

Schizofrenia a esordio precoce. Trattamento farmacologico

Early-onset schizophrenia. Pharmacological treatment

C. PALOSCIA*
C. ROSA*
D. FAGIOLO**
E. POMPILI***
A. SCIARRETTA***
P. CURATOLO*
A. PASINI*

* Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Università di Roma "Tor Vergata"; ** Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Università di Roma "La Sapienza"; *** Psichiatra, ASL RMG, Roma

Key words

Early-onset schizophrenia • Antipsychotics • Childhood-schizophrenia • Adolescence • Efficacy • Tollerability

Correspondence: Dr. Claudio Paloscia, Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Roma "Tor Vergata", Italy
claudiopaloscia@yahoo.it

Summary

Objective

Schizophrenia is a post-puberal mental disorder. Early-onset schizophrenia (EOS) is one of the most interesting critical issues of the entire schizophrenia and psychotic field. Several points regarding EOS have been questioned, namely, pathogenesis, diagnosis and therapeutic treatment of schizophrenia in childhood and adolescence. In this extensive review, the pharmacotherapeutic management of EOS is examined. The most relevant pharmacotherapeutic approaches are evaluated, and the possible side-effects of the prescribed psychopharmacological drugs are considered. Aim of the investigation was to provide a descriptive and systematic review of treatment studies of conventional neuroleptics and atypical anti-psychotics in children and adolescents with schizophrenia.

Methods

A systematic review of the scientific literature was performed using Medline and EM-BASE databases to identify clinical trials of conventional and atypical neuroleptics in children and adolescents with EOS between 1995 and April 2007. Trials were limited to single and double-blind studies and open label studies with > 20 patients and > 8 weeks duration.

Results

Although the conventional anti-psychotics have proved effective in children and adolescents, their use is limited by safety concerns, such as extra-pyramidal symptoms, found to be higher in the paediatric population than in adults. Compared with conventional neuroleptics, atypical anti-psychotics show similar efficacy and carry lower risk of extra-pyramidal symptoms (EPS) in young people. Among the atypical neuroleptics, the propensity for producing EPS is greater with risperidone than with olanzapine and quetiapine. Sedation is a common side-effect observed with risperidone, olanzapine, quetiapine, and ziprasidone. Adverse events, such as weight gain, may occur with atypical anti-psychotics and can be distressing and even compromise adherence to treatment. Weight gain is a common effect of olanzapine, risperidone and quetiapine. All conventional and some atypical neuroleptics (e.g. risperidone, olanzapine) increase serum prolactin levels. Adverse cardiac effects are more evident with low-potency anti-psychotics, clozapine and ziprasidone. Clozapine is associated with a higher risk of seizures and haematological side-effects.

Typical and conventional neuroleptics can produce hyperglycaemia and hyperlipidaemia. The use of clozapine and olanzapine is associated with a higher risk of diabetes and metabolic syndrome.

Conclusions

A small, but emerging, amount of evidence in the literature supports the use of the atypical neuroleptics in children and adolescents with schizophrenia. At present, the available data, suggest that the individual agents are not interchangeable. Each compound has a unique pharmacological profile with potential therapeutic benefits and adverse events. There is growing evidence of the favourable risk/benefit profile of olanzapine, risperidone and quetiapine in short- and long-term studies. Side-effects such as weight gain, endocrine adverse, and metabolic effects are elucidated in clinical studies. However, more controlled studies are needed to determine optimal dosing regimens, comparative long-term efficacy and safety, and the risk/benefit ratio of the atypical neuroleptics during pre-puberal and pubertal development. Moreover, properly designed studies should systematically assess the risk of rare adverse effects.

Introduzione

LA SCHIZOFRENIA A ESORDIO PRECOCE

La schizofrenia è un grave disturbo mentale, ad andamento cronico, che rappresenta una delle principali cause di disabilità tra la popolazione generale¹. Sebbene sia un disturbo raro in età pediatrica, la sua prevalenza aumenta progressivamente durante l'adolescenza fino all'età adulta. Sotto i 12 anni la schizofrenia si presenta in circa un bambino ogni 10000, mentre dopo i 18 anni colpisce una persona su 100². Quando la schizofrenia si manifesta prima dei 18 anni viene definita con l'espressione "schizofrenia a esordio precoce" (*Early-Onset Schizophrenia* [EOS]). Con questo termine si possono indicare sia la schizofrenia a esordio nell'adolescenza, tra i 13 e i 18 anni, sia la schizofrenia a esordio nell'infanzia, ossia prima dei 13 anni (*Childhood-Onset Schizophrenia* [COS])^{2,3}. In quest'ultimo caso viene utilizzato anche il nome di *Very Early-Onset Schizophrenia* (VEOS).

La letteratura sulla schizofrenia a esordio precoce ha ormai evidenziato la validità e la stabilità diagnostica di questo disturbo. Inoltre, è stata chiarita la possibilità di fare diagnosi di schizofrenia in età pediatrica, ricorrendo agli stessi criteri utilizzati nella popolazione adulta. Numerose evidenze sia cliniche sia neurobiologiche hanno rimarcato la somiglianza tra la forma infantile e quella adulta. Tuttavia, l'esordio in età pediatrica appare essere associato a una maggiore disabilità, a causa del suo effetto sullo sviluppo cognitivo e sociale del bambino.

Nonostante i progressivi miglioramenti nell'individuazione di questo disturbo, non ci sono ancora sufficienti studi controllati sul trattamento farmacologico della schizofrenia a esordio precoce. In particolare, sono ancora poche le ricerche che valutano l'efficacia e la tollerabilità della terapia con gli antipsicotici durante la fase sia acuta sia a lungo termine.

Questo studio si pone come obiettivo di revisionare la letteratura inerente al trattamento della schizofrenia a esordio precoce. In particolare, verranno esaminati gli studi relativi alle prove di efficacia e tollerabilità dei neurolettici sui bambini e gli adolescenti.

IL TRATTAMENTO DELLA SCHIZOFRENIA A ESORDIO PRECOCE

Il trattamento dei bambini e degli adolescenti con schizofrenia è un trattamento multimodale che si avvale di terapia farmacologiche e interventi di tipo riabilitativo o psicoterapeutico. Tra quest'ultimi hanno particolare rilievo il trattamento psicoeducativo, la riabilitazione psicosociale e cognitiva, la terapia familiare e la psicoterapia individuale di supporto^{4,5}.

L'obiettivo principale del trattamento dovrebbe essere quello di consentire al bambino di recuperare uno stile di vita che sia il più normale possibile⁶. La far-

macoterapia consente di ottenere un controllo valido della sintomatologia e può quindi aiutare il bambino a intraprendere in modo adeguato gli altri percorsi terapeutici. Tra i farmaci più utilizzati nella schizofrenia a esordio infantile rientrano i neurolettici tipici e atipici⁷. Entrambi agiscono prevalentemente sui sintomi positivi e in misura minore sui sintomi negativi della schizofrenia, anche se gli atipici sembrano avere un maggiore effetto degli antipsicotici tradizionali sulla sintomatologia negativa^{3,8}. Inoltre, gli atipici tendono a dare minori effetti extrapiramidali e producono con minore frequenza iperprolattinemia.

Metodo

Una revisione sistematica della letteratura è stata effettuata utilizzando i database Medline e EMBASE per identificare i trial clinici che hanno utilizzato gli antipsicotici convenzionali e atipici nel trattamento della schizofrenia a esordio precoce. Sono state selezionate le pubblicazioni su riviste *peer-reviewed* a partire da gennaio 1995 fino ad aprile 2007. Le parole chiave utilizzate erano: [*children or childhood or adolescent or early-onset or juvenile*] e [*schizophrenia*] e [*antipsychotic or neuroleptic or haloperidol or clozapine or risperidone or olanzapine or quetiapine or ziprasidone or aripiprazole*] e [*safety or tolerability or adverse effects or seizures or hepatotoxicity or weight gain or leukopenia or hyperprolactinaemia or extrapyramidal side-effects or cardiac adverse effects or hyperglycaemia or hyperlipidaemia*]. La ricerca ha preso in considerazione studi prospettici e retrospettivi sia in aperto sia in doppio cieco. Sono stati inoltre citati *case reports* o *case series* quando particolarmente rilevanti o in assenza di specifici studi prospettici.

Risultati

NEUROLETTICI TIPICI

Un solo studio in doppio cieco ha valutato l'efficacia dei neurolettici tipici nei bambini⁹. Dodici bambini (età media di 8,9 anni), con diagnosi di schizofrenia definita con i criteri del DSM-III-R, erano stati inseriti in uno studio in doppio cieco, *placebo-controlled*, in cui veniva somministrato l'aloiperidolo per 10 settimane. Durante il trattamento, l'aloiperidolo (0,5-3,5 mg/die o 0,02-0,12 mg/kg/die) si era mostrato superiore al placebo relativamente ai punteggi ottenuti alla *Clinical Global Impression* (CGI) sia ai punteggi della *CGI-Severity* (CGI-S) sia alla *CGI-Improvement* (CGI-I). Miglioramenti significativi si erano ottenuti anche sulla *Children's Psychiatry Rating Scale* nei quattro *items* relativi alle idee di riferimento, alla

persecuzione, alle allucinazioni e alla presenza di altri disturbi del pensiero.

La prosecuzione di questo studio, con un campione portato a 16 bambini, ha evidenziato che tutti i soggetti rispondevano positivamente al trattamento: 12 con un miglioramento marcato e 4 con un miglioramento lieve o moderato¹⁰. La risposta terapeutica presentava una correlazione diretta con l'età e il QI mentre era inversamente correlata alla durata della malattia.

Esistono due studi controllati relativi al trattamento con antipsicotici tipici di adolescenti con la schizofrenia. Il primo, pubblicato quasi 30 anni fa, ha valutato su 75 adolescenti l'efficacia e gli effetti collaterali dell'aloiperidolo e della loxapina, somministrate per 4 settimane, confrontate con il placebo, in uno studio in doppio cieco e randomizzato¹¹. Entrambi i farmaci evidenziavano un miglioramento significativo dei sintomi psicotici rispetto al placebo, ma si associavano anche a tassi più elevati di sintomi extrapiramidali (EPS) e di sedazione. EPS erano osservati nel 73% dei pazienti trattati con aloiperidolo e nel 72% di quelli che assumevano loxapina e solo nel 4% di quelli trattati con il placebo. Gli effetti sedativi venivano riportati nel 52% dei pazienti trattati con aloiperidolo, nel 71% di quelli trattati con loxapina e nel 25% del gruppo che assumeva il placebo.

Il secondo studio, eseguito in singolo cieco e della durata di 4-6 settimane, confrontava gli effetti del tiotixene e della tioridazina su un campione di 21 adolescenti con schizofrenia. Entrambi i farmaci miglioravano i punteggi iniziali della *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), anche se i pazienti continuavano a presentare sintomi psicotici ed evidenziavano punteggi medi BPRS di 32,2. La tioridazina produceva maggiori effetti sedativi (75%) e ipotensione ortostatica (38%) mentre il tiotixene dava origine a minori effetti sedativi (54%) e a EPS (54%).

NEUROLETTICI ATIPICI

Negli adulti, l'utilizzo dei neurolettici atipici consente un adeguato controllo della sintomatologia positiva, paragonabile a quello degli antipsicotici di prima generazione. Inoltre, questi farmaci sembrano presentare una maggiore efficacia sui sintomi negativi e sull'*impairment* cognitivo, con un migliore profilo di sicurezza e di tolleranza verso gli effetti collaterali extrapiramidali e la discinesia tardiva¹².

Clozapina

Solo uno studio in doppio cieco, randomizzato, ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità della clozapina rispetto all'aloiperidolo nei bambini¹³. Un altro studio, in doppio cieco randomizzato, ha invece confrontato gli effetti clinici e la tollerabilità della clozapina rispetto all'olanzapina¹⁴.

Kumra et al.¹³ hanno comparato la clozapina e l'aloiperidolo, in un campione di 21 adolescenti ($14 \pm 2,3$

anni) con diagnosi DSM-III-R di schizofrenia con esordio della sintomatologia prima dei 13 anni (COS). I pazienti erano gravi e si erano mostrati resistenti ai trattamenti effettuati in precedenza con neurolettici tipici. I soggetti erano assegnati casualmente al trattamento per 6 settimane con clozapina (dose media = 176 ± 149 mg/die) o aloiperidolo (dose media = 16 ± 8 mg/die). La clozapina produceva miglioramenti superiori all'aloiperidolo su tutte le misure di esito (ad es. riduzione alla BPRS del 32% vs. il 15% dell'aloiperidolo). Il miglioramento riguardava sia i sintomi positivi sia i sintomi negativi. Tuttavia, pur non riscontrandosi EPS o discinesia tardiva, 4 pazienti trattati con clozapina presentavano neutropenia, 2 convulsioni e 9 importanti effetti sedativi. Un terzo dei pazienti trattati con clozapina si era ritirato dallo studio per la gravità degli effetti collaterali.

Shaw et al.¹⁴ hanno effettuato uno studio in doppio cieco, randomizzato, della durata di 8 settimane per confrontare l'efficacia e la tollerabilità della clozapina rispetto all'olanzapina in un campione di 25 pazienti con schizofrenia infantile (*Very Early-Onset Schizophrenia*). Tutti i pazienti erano risultati resistenti ad almeno due trial con antipsicotici (tipici o atipici). La terapia con clozapina produceva un miglioramento dei pazienti su tutte le misure di esito, tuttavia, un miglioramento statisticamente significativo era raggiunto solo per i sintomi negativi. Inoltre, la clozapina produceva un più rapido miglioramento dei punteggi alla CGI-S oltre che una più rapida e maggiore riduzione dei sintomi negativi rispetto all'olanzapina. Occorre segnalare che il trattamento con clozapina era associato a una maggiore frequenza di effetti collaterali ($p < 0,001$), in particolare enuresi notturna, tachicardia e ipertensione. Dopo due anni di follow-up, effettuato in aperto con una metodologia non in doppio cieco, si riscontravano anomalie del profilo lipidico (ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia) ed episodi convulsivi, con frequenza più elevata nei pazienti trattati con clozapina.

Oltre ai precedenti studi, sono state condotte 6 ricerche in aperto e uno studio retrospettivo. Quest'ultimo, effettuato da Remschmidt et al.¹⁵, ha valutato l'efficacia e la tollerabilità della clozapina in un gruppo di 36 adolescenti e giovani adulti. I pazienti erano stati trattati con clozapina (dose media = 330 mg) per un periodo di 154 giorni. Il 75% dei soggetti presentava un netto miglioramento della sintomatologia e l'11% aveva una remissione clinica. Tre pazienti evidenziavano leucopenia, 16 anomalie EEG, 4 pazienti acatisia e uno solo dei tremori agli arti superiori. Sei dei 36 pazienti avevano dovuto discontinuare il trattamento a causa di eventi avversi quali: leucopenia, *stupor*, effetti cardiotossici e un eccessivo aumento delle transaminasi.

Turetz et al.¹⁶ hanno valutato la risposta alla clozapina (dose media = $227,3 \pm 34,4$ mg/die) in un gruppo di

11 bambini (< 13 anni) con diagnosi di schizofrenia. Tutti i pazienti erano risultati resistenti almeno a due neurolettici tipici o atipici. I pazienti presentavano un evidente miglioramento alla BPRS (riduzione del 70% dello *score*) e una riduzione del 50% ai punteggi della *Positive And Negative Symptoms Scale* (PANSS) oltre a un decremento del 42% alla CGI-S.

Il gruppo di Frazier¹⁷ ha valutato, in un *open-label trial*, la risposta alla clozapina su un campione di 11 bambini (età media = 14 anni) con schizofrenia o disturbo schizoaffectivo. Dopo 6 settimane di trattamento con clozapina (dose media = 370,5 mg/die), i ragazzi avevano mostrato un miglioramento del 58% sulla SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*) e del 42% sulla SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*). Alla BPRS, 6 pazienti su 11 presentavano un miglioramento significativo ($\geq 30\%$) rispetto al trattamento più efficace ricevuto in precedenza mentre 9 bambini su 11 evidenziavano un *improvement* significativo rispetto al punteggio iniziale. Nel campione non erano segnalati eventi avversi ematologici, l'unico effetto collaterale rilevante era un incremento significativo del peso corporeo (incremento medio di 7 kg in sei settimane).

Mozes et al.¹⁸ hanno valutato gli effetti terapeutici della clozapina su 4 bambini con schizofrenia a esordio infantile (*range* d'età: 10-12 anni). I bambini erano tutti *non responders* al trattamento con neurolettici atipici. Il dosaggio della clozapina era compreso tra i 175 e i 300 mg/die. Dopo le prime due settimane si era avuto un miglioramento significativo della sintomatologia, l'effetto terapeutico si era mantenuto anche tra la decima e la quindicesima settimana, sia per i sintomi positivi sia per quelli negativi. I principali effetti avversi erano l'ipersalivazione, la sonnolenza e in 3 bambini sono state rilevate alcune anomalie EEG non associate a crisi convulsive.

Kowatch et al.¹⁹ hanno somministrato la clozapina, in aperto, a un campione di 10 bambini di età compresa tra i 6 e i 15 anni (età media = $9,9 \pm 3,3$ anni). Solo 4 bambini avevano una diagnosi di schizofrenia (un bambino di 6, uno di 7 e due di 8 anni) mentre un altro bambino aveva una diagnosi di psicosi NAS, gli altri 5 soggetti presentavano diagnosi di disturbo bipolare. La dose media di clozapina nei bambini schizofrenici era di 118,7 ($\pm 37,5$) mg/die. Tutti i bambini con diagnosi di schizofrenia presentavano un miglioramento della sintomatologia: 3 evidenziavano una moderata riduzione dei sintomi, mentre solo un paziente mostrava una riduzione marcata della sintomatologia. Tra gli effetti collaterali i più frequenti erano l'aumento di peso e un'eccessiva sedazione.

Kumra et al.²⁰ hanno confrontato, in un *open trial*, gli effetti terapeutici della clozapina e dell'olanzapina, su un campione di 23 ragazzi con schizofrenia resistente. A 15 soggetti era stata somministrata clozapina (dose media = 317 mg/die) per 6 settimane mentre 8 pa-

zienti erano stati trattati con olanzapina (dose media = 17,5 mg) per 8 settimane. La clozapina produceva una risposta clinica superiore all'olanzapina sia sui sintomi positivi sia su quelli negativi.

Kranzler et al.²¹ hanno valutato, in uno studio in aperto, l'efficacia della clozapina, su 20 pazienti schizofrenici (*range* = 8,5-18 anni), resistenti al trattamento, che mostravano gravi comportamenti aggressivi. La clozapina produceva, sia a 12 (dose media = 405 ± 136 mg/die) sia a 24 settimane (dose media = 476 ± 119 mg/die), una riduzione significativa della somministrazione di terapia orale e di terapia endovenosa d'emergenza, insieme a una riduzione significativa di trattamenti contenitivi.

Numerosi studi, pubblicati come *case reports* (*single case* o *case series*), sono comparsi in letteratura e hanno avuto come tema la risposta al trattamento con clozapina in pazienti con *Early-Onset Schizophrenia* resistente alla somministrazione di altri neurolettici. Ricordiamo tra questi la descrizione di Towbin et al.²² di un ragazzo di 12 anni con schizofrenia a esordio infantile (VEOS o COS) resistente ad alte dosi di aloperidolo e trattato con clozapina (dose massima = 500 mg/die; dose di mantenimento = 400 mg/die). Il ragazzo ha evidenziato un miglioramento stabile della sintomatologia per 15 mesi. I principali effetti collaterali erano sedazione e scialorrea. Un altro *single case report* è stato presentato da MacEwan & Morton²³. Si trattava di un ragazzo di 10 anni, resistente agli antipsicotici tipici e che aveva sviluppato discinesia tardiva. Successivamente al trattamento con clozapina (325 mg/die), il paziente mostrava un significativo miglioramento dei sintomi psicotici, dell'*impairment* cognitivo e dell'adattamento sociale. Gli effetti collaterali successivi all'assunzione della clozapina erano sonnolenza ed enuresi. Recentemente, il gruppo del NIMH-COS (*National Institute of Mental Health - Childhood-Onset Schizophrenia*) Study ha pubblicato due *case reports* sul trattamento con clozapina. Nel primo²⁴ è stata descritta la comparsa di acatisia (trattata con beta-bloccanti) in due bambini cui è stata somministrata clozapina. Nel secondo²⁵ è stata descritta la comparsa di neutropenia, trattata efficacemente con l'aggiunta di litio, che ha consentito la prosecuzione favorevole della terapia.

In sintesi, il trattamento con clozapina, sia in età prepuberale sia durante l'adolescenza, può essere considerato valido solo nei pazienti resistenti ad almeno tre trial con antipsicotici (uno tipico e due atipici)²⁶. La scelta del trattamento con clozapina, successiva agli altri approcci psicofarmacoterapici, è accettata solo se non sono stati ottenuti risultati favorevoli con altri farmaci, a causa degli effetti collaterali che può indurre la clozapina. Tali effetti sembrano essere più marcati in età evolutiva rispetto all'età adulta, probabilmente a causa di un differente metabolismo di questo farma-

co²⁷. È stata infatti descritta un'associazione significativa tra numero totale di effetti collaterali e livelli di norclozapina (metabolita attivo della clozapina). Poiché i bambini tendono ad avere una maggiore proporzione di questo metabolita nel sangue rispetto agli adulti, sono a maggiore rischio di sviluppare eventi avversi clozapina correlati.

Risperidone

L'efficacia clinica del risperidone è stata esaminata in 3 studi in aperto, in uno studio retrospettivo e in una sola ricerca in doppio cieco.

Sikich et al.²⁸ hanno confrontato tra loro gli effetti del risperidone (dose media = 4,0 mg), dell'olanzapina (dose media = 12,3 mg/die) e dell'aloperidolo (dose media = 5 mg/die) in un campione di 50 bambini e adolescenti (*range* 8-19 anni) con sintomi psicotici (schizofrenia o disturbi dello spettro psicotico) trattati per un periodo di 8 settimane. Questo studio differisce da quello di Kumra et al.²⁹, in quanto i pazienti reclutati non erano stati selezionati in base alla resistenza a trattamenti effettuati in precedenza, per cui è stato il primo studio che ha utilizzato gli antipsicotici atipici come farmaci di prima scelta nella terapia dei sintomi psicotici a esordio precoce. L'obiettivo della ricerca era di valutare l'efficacia e la tollerabilità dei due antipsicotici atipici più utilizzati nella popolazione pediatrica, l'olanzapina e il risperidone confrontati con l'aloperidolo. In tutti e tre i gruppi, la risposta terapeutica si era ottenuta in circa 2 settimane. La prevalenza di EPS e degli effetti sedativi era sovrapponibile tra i tre farmaci, eccetto per l'incremento ponderale che era significativamente maggiore nei pazienti trattati con i neurolettici atipici (olanzapina = 7,1 ± 4,1 kg; risperidone = 4,9 ± 3,6 kg; aloperidolo = 3,5 ± 3,7 kg; $p < 0,05$). Inoltre, Sikich et al. hanno rilevato una maggiore prevalenza e gravità degli EPS e dell'aumento di peso in questo campione di ragazzi rispetto ai dati riportati nella letteratura relativa all'uso dei neurolettici atipici negli adulti, confermando le evidenze di Keepers et al.³⁰ sulla maggiore sensibilità dei bambini agli EPS.

Grcevich et al.³¹ hanno condotto uno studio retrospettivo su 16 pazienti schizofrenici (*range* d'età = 9-20 anni; 4 bambini con età inferiore ai 12 anni). I pazienti erano stati trattati con una dose media di risperidone di 5,9 mg/die (*range* = 2-10 mg/die) per un periodo compreso tra 1 e 11 mesi. Tutti i pazienti, eccetto uno di 9 anni (discontinuato), avevano ricevuto un miglioramento significativo della sintomatologia. Tre pazienti avevano sviluppato EPS ma nessuno dei pazienti con schizofrenia infantile (< 12 anni) presentava effetti collaterali extrapiramidali, solo un paziente con COS evidenziava ipersalivazione e sedazione.

Tre studi, in aperto, sono stati condotti sull'efficacia del risperidone oltre ad alcuni *case reports* (*single case* o *case series*).

In un primo studio in aperto, Armenteros et al.³² hanno somministrato risperidone ad alte dosi per sei settimane, a 10 adolescenti con diagnosi di schizofrenia (dose media = 6,6 mg/die). Questo campione era costituito da pazienti con punteggio medio alla PANSS di 70,7, tra i quali vi erano 7 soggetti risultati resistenti a trattamenti effettuati in precedenza. Il miglioramento era riscontrato sia alla PANSS totale sia alle sottoscale relative ai sintomi negativi e positivi. Gli effetti collaterali principali erano: aumento di peso (in 8 pazienti; incremento medio = 4,9 kg), sonnolenza lieve e transitoria (in 8 soggetti), sindrome parkinsoniana (3 pazienti), distonia acuta (2 pazienti), visione offuscata (1 paziente), deterioramento cognitivo (1 paziente), discinesia oro-facciale dose correlata (1 paziente). La presenza di EPS e l'incremento ponderale erano probabilmente dovuti a una titolazione non graduale del farmaco.

In un secondo studio in aperto, Gothelf et al.³³ hanno confrontato gli effetti del risperidone, dell'olanzapina e dell'aloperidolo su un campione di 43 adolescenti con diagnosi di schizofrenia, trattati per 8 settimane. L'efficacia clinica era sovrapponibile per tutti e tre i farmaci, con un marcato miglioramento a partire dalla quarta settimana. Il risperidone si differenziava dagli altri due farmaci per minori effetti sedativi.

In un terzo studio in aperto, Zalsman et al.³⁴ hanno trattato con risperidone (dose media = 3,1 mg/die), per 6 settimane, un campione di 11 adolescenti schizofrenici al loro primo episodio. Su tutti gli indici di esito (PANSS totale, CGI-S, BPRS), i pazienti risultavano migliorati eccetto per la sottoscala sintomi negativi della PANSS.

Tra i *case reports* citiamo le ricerche di Mandoki³⁵, Quintana & Keshavan³⁶ e Simeon et al.³⁷. Altri *reports* sono stati condotti da Lykes & Cueva³⁸, Sou-rander³⁹, Kopala & Caudle⁴⁰ e Hirose⁴¹.

Mandoki³⁵ hanno valutato gli effetti del risperidone in un campione di 7 pazienti con schizofrenia o psicosi infantile (*range* d'età = 7-17 anni). Il dosaggio del farmaco era compreso tra i 2 e gli 8 mg/die (dose media = 5,2 mg/die) mentre la durata del trattamento era di 6-12 settimane. Il risperidone si era mostrato efficace nella riduzione dei sintomi psicotici, ma 4 pazienti avevano sviluppato EPS e 2 un significativo incremento ponderale.

Quintana e Keshavan³⁶ hanno trattato con risperidone (dose media = 4,25 mg/die) 4 pazienti schizofrenici (*range* d'età = 12-17 anni). Dopo 6 mesi di terapia era riportato un miglioramento significativo con riduzione sia della sintomatologia negativa sia di quella positiva.

Simeon et al.³⁷ hanno valutato la risposta al trattamento con risperidone (dose media = 2,8 mg/die) in 3 pazienti schizofrenici (*range* d'età = 11-17 anni). Tutti i pazienti trattati per 6-12 mesi presentavano un marcato miglioramento della sintomatologia.

Olanzapina

Numerosi studi in aperto e *case reports* sono stati condotti per valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'olanzapina nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, solo uno studio in doppio cieco ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità dell'olanzapina rispetto al risperidone e all'aloiperidolo²⁸ (vedi sopra il paragrafo dedicato al risperidone). Recentemente, Shaw et al.¹⁴ hanno effettuato uno studio in doppio cieco randomizzato per confrontare l'efficacia e la tollerabilità dell'olanzapina rispetto alla clozapina (vedi sopra il paragrafo sulla clozapina).

Kumra et al.²⁰ hanno effettuato uno studio in aperto per valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'olanzapina in un campione di 8 pazienti (età media = 15,25 anni) con schizofrenia resistente al trattamento (dose media = 17,5 mg/die). L'effetto dell'olanzapina è poi stato comparato con quello della clozapina, nello studio sopra citato condotto dallo stesso gruppo del NIMH su un campione di 15 bambini e adolescenti.

Recentemente, Findling et al.⁴² hanno somministrato olanzapina in aperto, per 8 settimane, a un gruppo di 16 pazienti adolescenti (età media = 13,5 anni) con disturbi dello spettro schizofrenico. I pazienti non erano stati valutati come farmacoresistenti ad altri trattamenti. La terapia era iniziata con un dosaggio di 2,5 mg/die e portata fino a una dose media di 12,4 mg/die. Solo tre pazienti non avevano completato il trattamento. Nei 13 pazienti restanti era presente un miglioramento significativo sia della sintomatologia positiva sia di quella negativa, come evidenziata dai punteggi sulla PANSS totale, sulla sottoscala sintomi positivi e sulla sottoscala sintomi negativi. I principali effetti collaterali erano: aumento dell'appetito (incremento ponderale = 6,5 kg) e sedazione (9 soggetti). Solo due pazienti presentavano EPS.

Ross et al.⁴³ hanno valutato gli effetti dell'olanzapina (dose media = 10,4 ± 3,5 mg/die), dopo un anno di trattamento in aperto di 20 pazienti (*range* d'età = 6-15 anni), tutti con diagnosi di schizofrenia a esordio infantile. Il 74% era considerato come *responder* al trattamento (riduzione del punteggio totale alla BPRS ≥ 20%) anche se la risposta al farmaco era minore per i sintomi negativi e per l'ansia. Il *Body Mass Index* (BMI) di tutti i pazienti era superiore ai limiti della norma e 4 pazienti avevano dovuto discontinuare il trattamento per un eccessivo incremento ponderale.

In uno studio retrospettivo (*case series*) su 8 pazienti (bambini e adolescenti), Mandoki⁴⁴ ha riscontrato che lo *switch* da clozapina a olanzapina (5-20 mg/die) aveva prodotto una risposta clinica sovrapponibile tra i due farmaci. Tuttavia, l'olanzapina, oltre a essere efficace come la clozapina veniva tollerata meglio dai pazienti.

Sholevar et al.⁴⁵ hanno valutato gli effetti dell'olanzapina, in aperto, su 15 pazienti schizofrenici (*range*

d'età = 6-13 anni), di cui 11 erano sotto i 12 anni. Tutti i pazienti, eccetto 2 ragazzi di 13 anni, presentavano un miglioramento della sintomatologia: 5 di grado marcato, 5 di grado moderato e 3 di grado lieve. La risposta era superiore nei pazienti più piccoli rispetto a quelli più grandi (l'età spiegava il 53% della varianza nella risposta). L'effetto collaterale più frequente era la sonnolenza.

Mozes et al.⁴⁶ hanno valutato gli effetti clinici dell'olanzapina su 9 bambini con schizofrenia infantile (*range* d'età = 11-14 anni). Tutti i bambini erano risultati resistenti ad almeno due neurolettici. I pazienti avevano ricevuto una dose iniziale di olanzapina di 2,5 mg/die per quattro giorni, poi portata a 5 mg/die a partire dal quinto giorno. Il dosaggio era aumentato a 10 mg/die a partire dalla terza settimana. In 6 pazienti la dose era incrementata a 15 mg/die con l'inizio della quarta settimana di trattamento, mentre solo in 4 ragazzi era stato necessario aumentare ulteriormente l'olanzapina a 20 mg/die. Dopo 12 settimane di terapia si era verificato un miglioramento moderato della sintomatologia come indicato dalla riduzione del 32% dei punteggi della BPRS, del 21% di quelli della PANSS e del 23,5% di quelli della CGI. Tra gli effetti collaterali era rilevante l'incremento ponderale (6,1 ± 3,2 kg) mentre non venivano evidenziati EPS. Il gruppo di Quintana⁴⁷ ha valutato l'efficacia dell'olanzapina (dose media = 0,17 mg/kg), in una ricerca *open-label*, su un campione di 16 pazienti (*range* d'età 8-17 anni) con diagnosi di schizofrenia. Dodici pazienti su sedici presentavano un miglioramento significativo della sintomatologia come evidenziato dalla riduzione dei punteggi alla BPRS, alla PANSS e alla CGI-S. La risposta alla terapia era superiore nei maschi rispetto alle femmine. L'incremento ponderale medio era di 6,2 kg mentre solo due pazienti manifestavano EPS.

Mozes et al.⁴⁸ hanno confrontato la risposta all'olanzapina e al risperidone di 25 bambini con COS (età media = 11,09 ± 1,55 anni?). I pazienti ricevevano risperidone (1,62 ± 1,02 mg/die) o olanzapina (dose media = 8,18 ± 4,41 mg/die) per 12 settimane. Entrambi i gruppi evidenziavano un miglioramento significativo della sintomatologia ($p < 0,001$) rispetto all'inizio del trattamento, sia al punteggio totale della PANSS sia sui punteggi delle sottoscale. Undici (91,7%) bambini trattati con olanzapina avevano completato lo studio mentre solo 9 (62,9%) ragazzi che assumevano il risperidone erano arrivati a 12 settimane di terapia. Nessuna differenza era emersa tra i due gruppi di pazienti sui punteggi alla *Barnes Akathisia Rating Scale* (BAS) e alla *Simpson-Angus Scale* (SAS). Inoltre, entrambi i trattamenti producevano un incremento significativo del peso corporeo. Lo studio ha evidenziato una sovrapposizione sia nella risposta sia nella tolleranza tra questi due neurolettici atipici con un minore *drop-out* per i bambini che assumevano l'olanzapina.

In sintesi, i dati riportati dalla letteratura indicano l'olanzapina come un neurolettico efficace e sufficientemente sicuro per il trattamento della schizofrenia a esordio adolescenziale e in quella a esordio prepuberale (COS). Tuttavia, un elemento che non deve essere sottovalutato è l'incremento ponderale, riportato dalla maggior parte degli studi.

Quetiapina

Il primo studio prospettico, in aperto, pubblicato sull'utilizzo della quetiapina in età evolutiva è quello di McConville & Sorter⁴⁹. La quetiapina era somministrata per 23 giorni a un campione di 10 adolescenti, 7 con disturbo schizoaffettivo e 3 con disturbo bipolare. La terapia era titolata partendo da una dose iniziale di 50 mg/die ed era portata nell'arco di 3 settimane a 800 mg/die. Nessun paziente si era dovuto ritirare dallo studio a causa di effetti indesiderati, né era stato necessario un trattamento con antiparkinsoniani. Gli EPS dovuti alle terapie precedenti si erano ridotti significativamente, mentre i livelli di prolattina rimanevano nei limiti della norma. Gli unici effetti collaterali di rilievo erano: un significativo incremento ponderale (incremento medio = 1,5 kg), ipotensione ortostatica, tachicardia, insonnia transitoria e una riduzione dei valori ematici di levotiroxina. Tutte le misure di esito evidenziavano un miglioramento della sintomatologia positiva e negativa: riduzione dei punteggi alla BPRS, alla CGI e alla SANS. In un'estensione di questo studio, gli autori hanno evidenziato che il miglioramento clinico tendeva a mantenersi nel tempo (32 settimane) e non si verificavano EPS, discinesia tardiva e iperprolattinemia.

Shaw et al.⁵⁰ hanno valutato la risposta alla quetiapina in uno studio in aperto di 8 settimane, su 15 adolescenti (età media = 15 anni) con disturbi psicotici. Dopo una graduale titolazione del farmaco i pazienti assumevano una dose media di quetiapina di 467 mg/die. Alla fine delle 8 settimane, era presente un miglioramento significativo della sintomatologia psicotica come evidenziato dalle scale BPRS, PANSS e CGI. I principali effetti collaterali riscontrati erano un incremento ponderale (incremento medio = 3,4 kg) e una lieve riduzione della conta leucocitaria.

La letteratura identifica la quetiapina come un farmaco efficace e sicuro nel trattamento della schizofrenia a esordio in età adolescenziale. Tuttavia, non ci sono ancora dati sufficienti per valutarne l'utilizzo in età infantile.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DEI NEUROLETTICI IN ETÀ PEDIATRICA

Nonostante l'utilizzo dei neurolettici in età evolutiva, non è ancora stato chiarito il loro profilo di sicurezza e tolleranza, in particolar modo dei neurolettici atipici. La farmacocinetica di questi composti potrebbe essere molto differente in età evolutiva, a causa della presen-

za di tessuto in crescita e delle differenti proporzioni di organi e tessuti, rispetto agli adulti. Inoltre, la percentuale di tessuto adiposo e l'affinità delle proteine plasmatiche per molti farmaci tende a essere più bassa nei bambini rispetto agli adulti⁵¹. Questi fattori potrebbero influire sulla bioattività dei neurolettici e, quindi, produrre con maggiore probabilità effetti collaterali. Infine, il funzionamento del sistema nervoso centrale (SNC) tende a modificarsi con l'età; infatti, il sistema serotonergico, tra i differenti sistemi neurotrasmettitoriali, è l'ultimo a svilupparsi, dopo il dopaminergico e il noradrenergico. Alcuni modelli animali hanno evidenziato che una precoce stimolazione o inibizione può alterare in modo irreversibile alcuni sistemi neurochimici. Inoltre, funzioni neurocognitive come la memoria di lavoro, possono essere alterate dall'uso cronico di neurolettici che bloccano i recettori dopaminergici D2 (DRD2)⁵².

Studi di farmacocinetica condotti sugli antipsicotici atipici hanno evidenziato che l'olanzapina e la quetiapina non presentano profili farmacocinetici differenti in età evolutiva, rispetto a quelli registrati con gli adulti.

Nella revisione della sicurezza e tollerabilità dei neurolettici sono stati inseriti studi su altre patologie, oltre alla schizofrenia a esordio precoce; in particolare sono stati valutati gli studi condotti su altri disturbi con sintomatologia psicotica, sui disturbi pervasivi dello sviluppo e sui disturbi dirompenti del comportamento.

Sintomi extrapiramidali

I sintomi extrapiramidali o EPS comprendono le distonie, l'acatisia, il parkinsonismo e la discinesia tardiva.

Gli studi revisionati hanno evidenziato che la prevalenza di effetti collaterali extrapiramidali in età evolutiva è maggiore rispetto a quella riscontrata negli adulti⁵³. Studi recettoriali, effettuati con la *Positron Emission Tomography* (PET), hanno rilevato che negli adulti la presenza di EPS è correlata all'occupazione dei recettori DRD2. Considerato che la densità dei recettori dopaminergici striatali D1 e D2 è maggiore nei bambini e negli adolescenti, è comprensibile che in questa fascia d'età siano occupati più recettori e che quindi sia maggiore il rischio di sviluppare EPS⁵¹. In particolare, la prevalenza di EPS risulta più elevata nei pazienti che assumono neurolettici tipici rispetto a quelli atipici⁵⁴⁻⁵⁵. Gli studi sugli EPS prodotti dai neurolettici tipici in età evolutiva, riportano percentuali di discinesia tra il 12% e il 33%⁵⁶⁻⁵⁸. La prevalenza di discinesia da sospensione è più elevata (1-51%) rispetto alla prevalenza della discinesia tardiva (1-4,8%) e, la stessa *withdrawal dyskinesia* nei giovani sembra essere reversibile. Negli adulti, invece, le percentuali di discinesia tardiva oscillano tra il 20% e il 25%.

In uno studio su 41 bambini, adolescenti e giovani adulti, che avevano sospeso un trattamento cronico con neurolettici tipici, 18 pazienti presentavano discinesia tardiva (TD), *withdrawal dyskinesia* o altri sintomi da sospensione non discinetici e deterioramento transitorio del comportamento⁵⁹.

Richardson et al.⁵⁸ hanno condotto una ricerca su 104 bambini e adolescenti ricoverati (età media = 15 anni), evidenziando che su 61 pazienti che ricevevano neurolettici, il 34% manifestava parkinsonismo, discinesia tardiva o acatisia. I pazienti con una storia più lunga di trattamento sviluppavano sintomi più gravi (maggiore rigidità e rallentamento motorio).

Campbell et al.⁵⁶ hanno stimato, su un campione di 118 bambini autistici trattati con aloperidolo (1,75 mg/die), la prevalenza di discinesia da sospensione e di discinesia tardiva, trovando tassi del 33,9% per la prima e del 7,5% per la seconda.

Kumra et al.⁵⁷ hanno valutato il tasso di EPS in un campione di pazienti schizofrenici (età media = 14,1 ± 2,1 anni) trattati con antipsicotici tipici (aloperidolo) o atipici (olanzapina e clozapina). La prevalenza di EPS, a 6 settimane, nel gruppo trattato con aloperidolo era significativamente maggiore di quella nel gruppo trattato con clozapina ($p = 0,001$). In un follow-up a 2 e 4 anni, su 12 adolescenti trattati con clozapina, non si riscontrava discinesia tardiva. I pazienti con EPS differivano dagli altri per un peggiore adattamento premorbo, più sintomi positivi prima del trattamento e per una maggiore durata dello stesso.

Connor et al.⁵⁴ hanno confrontato direttamente la prevalenza degli EPS nei pazienti trattati con antipsicotici tipici rispetto agli atipici (olanzapina, risperidone). Gli autori hanno riscontrato che su 95 soggetti (età media = 13,7 ± 2,6) che assumevano antipsicotici, il 5,9% presentava, dopo tre mesi di trattamento, una "probabile discinesia tardiva". L'utilizzo di neurolettici convenzionali era significativamente associato allo sviluppo della discinesia tardiva rispetto agli atipici ($p = 0,03$). Il rischio di discinesia tardiva, confrontato con quello presente negli adulti (20-25%), era comunque inferiore.

Greivich et al.⁶⁰ hanno confrontato, in uno studio retrospettivo su 97 bambini e adolescenti, la prevalenza di effetti avversi prodotti dal risperidone, dall'olanzapina e dalla quetiapina. Gli EPS erano più frequenti nei pazienti trattati con risperidone (14 su 75; 19%) rispetto ai ragazzi in terapia con olanzapina (1 su 16; 6%) o quetiapina (1 su 25; 4%).

Recentemente, una revisione sistematica di undici studi durata almeno 1 anno, ha evidenziato, su un totale di 2769 pazienti trattati con antipsicotici atipici, un'incidenza annuale pesata di discinesia tardiva pari al 2,1%⁶¹. Questa incidenza era considerata per tutti i gruppi di età e per tutti gli antipsicotici. Più dettagliatamente, la stratificazione per età evidenziava, nei

bambini, una media pesata del rischio annuale di TD pari allo 0%.

In sintesi, gli effetti extrapiramidali tendono a essere più comuni nei pazienti trattati con neurolettici tipici. Tra gli antipsicotici atipici il risperidone è il farmaco responsabile della maggiore incidenza di EPS rispetto alla clozapina, all'olanzapina e alla quetiapina.

Sedazione

Gli effetti sedativi dei neurolettici atipici, potrebbero essere particolarmente dannosi per i bambini, in quanto la sonnolenza non consentirebbe un adeguato mantenimento dell'attenzione durante le ore scolastiche. L'olanzapina, in particolar modo, sembra produrre maggiore sedazione nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti⁵¹⁻⁶². I farmaci maggiormente responsabili della sedazione sono il risperidone, l'olanzapina, la quetiapina e lo ziprasidone. Una sedazione lieve e transitoria è stata osservata in un campione di 11 bambini con PDD che erano trattati con risperidone⁶³.

Uno studio in aperto, condotto su 15 adolescenti trattati con quetiapina per 8 settimane ha evidenziato la sonnolenza come il più comune effetto collaterale⁵⁰. Questo dato è stato confermato da uno studio a lungo termine condotto su un campione di 10 adolescenti⁶⁴.

In sintesi, gli studi esaminati hanno evidenziato che la sedazione è uno degli effetti collaterali più comuni nei bambini e negli adolescenti trattati con antipsicotici atipici.

Una titolazione lenta e graduale nella terapia in acuto e la riduzione del dosaggio nella fase di mantenimento, oltre al passaggio dalla somministrazione mattutina a quella serale, sembrano ridurre la prevalenza degli effetti sedativi, rendendoli spesso transitori⁶⁵⁻⁶⁷.

Incremento ponderale

L'aumento del peso rappresenta un importante effetto collaterale per le ripercussioni negative, oltre che sullo sviluppo fisico, sullo sviluppo psicologico dei bambini e degli adolescenti. Tra le conseguenze organiche dell'aumento ponderale rientrano l'obesità, il diabete mellito di tipo II, le complicanze cardiovascolari e i disturbi osteoarticolari. Tra le conseguenze emotive è particolarmente evidente un abbassamento dell'autostima con un conseguente aumento delle difficoltà relazionali⁵¹.

Le ricerche sugli adulti trattati con atipici hanno evidenziato una maggiore frequenza dell'aumento di peso nei pazienti a cui erano somministrate la clozapina, l'olanzapina o il risperidone mentre l'incremento era meno frequente nei pazienti trattati con quetiapina, aripirazolo o ziprasidone.

In uno studio naturalistico, condotto su 109 adolescenti e giovani adulti ricoverati, con diagnosi di disturbi dello spettro schizofrenico, l'obesità (BMI > 10° percentile) era associata nel 64% dei casi all'uti-

lizzo della clozapina, nel 56% dei casi all'assunzione di altri neurolettici atipici e nel 30% dei casi al trattamento con neurolettici convenzionali⁶⁸. Il gruppo di Frazier¹⁷ ha riportato, in un campione di 11 bambini con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, trattati con clozapina per 6 settimane, un incremento del peso corporeo (incremento medio = 7 kg).

Uno studio pilota²⁸ su bambini e adolescenti psicotici, che assumevano olanzapina, risperidone e aloperidolo, ha evidenziato un incremento ponderale in tutti e tre i gruppi. Non erano riportate differenze significative tra i tre farmaci, tuttavia, l'incremento ponderale era più veloce nei soggetti trattati con antipsicotici atipici.

Shaw et al.¹⁴ hanno effettuato uno studio in doppio cieco, randomizzato, della durata di 8 settimane per confrontare l'efficacia e la tollerabilità della clozapina rispetto all'olanzapina in un campione di 25 pazienti con schizofrenia infantile (*Very Early-Onset Schizophrenia*). Il trattamento con clozapina era associato a un maggiore numero di effetti collaterali ($p < 0,001$), tuttavia l'incremento ponderale non differiva significativamente tra i due farmaci.

Uno studio retrospettivo⁶⁰ su 97 pazienti che assumevano olanzapina, risperidone e quetiapina ha evidenziato che l'incremento ponderale era l'effetto collaterale più comune di questi farmaci. In particolare, l'aumento del peso corporeo dopo 3 mesi di trattamento era di 6,4 kg per l'olanzapina, di 3,9 kg per il risperidone e di 3,3 kg per la quetiapina.

Findling et al.⁴² hanno riscontrato, su 16 pazienti adolescenti con disturbi dello spettro schizofrenico trattati con olanzapina per 8 settimane, un marcato incremento ponderale (incremento medio = 6,5 kg).

In linea con questo risultato, Mozes et al.⁴⁶ hanno evidenziato, su 9 bambini con COS trattati con olanzapina per 12 settimane, un incremento ponderale medio di $6,1 \pm 3,2$ kg.

Ross et al.⁴³ hanno valutato gli effetti dell'olanzapina (dose media = $10,4 \pm 3,5$ mg/die), su 20 pazienti con schizofrenia a esordio infantile (*range* d'età = 6-15 anni) dopo un anno di trattamento. Durante le prime 3 settimane, l'incremento del peso era di 1,6 kg mentre dopo 6 settimane era salito a 3,8 kg per poi arrivare a 9,7 kg a 6 mesi e a 12,8 kg dopo un anno. L'incremento del BMI era maggiore di quello atteso per l'età, inoltre 4 pazienti avevano dovuto sospendere il trattamento per un eccessivo aumento del peso corporeo. Numerosi studi hanno indagato gli effetti del risperidone sul peso corporeo. In uno studio su 11 bambini e adolescenti (*range* d'età = 7-17 anni) con PDD, che assumevano risperidone, l'incremento ponderale era un importante effetto collaterale⁶³. Un aumento ponderale di 7,2 kg, nell'arco di 6 mesi, si era verificato in 6 bambini. In un'altra ricerca, su 37 bambini e adolescenti ricoverati, che assumevano risperidone, il 78% presentava un incremento ponderale significativo (\geq

7% del peso di all'inizio della terapia) rispetto al 24% dei 33 controlli ($p < 0,001$).

Uno studio pilota⁶⁹ su 19 pazienti trattati con risperidone, di cui 5 bambini, 6 adolescenti e 8 adulti con autismo e ritardo mentale evidenziava che, nell'arco di un anno, l'aumento ponderale era maggiore nei bambini (incremento medio = 8,2 kg) e negli adolescenti (incremento medio = 8,4 kg) rispetto agli adulti (5,4 kg). Inoltre, l'aumento del peso tendeva a essere maggiore nei pazienti con ritardo mentale rispetto ai pazienti schizofrenici e a quelli con QI normale⁶⁹.

McConville et al.⁶⁴ studiando gli effetti della quetiapina (dose media = 600 mg/die) su 10 adolescenti, hanno riscontrato che dopo 64 settimane di trattamento l'aumento ponderale medio era di 6,8 kg. Nello stesso periodo di tempo il BMI era passato da $25,75 \pm 1,4$ kg/m² a $27,11 \pm 3,0$ kg/m².

In sintesi, gli studi esaminati tendono a identificare nella clozapina, nell'olanzapina e nel risperidone i neurolettici atipici che producono un maggiore incremento ponderale, inferiore è l'azione sul peso della quetiapina, secondo il seguente schema: clozapina > olanzapina > risperidone > quetiapina^{51 70}.

Iperprolattinemia

L'iperprolattinemia rappresenta uno dei più comuni effetti collaterali prodotti dai neurolettici nei pazienti adulti. Attualmente, numerose evidenze riportano la presenza di una elevazione dei livelli ematici di prolattina anche nei bambini e negli adolescenti trattati con neurolettici. Potenzialmente, tutti gli antipsicotici possono dare iperprolattinemia. Incrementi lievi o moderati dei livelli ematici di prolattina sono stati riportati in trial su soggetti adulti trattati con clozapina, olanzapina e quetiapina^{71 72}. Incrementi maggiori della prolattinemia sono stati invece riportati nei pazienti trattati con risperidone⁷³.

Wudarsky et al.⁷⁴ notarono che, su 35 bambini e adolescenti (età media = 14,1 anni) con psicosi a esordio precoce, trattati per 6 settimane con aloperidolo, clozapina o olanzapina, i livelli di prolattina aumentavano significativamente solo nei pazienti in trattamento con aloperidolo (9 pazienti su 10) o olanzapina (7 soggetti su 10) e non in quelli che assumevano clozapina.

Findling et al.⁴² hanno raggruppato i dati di 5 differenti studi che includevano 700 bambini e adolescenti con disturbi della condotta o altri disturbi comportamentali e livello cognitivo inferiore alla media. I pazienti assumevano risperidone (dose compresa tra 0,02 e 0,06 mg/kg) per 55 settimane. Il livello medio di prolattina, in questo campione, presentava un aumento medio da 7,8 ng/mL a 29,4 ng/mL con un picco entro i primi 2 mesi e una riduzione dei valori entro 5 mesi. Questi dati erano confermati da una ricerca condotta dallo stesso gruppo su 77 pazienti, con disturbi dirompenti del comportamento e livello

intellettivo inferiore alla media (QI = 36-84), trattati con risperidone per 48 settimane.

Saito et al.⁷⁵ hanno esaminato gli effetti di tre differenti farmaci antipsicotici sui livelli di prolattina in un campione di 40 bambini e adolescenti. Il risperidone produceva livelli di prolattina significativamente più elevati rispetto all'olanzapina ($p = 0,027$) e alla quetiapina ($p = 0,008$).

Uno studio condotto dal gruppo di Troost et al.⁷⁶ su 25 bambini con PDD, trattati con dosaggi bassi o medi di risperidone, i livelli di prolattina presentavano un incremento di circa 4 volte. I pazienti con un metabolismo ultrarapido (con un'umentata espressione del gene CYP2D6) erano a rischio di una maggiore elevazione della prolattina senza lo sviluppo di tolleranza fino a 6 mesi.

Una ricerca su un campione di 101 pazienti autistici (5-17 anni) trattati per 8 settimane con risperidone o placebo, ha riscontrato un aumento della prolattina fino a 2-4 volte i valori basali⁷⁷. I livelli di prolattina decrescevano lentamente dopo 6 e 22 mesi di trattamento. In questa ricerca, l'iperprolattinemia non era correlata a effetti avversi.

In uno studio retrospettivo su 50 adolescenti maschi (età media $13,5 \pm 2,8$ anni) trattati, per 6 settimane, con risperidone (dose media = $2,4 \pm 1,6$ mg/die) o quetiapina (dose media = $317,5 \pm 238$ mg/die) i pazienti presentavano un aumento significativo della prolattina⁷⁸. La prolattina era sopra i limiti della norma nel 68% dei pazienti trattati con risperidone rispetto al 20% di quelli trattati con quetiapina ($p < 0,001$).

In uno studio su 23 bambini bipolari e in una ricerca su 12 bambini e adolescenti psicotici^{79,80}, i livelli ematici di prolattina sembravano essere influenzati solo parzialmente dall'olanzapina (incremento lieve o non significativo). Inoltre, nello studio di Alfaro et al.⁸⁰, i bambini trattati con olanzapina presentavano un aumento significativo dei livelli di prolattina; l'incremento non era presente nei ragazzi che assumevano clozapina e aloperidolo. In un campione di 15 adolescenti psicotici trattati per 8 settimane con quetiapina, i livelli ematici di prolattina non presentavano modificazioni significative⁵⁰.

In sintesi, gli studi selezionati hanno evidenziato che, nei bambini e negli adolescenti, il risperidone e l'olanzapina tendono a dare un incremento di prolattina maggiore rispetto alla clozapina e alla quetiapina. Il trattamento a breve e lungo termine con antipsicotici atipici sembra produrre incrementi transitori e asintomatici. Tuttavia, non è ancora chiaro l'effetto a lungo termine dell'iperprolattinemia secondaria agli antipsicotici. In particolar modo, non si conoscono le conseguenze sulla crescita e sul sistema riproduttivo in età evolutiva. Queste potrebbero includere ritardi della maturazione sessuale, disfunzioni sessuali, anomalie mestruali, infertilità, galattorea, ginecomastia e osteoporosi. Tali parametri dovrebbero essere fre-

quentemente controllati, durante il trattamento con neurolettici in età evolutiva.

Epatotossicità

L'elevazione degli enzimi epatici (alanina-amino transferasi [ALT] e aspartato-amino transferasi [AST]) e la presenza di steatosi rappresentano alcuni dei possibili effetti dovuti al trattamento con neurolettici atipici. In particolare, lo studio condotto da Kumra et al.⁸¹ ha evidenziato, su 13 bambini psicotici trattati con risperidone (dose = 6-8 mg/die) per circa 2,5 anni, un'elevazione delle transaminasi e la presenza di steatosi epatica in due pazienti. Questi effetti si erano mostrati reversibili dopo discontinuazione del risperidone.

Szighety et al.⁸² hanno riportato, su 38 bambini e adolescenti con varie diagnosi, trattati con risperidone (dose media = 2,5 mg/die) per circa 15 mesi, un'elevazione lieve della alanina-amino-transferasi in un solo paziente: l'ALT era arrivata a 46 U/L, solo 7 U/L sopra il limite superiore della norma.

Al contrario, Sikich et al.²⁸ riscontravano un aumento delle ALT e delle AST nel gruppo di pazienti che assumevano risperidone rispetto a quelli trattati con olanzapina o aloperidolo. Nello studio RUPP⁸³ su 101 bambini con autismo, i livelli di AST erano due volte oltre il limite superiore della norma in un bambino trattato con risperidone per 8 settimane e in un bambino del gruppo di controllo. Un'estensione di questo studio, fino a un totale di 24 settimane di trattamento, ha riportato livelli di AST e ALT statisticamente ma non clinicamente significativi rispetto ai soggetti trattati con placebo⁸⁴. Nello studio di Reyes et al.⁸⁵ su un campione di 335 pazienti con disturbi dirompenti del comportamento, trattati con risperidone per 6 mesi, non si sono evidenziati aumenti significativi degli enzimi epatici.

Alterazioni degli enzimi epatici sono state riportate anche per il trattamento con olanzapina²⁰ e clozapina¹⁴. Tuttavia, un recente studio su 25 bambini e adolescenti con COS, non evidenziava alterazioni della funzionalità epatica¹⁴, sia dopo 8 settimane sia a 2 anni dall'inizio del trattamento con olanzapina o clozapina.

In sintesi, i dati presenti in letteratura indicano che i trattamenti con antipsicotici, a breve termine e probabilmente anche a lungo termine, tendono a non produrre alterazioni della funzionalità epatica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, sono necessari studi prospettici su larga scala per confermare queste evidenze. Una particolare attenzione deve comunque essere riservata a quei pazienti che aumentano rapidamente di peso, sono obesi o presentano dislipidemie.

Effetti collaterali ematologici

Tutti i neurolettici possono produrre, potenzialmente, alterazioni ematologiche quali leucopenia e agranu-

locitosi, più rare sono la leucocitosi, l'eosinofilia e la trombocitopenia. I maggiori rischi, soprattutto di agranulocitosi, sono dovuti alla clozapina⁸⁶ che può dare neutropenia in circa il 2-3% dei casi e agranulocitosi nell'1% dei pazienti. L'olanzapina è stata descritta come responsabile di leucopenia, neutropenia o agranulocitosi in 43 pazienti descritti in 26 pubblicazioni. Solo 7 casi sono stati riportati nei bambini e negli adolescenti. Alcuni *case reports* evidenziano la presenza di leucopenia e agranulocitosi anche in pazienti trattati con risperidone^{87,88} e quetiapina^{89,90}. Recentemente, Gerbino-Rosen et al.⁹¹ hanno analizzato, in uno studio retrospettivo, i tassi di reazioni avverse ematologiche in un campione di 172 bambini e adolescenti trattati con clozapina. Nel corso di un follow-up di 8 mesi, il 13% aveva sviluppato neutropenia e lo 0,6% agranulocitosi. Shaw et al.¹⁴ su 25 bambini e adolescenti con COS, trattati per 8 settimane con clozapina o olanzapina, avevano riportato due casi di neutropenia (< 1500 cell/ulitro), uno tra quelli che assumevano clozapina e uno tra quelli che prendevano olanzapina. In entrambi i casi la riduzione era transitoria (< 1 settimana).

In sintesi, tutti i neurolettici possono indurre alterazioni ematologiche, ma la loro frequenza è rara e la gravità risulta essere lieve nella maggior parte dei casi. Sebbene gli eventi avversi più severi siano infrequenti è fondamentale un monitoraggio costante dell'emocromo con formula per poter effettuare un trattamento tempestivo e adeguato.

Iperglicemia e dislipidemia

Nei pazienti adulti, sia il trattamento con i neurolettici convenzionali sia quello con gli atipici, sono associati all'aumento della glicemia e dei lipidi ematici. Iperglicemia e diabete risultano legati all'assunzione di clozapina e olanzapina^{92,93} e in misura minore al risperidone⁹⁴.

Saito & Kafantaris⁹⁵ hanno descritto due adolescenti obesi che avevano sviluppato diabete mellito durante la terapia combinata tra risperidone e valproato di sodio. Mentre, Courvoisier et al.⁹⁶ hanno riportato il caso di un bambino bipolare di 7 anni che aveva sviluppato diabete mellito in seguito all'assunzione di olanzapina. Domon & Webber⁹⁷ hanno descritto il caso di un adolescente maschio con iperglicemia e ipertrigliceridemia secondaria alla somministrazione di olanzapina, risolta con la sospensione del farmaco, senza regime dietetico o assunzione di ipoglicemizzanti orali o insulina. Nguyen & Murphy⁹⁸ hanno riportato la presenza di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia in un bambino di 10 anni trattato con olanzapina.

Martin & L'Ecuyer⁹⁹ non hanno trovato, in 22 bambini trattati con risperidone, alterazioni significative dei livelli sierici di colesterolo o trigliceridi. In tre studi *open-label* su 688 bambini trattati con risperi-

done^{42,100,101} si era verificato un solo caso di evento avverso diabete correlato.

Recentemente, Shaw et al.¹⁴ hanno riscontrato che, su 25 bambini schizofrenici trattati con olanzapina o clozapina, solo un ragazzo che assumeva quest'ultima aveva sviluppato ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia a livelli patologici e bisognosi di trattamento.

In sintesi, le evidenze presenti in letteratura indicano che la clozapina e l'olanzapina rappresentano i principali farmaci associati allo sviluppo di iperglicemia, diabete di tipo II e dislipidemie (ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia). Tuttavia, la presenza di pochi studi a lungo termine, in età pediatrica, impedisce di valutare i possibili effetti di queste associazioni sullo sviluppo della sindrome metabolica e del diabete di tipo II, che possono favorire un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari.

Convulsioni

Tutti i neurolettici tendono ad abbassare la soglia convulsivante. Tuttavia, gli antipsicotici atipici, in particolare modo la clozapina, possono produrre frequenti anomalie EEG e possono associarsi a un maggiore rischio di convulsioni epilettiche¹⁰². Meno frequente è il rischio di convulsioni associato all'olanzapina, al risperidone e alla quetiapina¹⁰³. La clozapina presenta un rischio di convulsioni dose-correlato che può arrivare al 5% per dosaggi superiori ai 400 mg/die. In campioni di adolescenti trattati con clozapina, le alterazioni EEG oscillano dal 10 al 44%, tuttavia non sono predittive di successive convulsioni^{19,29}.

Freedman et al.¹⁰⁴ hanno riportato che solo 3 su 80 adolescenti (4%), che assumevano clozapina, manifestavano convulsioni mentre anomalie EEG di tipo epilettiforme si riscontravano in 32 pazienti su 53. Il gruppo di Kumra¹³ ha descritto la presenza di crisi epilettiche in 2 adolescenti su 10 del loro campione, durante il trattamento con clozapina, mentre Turpeinen¹⁰⁵ aveva riscontrato convulsioni solo in 1 paziente su 36 adolescenti che assumevano clozapina.

In sintesi, i neurolettici, soprattutto gli atipici, possono dare convulsioni in età evolutiva. I dati presenti in letteratura, suggeriscono di effettuare sempre un EEG prima del trattamento con clozapina e dopo il raggiungimento del dosaggio ottimale. Può essere necessario ripetere l'EEG anche nel caso in cui si verificano dei rapidi cambiamenti del comportamento nel corso della terapia.

Effetti tossici cardiovascolari

Sia i neurolettici tradizionali sia gli antipsicotici atipici possono produrre eventi avversi di tipo cardiovascolare. In particolare modo, il prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc) rappresenta la più importante alterazione cardiovascolare ascrivibile a questi farmaci. I neurolettici che con maggiore frequenza producono aumenti significativi del QTc

sono la tioridazina e lo ziprasidone. L'incremento del QTc superiore ai 500 ms è associato con un aumento del rischio di aritmie ventricolari quali la torsione di punta. I neurolettici convenzionali a bassa potenza producono maggiori effetti collaterali cardiovascolari, soprattutto ipotensione ortostatica, aumento della frequenza cardiaca e un incremento degli intervalli QT e PR con riduzione di quello ST.

Uno studio che ha utilizzato neurolettici atipici, ha riportato prolungamenti del QTc superiori, da parte dello ziprasidone, di soli 10 mm in più rispetto a quelli prodotti dal risperidone, dall'olanzapina o della quetiapina ¹⁰⁶.

Uno studio retrospettivo su 13 adolescenti con differenti diagnosi psichiatriche, trattati con ziprasidone, riportava un solo caso di prolungamento dell'intervallo QTc ¹⁰⁷.

Una ricerca prospettica su 20 bambini e adolescenti, trattati con basse dosi di ziprasidone (≤ 40 mg/die) per 6 mesi, ha evidenziato un prolungamento medio del QTc di 28 ms ¹⁰⁸. Tuttavia, tre di questi pazienti presentavano un intervallo QTc superiore o uguale a 450 ms. Al contrario, in un altro studio, *open-label*, su 12 bambini e adolescenti autistici che avevano assunto ziprasidone per 6 settimane, non si era rilevato alcun evento avverso cardiovascolare. Tuttavia, la possibilità di un incremento elevato del QTc, come riscontrato nei bambini trattati dal gruppo di Blair ¹⁰⁸ suggerisce la necessità di monitorare attentamente il trattamento con ziprasidone, ricorrendo a valutazioni elettrocardiografiche ravvicinate.

Un incremento transitorio della frequenza cardiaca, in bambini trattati con risperidone, è stato riportato in alcuni studi ^{109 110} ma non in altri ¹². Findling et al. ¹², in un campione di 107 bambini con gravi disturbi dirompenti del comportamento e basso QI, trattati con risperidone per 48 settimane, non segnalavano anomalie ECG o effetti avversi cardiovascolari.

Shaw et al. ¹⁴ hanno riportato, su 25 bambini e adolescenti con COS, trattati con clozapina o olanzapina, che l'insorgenza di ipertensione e tachicardia era associata significativamente alla clozapina. Inoltre, i principali studi condotti su campioni di adolescenti, hanno riportato una frequenza di tachicardia indotta dalla clozapina che oscilla tra il 6% e il 70% ^{13 15}. Recentemente, Fleischhaker et al. ¹¹¹ hanno riscontrato tachicardia in 4 pazienti su 16 adolescenti trattati con clozapina (25%).

La presenza di tachicardia è stata, inoltre, riportata in percentuali che oscillano tra il 6,3% e il 21% negli adolescenti trattati con olanzapina e nel 5,3-12,5% dei pazienti che assumevano risperidone ^{33 111 112}. Solo gli studi di Shaw et al. ¹⁴ e di Fleischhaker et al. ¹¹¹ hanno riportato ipertensione dovuta al trattamento con clozapina, nel 63% circa dei casi il primo studio (7 pazienti su 11) e nel 12,5% dei casi il secondo studio (2 pazienti su 16). La ricerca di Fleischhaker et al. ha,

inoltre, evidenziato la presenza di ipertensione in un paziente su 19 adolescenti trattati con risperidone.

Nahshoni et al. ¹¹³ hanno riportato, in un campione di 12 bambini trattati con risperidone, clotiapina o propericiazina, che l'intervallo QTc e la dispersione dell'intervallo QT (predittore di aritmie cardiache fatali) non vengono modificati significativamente da questi farmaci.

In conclusione, i dati riportati sottolineano l'importanza di uno stretto monitoraggio ECG e cardiologico dei pazienti in età evolutiva, in particolare per i pazienti che assumono neurolettici tradizionali a bassa potenza, clozapina o ziprasidone. Sono necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza di questi farmaci, soprattutto in età prepuberale.

Sindrome maligna da neurolettici

La sindrome maligna da neurolettici (SMN) rappresenta l'evenienza più pericolosa per la vita dei pazienti in trattamento con neurolettici. La sua prevalenza oscilla tra lo 0,5 e l'1% ¹¹⁴.

Attualmente non è conosciuta la prevalenza della SMN tra i bambini e gli adolescenti, tuttavia esistono alcune descrizioni di questa sindrome in età pediatrica. I casi riportati erano dovuti a trattamento sia con neurolettici tipici ad alta potenza sia con neurolettici atipici quali clozapina ¹¹⁵, risperidone ^{116 117}, olanzapina ^{118 119} e aripiprazolo ^{120 121}.

La sindrome maligna da neurolettici si realizza in pochi giorni dall'assunzione dei neurolettici (raramente dopo alcuni mesi). Il quadro completo può evolvere in poche ore e di solito persiste per 5-10 giorni. Sarebbe dovuta a un eccessivo rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico. È caratterizzata da marcata rigidità muscolare, iperpiressia, tachicardia, alterazione dello stato di coscienza (da uno stato di ipervigilanza attonita allo stupore e al coma), labilità della PA (iper/ipotensione), incontinenza urinaria, scialorrea, disfagia, dispnea, discinesie. Più rari sono l'opistotono, il trisma, le convulsioni e la positività del segno di Babinski. Gli esami ematochimici evidenziano elevati livelli serici delle creatin-fosfochinasi (CPK), leucocitosi, alterata funzionalità epatica, talora rabdomiolisi, mioglobulinuria e alterazioni elettrolitiche.

Tra le caratteristiche sintomatologiche e biochimiche citate, le principali per fare diagnosi sono rappresentate dalla triade: ipertermia, rigidità e aumentata concentrazione serica della CPK. La presenza degli altri sintomi quali coscienza alterata, segni di disfunzione autonoma (es. variazioni pressorie o ipertensione, tachicardia e sudorazione), leucocitosi, aumento degli enzimi epatici, supportano ulteriormente la diagnosi. Il sospetto diagnostico di SMN dovrebbe fare sospendere immediatamente il trattamento con neurolettici e dovrebbe essere attivato il supporto delle funzioni vitali in concomitanza al monitoraggio idroelettrolitico e al trattamento dell'ipertermia. Il trattamento farmacologi-

co prevede la somministrazione del dantrolene (0,8-2,5 mg/kg intravenoso ogni 6 ore) che inibisce il rilascio del calcio nel reticolo sarcoplasmatico e riduce rapidamente l'ipertermia, la rigidità muscolare, la mionecrosi e la tachicardia¹²². Poiché nella somministrazione protratta il farmaco è epatotossico, si dovrà controllare attentamente la funzionalità epatica. Nelle forme in cui prevale la rigidità muscolare, l'associazione del dantrolene con i dopaminoagonisti può risultare particolarmente efficace. Si può utilizzare la bromocriptina a dosaggi di 5-7 mcg tre volte al giorno.

Conclusioni

La letteratura suggerisce l'utilizzo, in età evolutiva, degli antipsicotici atipici rispetto ai neurolettici tradizionali, per un migliore rapporto tra efficacia ed effetti collaterali. In particolare, per il trattamento sia in acuto sia a lungo termine, il risperidone e l'olanzapina sembrano garantire una buona efficacia terapeutica con un sufficiente margine di sicurezza. Attualmente, questi due farmaci rappresentano il trattamento di prima scelta della schizofrenia a esordio precoce. Nel caso della EOS resistente ai neurolettici atipici sopra citati, alcune evidenze indicano la clozapina come farmaco d'elezione²⁶. I dati relativi agli altri antipsicotici atipici sono ancora limitati per poter trarre conclusioni adeguate sulla loro efficacia in età pediatrica. Tuttavia, nella schizofrenia a esordio nell'adolescenza, alcuni lavori, ancora preliminari, indicano come promettenti farmaci quali la quetiapina, lo ziprasidone e l'aripiprazolo.

L'utilizzo degli antipsicotici atipici deve essere attentamente monitorato rispetto ai loro effetti sul

peso corporeo, sulla glicemia e sulla lipemia. La presenza di un aumento significativo del peso corporeo, infatti, se associato a iperglicemia e ad aumento dei lipidi ematici può evolvere nello sviluppo di obesità e diabete di tipo II. Queste alterazioni spesso esitano in un quadro noto come "sindrome metabolica", che costituisce un importante fattore di rischio cardiovascolare. L'iperprolattinemia rappresenta un altro effetto collaterale frequente in età evolutiva, tuttavia tende a essere transitoria e asintomatica, come evidenziato da studi a lungo termine. In rari casi, l'evidenza di segni clinici associati all'incremento della prolattina e i potenziali effetti sulla maturazione sessuale richiedono un monitoraggio periodico dei suoi livelli ematici⁵⁵.

Particolare attenzione deve essere posta agli effetti proconvulsivanti, cardiologici ed ematologici della clozapina. A causa di questi possibili effetti avversi, è necessaria l'esecuzione di un ECG, di un EEG e dell'emocromo con formula leucocitaria. Questi esami devono essere eseguiti prima e durante il trattamento e a intervalli periodici, soprattutto a ogni variazione della posologia¹²³.

Concludendo, esistono crescenti evidenze di un favorevole rapporto rischi/benefici per il trattamento con risperidone, olanzapina. Questi dati riguardano il trattamento sia a breve sia a lungo termine. Gli effetti metabolici, sull'incremento di peso e sui livelli di prolattina rappresentano i principali eventi da monitorare periodicamente. Per la EOS resistente al trattamento, la letteratura evidenzia l'efficacia della clozapina. È ancora necessario aumentare le nostre conoscenze sull'efficacia e la tollerabilità a questi farmaci mediante ulteriori studi prospettici in doppio cieco e su campioni con maggiore numerosità.

Bibliografia

- Murray CJL, Lopez AD. *Summary: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press 1996.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40:S4-23.
- Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, et al. *Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study*. Arch Gen Psychiatry 1999;56:649-54.
- Asarnow JR, Tompson MC, McGrath EP. *Annotation: childhood-onset schizophrenia: clinical and treatment issues*. J Child Psychol Psychiatry 2004;45:180-94.
- Young CM, Findling RF. *Pharmacologic treatment of adolescent and child schizophrenia*. Expert Rev Neurotherapeutics 2004;4:53-60.
- The Royal College of Psychiatrists. *Guidance for the staffing of child and adolescent inpatient units*. Council Report 76 (1999).
- Pancheri P. *La schizofrenia ad insorgenza precoce. Il punto su psicofarmacologia nei disturbi psichiatrici dell'infanzia e dell'adolescenza*. Firenze: Scientific Press 1999.
- Pancheri P, Marconi PL. *Dimensioni della schizofrenia e intervento terapeutico*. In: Pancheri P, Cassano GB, editors. *Il punto su farmacoterapia del disturbo schizofrenico: tattica e strategia*. Firenze: Scientific Press 1996.
- Spencer EK, Kafantaris V, Padron-Gayol MV, Rosenberg CR, Campbell M. *Haloperidol in schizophrenic children: early findings from a study in progress*. Psychopharmacol Bull 1992;28:183-6.
- Spencer EK, Campbell M. *Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy*. Schizophr Bull 1994;20:713-25.
- Pool D, Bloom W, Mielke D. *A controlled evaluation of*

- loxitane in seventy-five adolescent schizophrenic patients.* *Curr Ther Res Clin Exp* 1976;19:99-104.
- 12 Findling RL, Aman MG, Eerdekens M, Derivan A, Lyons B. *Long-term, open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below-average IQ.* *Am J Psychiatry* 2004;161:677-84.
 - 13 Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. *Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison.* *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-7.
 - 14 Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. *Childhood-onset schizophrenia. A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison.* *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:721-30.
 - 15 Remschmidt HE, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott GE. *Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies.* *Schizophr Bull* 1994;20:727-45.
 - 16 Turetz M, Mozes T, Toren P, Chernauzan N, Yoran-Hegesh R, Mester R, et al. *An open trial of clozapine in neuroleptic-resistant childhood-onset schizophrenia.* *Br J Psychiatry* 1997;170:507-10.
 - 17 Frazier JA, Gordon CT, McKenna K, Lenane MC, Jih D, Rapoport JL. *An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:658-63.
 - 18 Mozes T, Toren P, Chernauzan N, Mester R, Yoran-Hegesh R, Blumensohn R, et al. *Clozapine treatment in very early onset schizophrenia.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:65-70.
 - 19 Kowatch RA, Suppes T, Gilfillan SK, Fuentes RM, Granemann BD, Emslie GJ. *Clozapine treatment of children and adolescents with bipolar disorder and schizophrenia: a clinical case series.* *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995;5:241-53.
 - 20 Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Karp BI, Frazier JA, Smith AK, et al. *Childhood-onset schizophrenia: an open-label study of olanzapine in adolescents.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:377-85.
 - 21 Kranzler H, Roofeh D, Gerbino-Rosen G, Dombrowski C, McMeniman M, DeThomas C, et al. *Clozapine: Its impact on aggressive behavior among children and adolescents with schizophrenia.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:55-63.
 - 22 Towbin KE, Dykens EM, Pugliese RG. *Clozapine for early developmental delays with childhood-onset schizophrenia: protocol and 15-month outcome.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:651-7.
 - 23 MacEwan TH, Morton MJ. *Use of clozapine in a child with treatment-resistant schizophrenia.* *Br J Psychiatry* 1996;168:376-8.
 - 24 Gogtay N, Sporn A, Alfaro CL, Mulqueen A, Rapoport JL. *Clozapine-induced akathisia in children with schizophrenia.* *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:347-50.
 - 25 Sporn A, Gogtay N, Ortiz-Aguayo R, Alfaro C, Tossell J, Lenane M, et al. *Clozapine-induced neutropenia in children: management with lithium carbonate.* *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:401-4.
 - 26 Findling RL, Frazier JA, Gerbino-Rosen G, Kranzler HN, Kumra S, Kratochvil CJ. *Is there a role for clozapine in the treatment of children and adolescents?* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:423-8.
 - 27 Frazier JA, Cohen LG, Jacobsen L, Grothe D, Flood J, Baldessarini RJ, et al. *Clozapine pharmacokinetics in children and adolescents with childhood-onset schizophrenia.* *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:87-91.
 - 28 Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. *A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial.* *Neuropsychopharmacology* 2004;29:133-45.
 - 29 Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. *Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison.* *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-7.
 - 30 Keepers GA, Clappison VJ, Casey DE. *Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes.* *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1113-7.
 - 31 Grcevich SJ, Findling RL, Rowane WA, Friedman L, Schulz SC. *Risperidone in the treatment of children and adolescents with schizophrenia: a retrospective study.* *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996;6:251-7.
 - 32 Armenteros JL, Whitaker AH, Welikson M, Stedje DJ, Gorman J. *Risperidone in adolescents with schizophrenia: an open pilot study.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:694-700.
 - 33 Gothelf D, Apter A, Reidman J, Brand-Gothelf A, Bloch Y, Gal G, et al. *Olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of adolescent patients with schizophrenia.* *J Neural Transm* 2003;110:545-60.
 - 34 Zalsman G, Carmon E, Martin A, Bensason D, Weizman A, Tyano S. *Effectiveness, safety, and tolerability of risperidone in adolescents with schizophrenia: an open-label study.* *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:319-27.
 - 35 Mandoki MW. *Risperidone treatment of children and adolescents: increased risk of extrapyramidal side effects?* *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995;5:49-67.
 - 36 Quintana H, Keshavan M. *Case study: risperidone in children and adolescents with schizophrenia.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1292-6.
 - 37 Simeon JG, Wiggins DM, Williams E. *World wide use of psychotropic drugs in child and adolescent psychiatric disorders.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:455-65.
 - 38 Lykes WC, Cueva JE. *Risperidone in children with schizophrenia.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:405-6.
 - 39 Sourander A. *Risperidone for treatment of childhood schizophrenia.* *Am J Psychiatry* 1997;154:1476.
 - 40 Kopala LC, Caudle C. *Acute and long-term effects of risperidone in a case of first-episode catatonic schizophrenia.* *J Psychopharmacol* 1998;12:314-7.
 - 41 Hirose S. *Effectiveness in risperidone in simple schizophrenia: a single case report.* *J Clin Psychiatry* 2000;61:300-1.
 - 42 Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Branicky LA, Demeter CA, Schulz SC. *A prospective, open-label trial of olanzapine in adolescents with schizophrenia.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:170-5.
 - 43 Ross RG, Novins D, Farley GK, Adler LE. *A 1-year open-label trial of olanzapine in school-age children with schizophrenia.* *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:301-9.
 - 44 Mandoki M. *Olanzapine in the treatment of early-onset schizophrenia: an open label study of olanzapine in adolescents.* *Biol Psychiatry* 1997;41(Suppl.7):22.

- 45 Sholevar EH, Baron DA, Hardie TL. *Treatment of childhood-onset schizophrenia with olanzapine*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2000;10:69-78.
- 46 Mozes T, Greenberg Y, Spivak B, Tyano S, Weizman A, Mester R. *Olanzapine treatment in chronic drug-resistant childhood-onset schizophrenia: an open-label study*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2003;13:311-7.
- 47 Quintana H, Wilson MS, Purnell W, Layman AK, Mercante D. *An open-label study of olanzapine in children and adolescents with schizophrenia*. J Psychiatr Pract 2007;13:86-96.
- 48 Mozes T, Ebert T, Michal SE, Spivak B, Weizman A. *An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2006;16:393-403.
- 49 McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA, Chaney RO, et al. *Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders*. J Clin Psychiatry 2000;61:252-60.
- 50 Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, Sharma RK, Rodriguez RA, Guillen R, et al. *A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001;11:415-24.
- 51 McConville BJ, Sorter MT. *Treatment challenges and safety considerations for antipsychotic use in children and adolescents with psychoses*. J Clin Psychiatry 2004;65:20-9.
- 52 Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS. *Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation*. Science 2000;287:2020-2.
- 53 Lewis R. *Typical and atypical antipsychotics in adolescent schizophrenia: efficacy, tolerability, and differential sensitivity to extrapyramidal symptoms*. Can J Psychiatry 1998;43:596-604.
- 54 Connor DF, Fletcher KE, Wood JS. *Neuroleptic-related dyskinesias in children and adolescents*. J Clin Psychiatry 2001;62:967-74.
- 55 Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. *Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics*. Eur Child Adolesc Psychiatry 2007;16:104-20.
- 56 Campbell M, Armenteros JL, Malone RP, Adams PB, Eisenberg ZW, Overall JE. *Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective longitudinal study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:835-43.
- 57 Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Smith A, Lee P, Malanga CJ, et al. *Case series: spectrum of neuroleptic-induced movement disorders and extrapyramidal side-effects in childhood-onset schizophrenia*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;37:221-7.
- 58 Richardson MA, Haugland G, Craig TJ. *Neuroleptic use, parkinsonian symptoms, tardive dyskinesia, and associated factors in child and adolescent psychiatric patients*. Am J Psychiatry 1991;148:1322-8.
- 59 Gualtieri CT, Quade D, Hicks RE, Schroeder SR. *Tardive dyskinesia and the clinical consequences of neuroleptic treatment in children and adolescents*. Am J Psychiatry 1984;141:21-3.
- 60 Grcevic S, Melamed L, Richards R. *Comparative side effects of atypical antipsychotics in children and adolescents*. Presented at the 8th Biennial Meeting of the International Congress on Schizophrenia Research (Whistler, British Columbia, Canada, April 28 - May 2, 2001).
- 61 Correll CU, Leucht S, Kane JM. *Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies*. Am J Psychiatry 2004;161:414-25.
- 62 Woods S, Zipursky R, Perkins D, Addington J, Marquez E, Breier A, et al. *Olanzapine vs. placebo for prodromal symptoms*. Acta Psychiatrica Scandinavica 2002;106:43.
- 63 Zuddas A, Di Martino A, Muglia P, Cianchetti C. *Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: efficacy, tolerability, and discontinuation*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2000;10:79-90.
- 64 McConville B, Carrero L, Sweitzer D, Potter L, Chaney R, Foster K, et al. *Long-term safety, tolerability, and clinical efficacy of quetiapine in adolescents: an open-label extension trial*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2003;13:75-82.
- 65 Shea S, Turgay A, Carroll A, Shultz M, Orlik H, Smith I, et al. *Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders*. Pediatrics 2004;114: & 634-41.
- 66 Findling RL. *Use of quetiapine in children and adolescents*. J Clin Psychiatry 2002;63(Suppl.13):27-31.
- 67 Soderstrom H, Rastam M, Gillberg C. *A clinical case series of six extremely aggressive youths treated with olanzapine*. Eur Child Adolesc Psychiatry 2002;11:138-41.
- 68 Theisen FM, Linden A, Geller F, Schäfer H, Martin M, Remschmidt H, et al. *Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication*. J Psychiatr Res 2001;35:339-45.
- 69 Hellings JA, Zarcone JR, Crandall K, Wallace D, Schroeder SR. *Weight gain in a controlled study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation and autism*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001;11:229-38.
- 70 Findling RL, McNamara NK, Gracious BL. *Paediatric uses of atypical antipsychotics*. Expert Opin Pharmacother 2000;1:935-45.
- 71 Wieck A, Haddad PM. *Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review*. Br J Psychiatry 2003;182:199-204.
- 72 Maguire GA. *Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences*. J Clin Psychiatry 2006;63(Suppl.4):56-62.
- 73 Becker D, Liver O, Mester R, Rapoport M, Weizman A, Weiss M. *Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients*. J Clin Psychiatry 2003;64:761-6.
- 74 Wudarsky M, Nicolson R, Hamburger SD, Spechler L, Gochman P, Bedwell J, et al. *Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics*. J Child Adolesc Psychopharmacol 1999;9:239-45.
- 75 Saito E, Correll CU, Gallelli K, McMeniman M, Parikh UH, Malhotra AK, et al. *A prospective study of hyperprolactinemia in children and adolescents with atypical antipsychotic agents*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2004;14:350-8.
- 76 Troost PW, Lahuus BE, Hermans MH, Buitelaar JK, van Engeland H, Scahill L, et al. *Prolactin release in children treated with risperidone: impact and role of CYP2D6 metabolism*. J Clin Psychopharmacol 2007;27:52-7.

- 77 Anderson GM, Scahill L, McCracken JT, McDougle CJ, Aman MG, Tierney E, et al. *Effect of short- and long term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism*. *Biol Psychiatry* 2007;61:545-50.
- 78 Stevens JR, Kymissis PI, Baker AJL. *Elevated prolactin in male youth treated with risperidone and quetiapine*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:893-900.
- 79 Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V, et al. *A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:239-50.
- 80 Alfaro CL, Wudarsky M, Nicolson R, Gochman P, Sporn A, Lenane M, et al. *Correlation of antipsychotic and prolactin concentrations in children and adolescents acutely treated with haloperidol, clozapine, or olanzapine*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:83-91.
- 81 Kumra S, Herion D, Jacobsen LK, Briguglia C, Grothe D. *Case study: risperidone-induced hepatotoxicity in pediatric patients*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:701-5.
- 82 Szigethy E, Wiznitzer M, Branicky LA, Maxwell K, Findling RL. *Risperidone-induced hepatotoxicity in children and adolescents: a chart review*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9:93-8.
- 83 Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. *Risperidone in children with autism and serious behavioral problems*. *N Engl J Med* 2002;347:314-21.
- 84 Aman MG, Binder C, Turgay A. *Risperidone effects in the presence/absence of psychostimulant medication in children with ADHD, other disruptive behavior disorders, and subaverage IQ*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:243-54.
- 85 Reyes M, Buitelaar J, Toren P, Augustyns I, Eerdeken M. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of risperidone maintenance treatment in children and adolescents with disruptive behavior disorders*. *Am J Psychiatry* 2006;163:402-10.
- 86 Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. *Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States*. *N Engl J Med* 1993;329:162-7.
- 87 Sluys M, Guzelcan Y, Casteelen G, de Haan L. *Risperidone-induced leucopenia and neutropenia: a case report*. *Europ Psychiatry* 2004;19:117.
- 88 Lopez Altimiras FX, Munoz Rodriguez FJ, Escote Llobet S. *Leucopenia asociada al uso de risperidona: presentación de un caso y revisión de la literatura (Leukopenia associated to the use of risperidone: a case report and review of the literature)*. *Rev Clin Esp* 2006;206:162-3.
- 89 Ruhe HG, Becker HE, Jessurun P, Marees CH, Heeringa M, Vermeulen HD. *Agranulocytosis and granulocytopenia associated with quetiapine*. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:311-3.
- 90 Cowan C, Oakley C. *Leukopenia and neutropenia induced by quetiapine*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;30:292-4.
- 91 Gerbino-Rosen G, Roofeh D, Tompkins DA, Feryo D, Nusser L, Kranzler H, et al. *Hematological adverse events in clozapine-treated children and adolescents*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;44:1024-31.
- 92 Bergman RN, Ader M. *Atypical antipsychotics and glucose homeostasis*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:504-14.
- 93 Ramaswamy K, Masand PS, Nasrallah HA. *Do certain atypical antipsychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoepidemiologic studies*. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:183-94.
- 94 Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. *Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study*. *Pharmacotherapy* 2003;23:735-44.
- 95 Saito E, Kafantaris V. *Can diabetes mellitus be induced by medication? J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:231-6.
- 96 Courvoisier HE, Cooke DW, Riddle MA. *Olanzapine-induced diabetes in a seven-year-old boy*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:612-6.
- 97 Domon SE, Webber JC. *Hyperglycemia and hypertriglyceridemia secondary to olanzapine*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:285-8.
- 98 Nguyen M, Murphy T. *Olanzapine and hypertriglyceridemia*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:133.
- 99 Martin A, L'Ecuyer S. *Triglyceride, cholesterol and weight changes among risperidone-treated youths: a retrospective study*. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2002;11:129-33.
- 100 Croonenberghs J, Fegert JM, Findling RL, De Smedt G, Van Dongen S; The Risperidone Disruptive Behavior Study Group. *Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: a 1-year open-label study of 504 patients*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:64-72.
- 101 Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. *Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs*. *Pediatrics* 2002;110:e34.
- 102 Wichniak A, Szafranski T, Wierzbicka A, Waliniowska E, Jernajczyk W. *Electroencephalogram slowing, sleepiness and treatment response in patients with schizophrenia during olanzapine treatment*. *J Psychopharmacol* 2006;20:80-5.
- 103 Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. *Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports*. *Biol Psychiatry* 2007;62:345-54.
- 104 Freedman JE, Wirshing WC, Russell AT, Bray M, Unutzer J. *Absence status seizures after successful long-term clozapine treatment of an adolescent with schizophrenia*. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1994;4:53-62.
- 105 Turpeinen P. *Clozapine in adolescent psychiatric patients*. *CNS Drugs* 1996;6:339-40.
- 106 Schur SB, Sikich L, Findling RL, Malone RP, Crismon ML, Derivan A, et al. *Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAAY). Part I: a review*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:132-44.
- 107 Patel NC, Sierk P, Dorson PG, Crismon L. *Experience with ziprasidone (letter)*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:495.
- 108 Blair J, Scahill L, State M, Martin A. *Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:73-9.
- 109 Masi G, Cosenza A, Mucci M, Brovedani P. *A three-year naturalistic study of 53 preschool children with pervasive*

- developmental disorder treated with risperidone.* J Clin Psychiatry 2003;64:1039-47.
- ¹¹⁰ Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. *Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months.* Am J Psychiatry 2005;162:1361-9.
- ¹¹¹ Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, et al. *Clinical drug monitoring in child and adolescent psychiatry: side effects of atypical neuroleptics.* J Child Adolesc Psychopharmacol 2006;16:308-16.
- ¹¹² Cesena M, Gonzalez-Heydrich J, Szigethy E, Kohlenberg TM, DeMaso DR. *A case series of eight aggressive young children treated with risperidone.* J Child Adolesc Psychopharmacol 2002;12:337-45.
- ¹¹³ Nahsoni E, Spitzer S, Berant M, Shoval G, Zalsman G, Weizman A. *QT interval and dispersion in very young children treated with antipsychotic drugs: a retrospective chart review.* J Child Adolesc Psychopharmacol 2007;17:187-94.
- ¹¹⁴ Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. *Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs.* J Clin Psychiatry 2004;65:464-70.
- ¹¹⁵ Skarpathiotakis M, Westreich N. *NMS after clozapine initiation.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:1101-2.
- ¹¹⁶ Robb AS, Chang W, Lee HK, Cook MS. *Case study. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome in an adolescent.* J Child Adolesc Psychopharmacol 2000;10:327-30.
- ¹¹⁷ Mané A, Baeza I, Morer A, Lázaro ML, Bernardo M. *Neuroleptic malignant syndrome associated with risperidone in a male with early-onset schizophrenia.* J Child Adolesc Psychopharmacol 2005;15:844-5.
- ¹¹⁸ Philibert RA, Adam LA, Frank FM, Carney-Doebbeling C. *Olanzapine usage associated with neuroleptic malignant syndrome.* Psychosomatics 2001;42:528-9.
- ¹¹⁹ Hanft A, Eggleston CF, Bourgeois JA. *Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent after brief exposure to olanzapine.* J Child Adolesc Psychopharmacol 2005;14:481-7.
- ¹²⁰ Chakraborty N, Johnston T. *Aripiprazole and neuroleptic malignant syndrome.* Int Clin Psychopharmacol 2004;19:351-3.
- ¹²¹ Palakurthi HB, Parvin MM, Kaplan S. *Neuroleptic malignant syndrome from aripiprazole in an agitated pediatric patient.* Reports Clin Neuropharmacol 2007;30:47-51.
- ¹²² Ty EB, Rothner AD. *Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents.* J Child Neurol 2001;16:157-63.
- ¹²³ Findling RL, Steiner H, Weller EB. *Use of antipsychotics in children and adolescents.* J Clin Psychiatry 2005;66(Suppl.7):29-40.