperidolo sono ancora scarsi.

Clozapina è il primo antipsicotico atipico introdotto sul mercato internazionale. Il concetto di "atipicità" degli antipsicotici è stato originariamente introdotto per identificare quelle molecole che si associavano meno delle altre alla comparsa di effetti collaterali extrapiramidali<sup>5</sup>. Successivamente questo concetto si è ulteriormente sviluppato identificando un gruppo di farmaci che presentavano un particolare profilo di antagonismo recettoriale sui recettori dopaminergici D2 e serotoninergici 5-HT2A con scarsi effetti collaterali extrapiramidali, ridotto aumento dei valori di prolattina e la capacità di migliorare i sintomi negativi della schizofrenia. Clozapina è un derivato benzotiazepinico con un profilo di attività recettoriale tra i più complessi in psicofarmacologia. L'effetto sui sintomi positivi è sicuramente legato all'attività di antagonista nei confronti dei recettori dopaminergici, in particolar modo D2 ma anche D1, D3 e D4. Gli scarsi effetti extrapiramidali sono dovuti ad un ampio spettro di attività sui recettori serotoninergici in particolar modo 5-HT2A, ma clozapina agisce anche sui 5-HT1A, 5-HT2C (che insieme al blocco istaminergico H1 è responsabile dell'incremento ponderale), 5-HT3, 5-HT6 e 5-HT7. Infine, ai marcati effetti sedativi contribuisce l'azione anticolinergica sui recettori M1 a cui si associa quella sui recettori adrenergici alfa1 e alfa2 (Tab. I).

Aripiprazolo è un derivato chinolinonico con proprietà farmacologiche differenti rispetto ai classici antipsicotici atipici. È un agonista parziale dei recettori D2 e 5-HT1A e un antagonista dei recettori 5-HT2A e 5-HT2C. Gli agonisti parziali sono caratterizzati da un'affinità recettoriale elevata ma una limitata attività intrinseca, definita come la capacità di impartire un segnale biologico al recettore tale da provocare una risposta<sup>6</sup>. Al contrario, gli agonisti

completi sono caratterizzati da un'elevata attività intrinseca e la discriminante è solo la diversa affinità recettoriale. In questo modo gli agonisti parziali si comportano come antagonisti laddove le concentrazioni di neurotrasmettitore sono elevate, senza però avere una piena attività intrinseca, ovvero inducendo un minore segnale post-sinaptico. La caratteristica di agonismo parziale di aripiprazolo nei confronti dei recettori D2 e 5-HT1A renderebbe conto della sua capacità di controllare i sintomi psicotici positivi (legati ad una condizione di ipertono dopaminergico), ma contestualmente di migliorare anche i sintomi negativi e cognitivi, la sintomatologia depressiva e l'agitazione, e non avere rilevanti effetti secondari extrapiramidali o endocrinologici<sup>7</sup>.

### Aripiprazolo in regime di associazione a clozapina

L'associazione tra clozapina e aripiprazolo nel trattamento dei sintomi residui della schizofrenia o in quello del disturbo schizoaffettivo farmaco-resistente è stata valutata in 8 pubblicazioni internazionali riportate nella Tabella II. In tutti i casi descritti è stato osservato un miglioramento della sintomatologia clinica con la possibilità di ridurre le dosi di clozapina in una considerevole frazione di pazienti. Diverso è il caso dei soggetti descritti da Lim et al.<sup>8</sup> in cui basse dosi di clozapina sono state aggiunte a pazienti in precedente monoterapia con aripiprazolo. Anche in quest'ultimo caso, comunque, l'associazione si è dimostrata particolarmente favorevole con netto miglioramento della sintomatologia.

I vantaggi della terapia di associazione con aripiprazolo sembrano essere molteplici. L'azione sui sintomi positivi sembra essere legata da una parte al potenziamento farmacodinamico del blocco dei recettori D2 delle vie mesolimbiche<sup>9,10</sup>, dall'altra all'attività sui recettori D4 ed il tipo di cinetica recettoriale di clozapina, caratterizzato da una rapida dissociazione<sup>11</sup>.

L'attività di agonista parziale dopaminergico di aripiprazolo rende conto dell'azione sui sintomi negativi<sup>12</sup> mentre l'attività sui recettori serotoninergici ha probabilmente un'azione antidepressiva ed ansiolitica<sup>13</sup>, responsabile del miglioramento della sintomatologia affettiva soprattutto nei pazienti con diagnosi di disturbo schizoaffettivo. Infine, la bassa affinità di aripiprazolo per i recettori H1, in combinazione con la sua attività di agonista parziale sui recettori dopaminergici della corteccia prefrontale, antagonizzerebbe gli effetti sedativi di clozapina<sup>9,14</sup> determinando un miglioramento delle funzioni cognitive.

Un ulteriore vantaggio di questa terapia di associazione risiede nella buona tollerabilità, intesa come assenza di nuovi effetti collaterali e, in alcuni casi, all'atte-

**Tab. I.** Profilo recettoriale in vitro di clozapina e aripiprazolo. In vitro receptor binding profile of clozapine and aripiprazole.

Recettore	Clozapina (Ki nM)	Aripiprazolo (Ki nM)
D1	85	-
D2	125	0,34
5-HT1A	770	1,7
5-HT1D	980	-
5-HT2A	12	3,4
5-HT2C	8	15
ALFA1	7	57
H1	6	61
M1	1,9	> 1000

**Tab. II.** Dati presenti nella letteratura internazionale sulla associazione clozapina-aripiprazolo. Summary of international literature about the augmentation of clozapine therapy with aripiprazole.

Bibliografia	N. pazienti	Clozapina dose (mg)	Aripiprazolo dose (mg)	Durata (settimane)	Efficacia	Effetti collaterali	Commenti
Lim et al., 2004 <sup>8</sup>	2	150-200	30-45	4	24%-53% riduzione BPRS	No	Basse dosi di clozapina sono state aggiunte a precedente terapia con aripiprazolo
Clarke et al., 2006 <sup>12</sup>	3	300-700	30	4	miglioramento dei sintomi negativi e cognitivi	No	Pazienti in trattamento con clozapina da oltre un anno. Tutti pazienti con sintomi negativi prevalenti
Rocha et al., 2006 <sup>13</sup>	3	200-300	15	4	miglioramento dei sintomi positivi e OC	No	Riduzione della dose di clozapina di 50 mg. Calo ponderale di 3-3,5 kg
Ziegenbein et al., 2005 <sup>10</sup>	2	675-850	15	16	miglioramento sintomi positivi	No	Riduzione dose clozapina di 500 mg. Calo ponderale di 1,6 kg
Henderson et al., 2006 <sup>16</sup>	8	455 ± 83	18 ± 6	8	Non variazioni PANSS	No	Calo ponderale, riduzione BMI, colesterolo totale e trigliceridi
Mitsonis et al., 2006 <sup>9</sup>	27	250-800	15	16	20% riduzione PANSS	No	Non aumento del BMI
Karunakaran et al., 2006 <sup>17</sup>	24	394 ± 106	20 ± 6	34	41,5% miglioramento CGI-S	1 pz con discinesie	Analisi retrospettiva il 75% dei pazienti ha presentato un calo ponderale medio di 5 kg. Miglioramento sia dei sintomi positivi che negativi e del funzionamento sociale. Moderato incremento del colesterolo HDL.
Abu-Tair et al., 2006 <sup>18</sup>	5	510 ± 251	20-30	2-4	28,4% riduzione PANSS	No	Riduzione 22% dose clozapina Tutti pazienti maschi. Tre pazienti su 5 hanno ricevuto anche lamotrigina. Riportate le concentrazioni ematiche di clozapine a T1 e T2 (invariate)

nuazione di altri, spesso associati ai nuovi antipsicotici come l'incremento ponderale e il conseguente rischio di sviluppare la sindrome metabolica<sup>15</sup>. Nei casi descritti in letteratura aripiprazolo sembra determinare una riduzione del peso corporeo<sup>13 10</sup> e in alcuni casi anche una marcata riduzione dei livelli di colesterolo totale e trigliceridi<sup>16</sup>.

Di seguito presentiamo alcuni casi clinici esemplificativi di terapia di associazione tra clozapina e aripiprazolo.

### Caso 1

Il signor C.A. è un paziente di 32 anni che giunge alla nostra osservazione con la diagnosi di disturbo schizofrenico con marcata componente affettiva: è celibe e vive con i genitori, ha abbandonato gli studi universitari ed è attualmente disoccupato.

L'esordio del disturbo risale all'età di 18 anni quando il paziente presenta una fenomenica psicotica caratterizzata da ideazione di autoriferimento e persecuzione, dispercezioni uditive a contenuto denigratorio a cui si associano agitazione psicomotoria, aggressività verbale e fisica che recede con terapia a base di aloperidolo e benzodiazepine. Nell'arco degli anni successivi il decorso clinico si caratterizza per la periodica riesacerbazione dei sintomi psicotici e la progressiva comparsa nel periodo intervallare di appiattimento affettivo, clinofilia con progressivo isolamento sociale e compromissione del funzionamento scolastico. Dall'età di 30 anni, in seguito all'introduzione in terapia di clozapina (100 mg/die), si assiste ad un'attenuazione della sintomatologia psicotica e degli episodi di discontrollo, benché persistano la sintomatologia negativa ed il marcato disadattamento sociale.

Il paziente è giunto alla nostra osservazione all'età di 32 anni, lamentando una sintomatologia caratterizzata da apatia, abulia, inibizione pragmatica, clinofilia, ritiro sociale per cui si è deciso di aggiungere alla terapia con clozapina (100 mg/die) aripiprazolo alle dosi di 5 mg/die, incrementato gradualmente fino a raggiungere le dosi di 15 mg/die, con buona tollerabilità.

Dopo circa un mese di terapia, non solo il paziente non presenta alcun peggioramento dei sintomi psicotici, ma evidenzia un aumento delle energie e delle progettualità e graduale ripresa delle relazioni sociali, senza manifestare effetti collaterali significativi o tali da comportare modificazioni della terapia.

### Caso 2

La signora G.C., di anni 31, nubile, vive con la famiglia di origine ed ha lavorato come restauratrice sino

al momento dei primi sintomi psichiatrici. All'età di 30 anni la paziente ha manifestato un episodio psicotico acuto, con umore depresso, interpretatività ed ideazione di nocimento. Inoltre era presente restrizione alimentare, elevati livelli di ansia ed insonnia, per cui si sono resi necessari due successivi ricoveri in ambito specialistico, durante i quali sono stati impostati diversi schemi di trattamento a base di SSRI (sertralina, citalopram, fluoxetina), antipsicotici tipici (aloperidolo) ed atipici (olanzapina), con miglioramento della fenomenica psicotica ma persistenza di anedonia, avolia, appiattimento affettivo e comparsa di effetti collaterali extrapiramidali. Dopo 8 mesi, alla sintomatologia sopra descritta si sono associati progressivamente mutacismo, bizzarrie comportamentali, rallentamento ideomotorio, negativismo attivo, stereotipie motorie, temi di veneficio e di nocimento, così da rendere necessari tre ricoveri in ambienti psichiatrici differenti per una durata complessiva di 3 mesi. Durante l'ultimo di questi ricoveri è stata posta diagnosi di disturbo schizofreniforme ed impostata una terapia a base di citalopram (20 mg/die) ed aloperidolo 4 mg/die. Per il persistere della fenomenica psicopatologica, la paziente è stata trasferita presso il nostro reparto dove è stata formulata una diagnosi di disturbo dello spettro schizofrenico: all'ingresso, dati l'insufficiente risposta alle precedenti terapie antipsicotiche e gli effetti collaterali extrapiramidali, si è sostituito gradualmente l'aloperidolo con clozapina, sino alla dose di 75 mg/die; si è inoltre sospeso il citalopram. Si è assistito quindi ad un'attenuazione della sintomatologia psicotica e, al fine di determinare un miglioramento dei sintomi negativi, è stato deciso di inserire aripiprazolo (5 mg/die), ottenendo un globale e significativo miglioramento, ripresa degli interessi e della progettualità, senza effetti collaterali di rilievo. Al primo controllo, un mese dopo l'introduzione di aripiprazolo, persiste uno stabile miglioramento globale, tanto che la paziente ha ripreso la propria attività lavorativa ed i contatti sociali.

### Caso 3

Il signor L.M. è un paziente di 36 anni, celibe, vive con i genitori, ha lavorato sporadicamente e discontinuamente in un'azienda di famiglia, come manovale. Presenta un disturbo schizoaffettivo associato ad abuso di cannabinoidi, oppiacei ed alcool, esordito in età adolescenziale. I genitori riferiscono, dall'età di 12 anni circa, un peggioramento progressivo del funzionamento scolastico, con difficoltà nel mantenere l'attenzione, carenze nelle capacità di concentrazione ed apprendimento. Attorno ai 15 anni, il signor L.M. ha iniziato l'abuso di alcool e cannabinoidi in occasioni sociali, a scopo disinibente, a

cui si è successivamente aggiunto l'abuso di oppiacei per via inalatoria. Progressivamente è comparsa una fenomenica caratterizzata da ideazione persecutoria e di autoriferimento, tematiche di influenzaimento, furto e diffusione del pensiero, dispercezioni uditive a contenuto imperativo ed in forma di voci dialoganti. Il decorso del disturbo è stato caratterizzato in seguito da oscillazioni timiche prevalentemente in senso disforico-irritabile, con persistenza dei sintomi psicotici anche successivamente alla sospensione delle condotte di abuso, episodi di esplosività, aggressività verbale e fisica eterodiretta, alterazione del profilo ipnico con inversione del ritmo sonno-veglia risultandone una grave compromissione del funzionamento socio-lavorativo. Gli iniziali trattamenti psicofarmacologici a base di aloperidolo e clotiapina hanno attenuato la fenomenica dispercettiva e le alterazioni del contenuto del pensiero, che peraltro non sono mai andate incontro ad una completa remissione. Il quadro clinico ha assunto andamento remittente ed ingravescente per quanto riguarda i sintomi ascrivibili alla serie negativa dei disturbi di spettro psicotico, con ottundimento emotivo-affettivo, calo degli interessi, abulia, persistenza dei deficit cognitivi, ridotte capacità pragmatiche.

All'età di 28 anni il paziente si è rivolto ad un altro specialista psichiatra che ha ridotto progressivamente le dosi di aloperidolo (da 6 mg/die a 2 mg/die) ed ha introdotto clozapina (fino a 175 mg/die). Da allora si è potuto assistere ad un graduale miglioramento dei sintomi negativi sopra descritti, con arricchimento della gamma emotiva, risocializzazione e maggiore sintonia con la realtà circostante. Sullo sfondo persistevano comunque dispercezioni uditive, sporadiche alterazioni deliranti delle sensazioni somatiche, sospettosità, idee di riferimento, con scarsa consapevolezza di malattia; inoltre il paziente presentava un marcato incremento ponderale (da 120 kg a 150 kg per 190 cm di altezza in sette anni) con iperfagia, *craving* per i carboidrati, iperlipidemia.

Dall'età di 35 anni il paziente è seguito presso la nostra clinica: alla terapia già in atto è stato aggiunto aripiprazolo al dosaggio di 5 mg/die e nel tempo è stata eseguita la valutazione del quadro psicopatologico e del regime dietetico. Già dal primo controllo il paziente ed i familiari hanno riferito un evidente miglioramento sul piano dei livelli di energia e delle iniziative, riduzione della risonanza emotiva e dell'interferenza sul comportamento dei sintomi psicotici, ulteriore ripresa ed intensificazione dei contatti sociali, sentimenti soggettivi di benessere e serenità in assenza di effetti indesiderati di attivazione-acatisia.

Inoltre, il paziente ha presentato un decremento ponderale di 2 kg nell'arco di due mesi. Nel corso dei dieci mesi successivi, anche in relazione al cambiamento dello stile di vita, il signor L.M. ha ridotto ulteriormente il peso di 10 kg circa mostrando una significativa regolarizzazione del proprio stile alimentare, riduzione dell'iperfagia e del *craving* per i carboidrati ed una buona aderenza agli schemi dietologici prescritti.

## Commento

I tre casi sopra descritti evidenziano il significativo successo terapeutico derivato dall'associazione di clozapina ed aripiprazolo in pazienti parzialmente responsivi alla precedente terapia con un solo antipsicotico atipico. In tutti e tre i casi si è assistito, soprattutto, ad un miglioramento a carico della sintomatologia negativa ma non solo. Si è potuto infatti riscontrare anche un significativo effetto di "stabilizzazione" complessiva del quadro clinico. In particolare, nel caso 3, si è verificata non solo un'attenuazione marcata della componente psicopatologica positiva ma anche delle oscillazioni timiche prevalentemente in senso disforico-irritabile.

In accordo con altri Autori, si può ritenere che il decremento dei sintomi negativi sia verosimilmente associato all'azione combinata dell'aripiprazolo sul sistema serotoninergico e dopaminergico. In quanto potente agonista parziale a livello dei recettori D2, l'aripiprazolo blocca i recettori D2 in condizione di ipertono dopaminergico mentre agisce simultaneamente come agonista laddove è presente una riduzione di attività dopaminergica, esercitando, in definitiva, un'azione di stabilizzazione dell'*output* dopaminergico. In particolare, nel caso specifico della combinazione con clozapina, la riduzione dell'ipertono dopaminergico determinata dall'azione di quest'ultima, crea verosimilmente un "substrato" ipodopaminergico sul quale l'aripiprazolo tende ad agire come agonista D2 determinando quindi una riduzione dei sintomi negativi.

La terapia di associazione clozapina-aripiprazolo, quindi, sembra essere un utile strumento non solo per il controllo dei sintomi positivi ma soprattutto per il miglioramento di quelli negativi ed affettivi. Inoltre, questa combinazione sembra essere caratterizzata da minori effetti collaterali metabolici, antagonizzando la tendenza all'incremento ponderale tipica di clozapina. È auspicabile che questi dati, unitamente a quelli presenti in letteratura, trovino conferma e validazione scientifica attraverso studi clinici controllati in popolazioni selezionate di pazienti.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Kane JM. *Treatment, services, and environmental factors*. Schizophr Bull 1988;14:427-37.
- <sup>2</sup> Davies LM, Drummond MF. *Economics and schizophrenia: the real cost*. Br J Psychiatry 1994;25(Suppl):18-21.
- <sup>3</sup> Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, Olie JP, et al. *Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia*. Clin Neuropharmacol 2006;29:28-33.
- <sup>4</sup> Tranulis C, Mouaffak F, Chouchana L, Stip E, Gourevitch R, Poirier MF, et al. *Somatic augmentation strategies in clozapine resistance – what facts?* Clin Neuropharmacol 2006;29:34-44.
- <sup>5</sup> Kerwin RW. *The new atypical antipsychotics. A lack of extrapyramidal side-effects and new routes in schizophrenia research*. Br J Psychiatry 1994;164:141-8.
- <sup>6</sup> Bolonna AA, Kerwin RW. *Partial agonism and schizophrenia*. Br J Psychiatry 2005;186:7-10.
- <sup>7</sup> Caforio G, Bertolino A. *La disregolazione dopaminergica nella schizofrenia*. Giorn Ital Psicopat 2004;10:254-63.
- <sup>8</sup> Lim S, Pralea C, Schnitt J, Bowers MB Jr, Cooper C. *Possible increased efficacy of low-dose clozapine when combined with aripiprazole*. J Clin Psychiatry 2004;65:1284-5.
- <sup>9</sup> Mitsonis CI, Dimopoulos NP, Mitropoulos PA, Kararizou EG, Katsa AN, Tsakiris FE, et al. *Aripiprazole augmentation in the management of residual symptoms in clozapine-treated outpatients with chronic schizophrenia: an open-label pilot study*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006 (epub ahead of print).
- <sup>10</sup> Ziegenbein M, Sieberer M, Callies I. *Combination of clozapine and aripiprazole: a promising approach in treatment-resistant schizophrenia*. Aust N Z J Psychiatry 2005;39:840-1.
- <sup>11</sup> Kinon BJ, Lieberman JA. *Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis*. Psychopharmacology 1996;124:2-34.
- <sup>12</sup> Clarke LA, Lindenmayer JP, Kaushik S. *Clozapine augmentation with aripiprazole for negative symptoms*. J Clin Psychiatry 2006;67:675-6.
- <sup>13</sup> Rocha FL, Hara C. *Benefits of combining aripiprazole to clozapine: three case reports*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:1167-9.
- <sup>14</sup> Grunder G, Kungel M, Ebrecht M, Gorocs T, Modell S. *Aripiprazole: pharmacodynamics of a dopamine partial agonist for the treatment of schizophrenia*. Pharmacopsychiatry 2006;39(Suppl 1):S21-5.
- <sup>15</sup> Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. *Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome?* Schizophr Res 2006 (epub ahead of print).
- <sup>16</sup> Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD, Borba CP, Daley TB, Louie PM, et al. *An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand 2006;113:142-7.
- <sup>17</sup> Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne G. *Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia?* J Psychopharmacol 2006 (epub ahead of print).
- <sup>18</sup> Abu-Tair F, Kopitz J, Bergemann N. *Clozapine augmented with aripiprazole in 5 patients with schizophrenia*. J Clin Psychopharmacol 2006;26:669-71.