

Bisogni irrisolti nel trattamento della schizofrenia: ruolo di aripiprazolo

Unmet needs in the treatment of schizophrenia: the role of aripiprazole

G. ALLOCHIS¹
 R. CAVALLARO²
 W. MILANO³
 P. MONTELEONE⁴
 A. PAROLI⁵
 A. ROSSI⁶

¹ Dirigente SCDO Malattie Metaboliche, Diabetologia, Endocrinologia, ASO "Maggiore della Carità", Novara; ² Responsabile Unità Funzionale Centro per Disturbi Psicotici, Istituto Scientifico Universitario, Ospedale "San Raffaele", Università "Vita-Salute San Raffaele", Milano; ³ Specialista in Endocrinologia e Psichiatria, UOS M Distretto 44, ASL Napoli 1; ⁴ Professore Straordinario di Psichiatria, Università di Napoli SUN; ⁵ Responsabile Unità Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche Ospedale "Sant'Orsola FBF" di Brescia e Professore a Contratto, Università di Brescia; ⁶ Professore Ordinario di Psichiatria, Università de L'Aquila

Key words

Schizophrenia • *Antipsychotics* • *Aripiprazole* • *Unmet needs*

Correspondence: Prof. Palmiero Monteleone, Dipartimento di Psichiatria Università di Napoli SUN, Largo Madonna delle Grazie, 80138 Napoli, Italy
 Tel. +39 081 5666517
 Fax +39 081 5666523
 monter@tin.it

Summary

Objective

Since the 1950s, psychiatrists have prescribed antipsychotic drugs to alleviate symptoms of schizophrenia. The first generation of antipsychotic medications (FGA) was considered to be a major advance; however, the cost of a number of untoward adverse events such as EPS and the lack of efficacy on cognitive dysfunction and negative symptoms led to the development of second-generation compounds (SGA). Despite expectations, even the latter proved to be unable to respond to substantial unmet needs in schizophrenia treatment, mainly due to their unsatisfactory tolerability profile. Aripiprazole, the most recently introduced antipsychotic, is considered to be a "third generation" compound, being a partial agonist at dopamine D2 and at serotonin 5-HT1A receptors and an antagonist at serotonin 5-HT2A receptors, with marginal effect on histaminic and muscarinic receptors. This mechanism predicts a wide range of effects, addressing the positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia, along with fair tolerability. This review focuses on a multidisciplinary discussion of results obtained with aripiprazole in clinical trials, with the aim to contextualize current issues in schizophrenia treatment, on the basis of available data and experience.

Methods

A systematic search of scientific literature was performed to identify the main clinical trials of aripiprazole that were published (Table I). A multidisciplinary panel of 6 leading psychiatrists and endocrinologists was appointed to carry out a comprehensive review and analysis of results, based on personal expertise. All contributions were jointly discussed, leading to the present manuscript.

Results

The following topics were considered: efficacy in the treatment of schizophrenia, extrapyramidal adverse events (Table II) and neuroleptic malignant syndrome, metabolic disturbances (diabetes, dyslipidaemia, overweight and obesity, and metabolic syndrome – Table III), cardiovascular adverse events, hyperprolactinaemia and sexual dysfunction (Table V), other adverse events (Tables VI, VII), functioning/quality of life/cognition.

Aripiprazole confirmed its efficacy and safety profile, showing reduced incidence of several adverse events with negligible metabolic disturbances, including diabetes, obesity, dyslipidaemia, and metabolic syndrome.

Insomnia and akathisia may be observed at the beginning of treatment with aripiprazole and should be considered as manageable, dose-dependent adverse events.

Conclusions

This comprehensive review confirms that SGA differ from FGA and may differ from each other, mainly as to their tolerability profile (Table IV).

Adverse events impact on patient compliance, thus leading to exacerbations of psychotic symptoms and worsening of Quality-of-Life. The choice of medication should take into account the available tolerability and safety data.

Introduzione

A partire dagli anni '50, l'avvento degli antipsicotici ha portato a una rivoluzione nell'approccio e nella gestione del paziente affetto da schizofrenia. L'impiego di questi farmaci ha consentito la riduzione della sintomatologia psicotica, garantendo uno dei momenti essenziali della cura della schizofrenia; tuttavia, la prima generazione di antipsicotici (i cosiddetti "neurolettici") ha evidenziato l'inefficacia sui sintomi negativi e cognitivi che impattano sul funzionamento sociale e lavorativo di questi pazienti, e un insoddisfacente profilo di tollerabilità.

Lo sviluppo degli antipsicotici di seconda generazione – definiti anche atipici – ha risolto solo parzialmente le problematiche di efficacia e tollerabilità della terapia antipsicotica.

Aripiprazolo, l'antipsicotico di più recente introduzione, è caratterizzato da un meccanismo d'azione originale, predittivo di un ampio spettro di efficacia e un ridotto rischio di eventi indesiderati. Su aripiprazolo si sono quindi concentrate le attese di nuove risposte ai bisogni ancora insoddisfatti dalla terapia antipsicotica.

Questa rassegna propone una discussione multidisciplinare dei risultati degli studi clinici effettuati con aripiprazolo, nell'intento di contestualizzare le problematiche tuttora emergenti nel trattamento della schizofrenia.

Metodi

Gli autori del presente manoscritto – un panel composto da 3 psichiatri e 3 endocrinologi – hanno effettuato una ricerca sistematica finalizzata all'identificazione dei principali studi clinici per numerosità, campione e tempo di trattamento pubblicati su aripiprazolo. Ogni autore ha preparato una revisione critica dei risultati conseguiti per le aree di pertinenza, che è stata condivisa collegialmente. Sono di seguito riportati i contributi dei differenti autori all'analisi e alla discussione.

Risultati

I FARMACI ANTIPSICOTICI NEL TRATTAMENTO DELLA SCHIZOFRENIA

I farmaci antipsicotici di prima generazione (*First Generation Antipsychotics* [FGA]), introdotti negli anni '50, sono correntemente utilizzati per il trattamento degli episodi acuti della schizofrenia, per la prevenzione delle ricadute, per il trattamento d'emergenza di problemi comportamentali acuti (sedazione rapida). Il loro impiego ha comunque evidenziato alcuni aspetti che ne limitano i benefici¹:

- circa il 30% dei pazienti con schizofrenia non risponde al trattamento standard con antipsicotici;
- gli FGA non hanno effetti terapeutici su tutte le dimensioni psicopatologiche della schizofrenia: sono, infatti, maggiormente incisivi sulla sintomatologia di tipo positivo e solo parzialmente efficaci sulla sintomatologia negativa;
- la compromissione funzionale nelle attività sociali e occupazionali non è migliorata dal trattamento con antipsicotici anche quando questi sono efficaci nell'alleviare la sintomatologia positiva acuta;
- in alcuni pazienti, essi provocano effetti indesiderati disabilitanti, riducendo così il rapporto beneficio/rischio che guida il trattamento clinico.

La limitata efficacia e i frequenti effetti indesiderati giustificano la scarsa *compliance* in una percentuale di pazienti che varia dal 20 al 55%.

La commercializzazione di clozapina, alla fine degli anni '80, ha promosso la ricerca di nuovi farmaci, più efficaci e meglio tollerati, per il trattamento della schizofrenia, in genere conosciuti come "atipici" o "di seconda generazione" (*Second Generation Antipsychotics* [SGA]) sulla base della loro minore propensione a indurre effetti indesiderati extrapiramidali (*ExtraPyramidal Symptoms* [EPS]) rispetto agli antipsicotici convenzionali o di prima generazione.

Attualmente, la distinzione tra FGA e SGA è ancora poco chiara e le differenze tra le due classi, per quanto riguarda sia l'efficacia clinica sia gli effetti indesiderati, così come risultano dai trial clinici di confronto, sono in gran parte dipendenti dai dosaggi utilizzati.

I risultati degli studi di metanalisi, che hanno valutato i trial clinici di confronto tra FGA e SGA, lasciano infatti aperto il dibattito sulla reale differenza di efficacia tra vecchi e nuovi antipsicotici²⁻⁴.

Emerge chiaramente dai trial e dalle metanalisi, che anche gli SGA, pur essendo mediamente efficaci quanto gli FGA, sono sospesi per intolleranza e/o inefficacia in un elevato numero di casi⁵. Nello studio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), che ha arruolato quasi 1500 pazienti affetti da schizofrenia, perfenazina (FGA) è stata confrontata a olanzapina, quetiapina, risperidone e ziprasidone (SGA), e non a clozapina (altro SGA) perché quest'ultima aveva mostrato già in studi precedenti una chiara maggior efficacia rispetto agli FGA. L'*end-point* primario dello studio era la sospensione della terapia per inefficacia, effetti indesiderati o altro; l'*end-point* secondario era l'efficacia dei vari trattamenti sui sintomi. La percentuale di soggetti che ha abbandonato la terapia prima dei 18 mesi è stata molto elevata in tutti i gruppi (risultando compresa tra il 64% di olanzapina e l'82% di quetiapina).

Tab. 1. Caratteristiche dei principali studi clinici condotti con aripiprazolo. <i>Main clinical studies evaluating aripiprazole.</i>							
Autore, anno (riferimento),	Disegno/Pazienti	Obiettivi	vs.	Dosaggi	Scale	Tollerabilità	Durata del trattamento
Kane, 2002 ⁹	DB, randomizzato, multicentrico/Schizofrenia, disturbo schizoaffettivo	Episodio acuto: efficacia e sicurezza	Placebo	ARI 15 o 30 mg/die; ALO 10 mg/die	PANSS, CGI	Eventi avversi, EPS, PRL, ECG, peso corporeo	4 settimane
Marder, 2003 ²⁰	Metanalisi/Schizofrenia, disturbo schizoaffettivo	Episodio acuto: sicurezza e tollerabilità	Placebo	ARI 2-30 mg/die; ALO 5-20 mg/die	SAS, AIMS, BARS	Eventi avversi, EPS, peso corporeo, QTc, lipidi e glicemia	4-6 settimane
Potkin, 2003 ¹¹	DB, randomizzato, multicentrico/Schizofrenia, disturbo schizoaffettivo	Episodio acuto: efficacia e sicurezza	Placebo	ARI 20 o 30 mg/die; RIS 6 mg/die	PANSS, CGI	Eventi avversi, EPS, peso corporeo, PRL, ECG	4 settimane
McEvoy, 2007 ¹⁰	DB, randomizzato, multicentrico/Schizofrenia	Episodio acuto: efficacia e sicurezza	Placebo	ARI 10 o 15 o 20 mg/die	PANSS; CGI	Eventi avversi, EPS, peso corporeo, PRL, ECG	6 settimane
Pigott, 2003 ¹²	DB, randomizzato, multicentrico/Schizofrenia stabilizzata	Prevenzione delle ricadute: efficacia e sicurezza	Placebo	ARI 15 mg/die	PANSS, CGI	Eventi avversi, ospedalizzazioni, EPS, peso corporeo, PRL, lipidi, glicemia, QTc	26 settimane
Kasper, 2003 ¹³	DB, randomizzato, multicentrico/Schizofrenia	Mantenimento a lungo termine	ALO 10 mg/die	ARI 30 mg/die	PANSS, CGI	Eventi avversi, EPS, peso corporeo, PRL, ECG	52 settimane
Kern, 2006 ⁸⁶	In aperto, randomizzato/Schizofrenia, disturbo schizoaffettivo	Effetti neurocognitivi	OLZ 15 mg/die	ARI 30 mg/die	CVLT, BVRT-R, WCST	Eventi avversi, EPS, peso corporeo, PRL	26 settimane
Chrzanowski, 2007 ⁶⁷	In aperto, randomizzato, multicentrico/Schizofrenia stabilizzata	Effectiveness	OLZ 10-20 mg/die	ARI 15-30 mg/die	PANNS, CGI	Eventi avversi, EPS, acatisia, peso corporeo, lipidi, glicemia, ECG, PRL	52 settimane
Kerwin, 2007 ⁶⁹	In aperto, randomizzato, multicentrico/Schizofrenia	Effectiveness	SOC: OLZ 5-20 mg/die, QUE 100-800 mg/die, RIS 2-16 mg/die	ARI 10-30 mg/die	IAQ, CGI, POM, QLS, IWQoL-Lite	Eventi avversi, EPS, peso corporeo, lipidi, glicemia, PRL	26 settimane
Kane, 2007 ⁸²	DB, randomizzato, multicentrico/Schizofrenia resistente	Pazienti resistenti, efficacia e sicurezza	Perfenazina 8-64 mg/die	ARI 15 o 30 mg/die	PANSS, CGI, QLS	EPS, PRL, ECG, peso corporeo	6 settimane
Wolf, 2007 ⁸⁴	In aperto, randomizzato, multicentrico/Schizofrenia	Effectiveness	Antipsicotico a scelta dello sperimentatore	ARI 10-30 mg/die	CGI, POM, IAQ	Eventi avversi, EPS, PRL	8 settimane

ARI = aripiprazolo; OLZ = olanzapina; RIS = risperidone; ALO = alogiperidolo; QUE = quetiapina; DB = doppio cieco; SOC = standard of care; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; CGI = Clinical Global Impression; SAS = Simpson-Angus Scale; AIMS = Abnormal Involuntary Movements Scale; BARS = Barnes Akathisia Rating Scale; CVLT = California Verbal Learning Test; BVRT-R = Benton Visual Retention Test-Revised; WCST = Wisconsin Card Sorting Test; IAQ = Investigator Assessment Questionnaire; POM = Preference of Medicine; QLS = Quality of Life Scale; IWQoL-Lite = Impact of Weight on Quality of Life Scale; EPS = effetti extra-piramidali; PRL = prolattina; ECG = elettrocardiogramma.

Per quando riguarda l'efficacia clinica, olanzapina è sembrata leggermente migliore rispetto alla vecchia perfenazina, ma tale vantaggio non si è osservato con i rimanenti SGA. Olanzapina è risultata il farmaco che più ha provocato effetti indesiderati sul metabolismo glico-lipidico e aumento di peso; perfenazina è stata quella maggiormente gravata da EPS⁶.

Efficacia di aripiprazolo nel trattamento della schizofrenia

Aripiprazolo è attualmente l'unico agonista parziale della dopamina efficace nel trattamento della schizofrenia ed è il capostipite di una nuova classe di antipsicotici di terza generazione⁷.

Pur non essendo ancora nota, come per gli altri antipsicotici, la correlazione tra struttura molecolare ed effetto antipsicotico, aripiprazolo ha dimostrato attività di agonista parziale dei recettori D2 e 5-HT1A e di antagonista dei recettori 5-HT2A⁸.

Aripiprazolo, a un dosaggio di 10-30 mg/die in monosomministrazione quotidiana, si è dimostrato efficace e ben tollerato in soggetti affetti da disturbo schizofrenico e schizoaffettivo (Tab. I). La maggior parte dei soggetti affetti da disturbo schizofrenico trattati nei trial clinici ha risposto a un dosaggio di 15 mg/die. Dagli studi finora disponibili, si evince che il farmaco è efficace già dalla prima settimana senza necessità di titolazione. I confronti iniziali sono stati condotti tra trattamento e placebo (PL). Tre studi a breve termine controllati vs. PL della durata di 4 settimane hanno verificato l'efficacia di aripiprazolo⁹⁻¹¹. Due hanno utilizzato aloperidolo come controllo^{9,10} e uno risperidone¹¹. I pazienti inclusi in questi studi presentavano un episodio acuto di schizofrenia e in precedenza avevano risposto ai trattamenti con farmaci antipsicotici (Tab. I).

In questi studi, aripiprazolo (10, 15, 20 e 30 mg/die), aloperidolo 10 mg/die e risperidone 6 mg/die hanno indotto miglioramenti statisticamente significativi rispetto al PL nei punteggi totali della *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS) e della *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Soltanto nei gruppi con aripiprazolo le percentuali di *responders* sono state significativamente superiori rispetto al PL. Aripiprazolo ha dimostrato di essere una terapia efficace, in un *range* di dosaggio che è ritenuto ormai consolidato (10-30 mg/die).

Due studi a lungo termine hanno confermato l'efficacia clinica di aripiprazolo nel prevenire le ricadute e nel mantenimento della risposta nel tempo^{12,13}. Il primo studio¹², di 26 settimane, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e in gruppi paralleli, ha valutato i tempi di ricaduta in 310 pazienti con schizofrenia cronica stabilizzata, che assumevano aripiprazolo 15 mg/die rispetto a PL (Tab. I). La curva di Kaplan-Meier costruita sul tempo di ricaduta ha mostrato una differenza tra i due gruppi già dopo 20

giorni di trattamento; a 26 settimane (*end-point*) il 62,6% dei soggetti trattati con aripiprazolo non presentava ricadute rispetto al 39,4% dei soggetti trattati con placebo ($p < 0,001$). Dallo studio si conclude che aripiprazolo alla dose di 15 mg, una volta al giorno, costituisce un trattamento efficace e ben tollerato per la prevenzione delle ricadute nei pazienti con schizofrenia cronica stabilizzata.

Il secondo studio¹³ ha analizzato i dati sull'efficacia e la sicurezza di aripiprazolo (30 mg/die, con possibilità di riduzione a 20 mg/die) rispetto ad aloperidolo (10 mg/die, con possibilità di riduzione a 7 mg/die) derivanti da due studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, della durata di 52 settimane, condotti su 1294 pazienti con diagnosi di schizofrenia cronica stabilizzata, in fase di riacutizzazione e con precedente risposta ai trattamenti antipsicotici (Tab. I). Aripiprazolo ha mostrato un'efficacia a lungo termine paragonabile o superiore ad aloperidolo in tutte le misure dei sintomi effettuate con la PANSS e la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). Il tempo di interruzione del trattamento per motivazioni varie era significativamente migliore con aripiprazolo rispetto ad aloperidolo; anche il tempo di interruzione dovuto agli effetti indesiderati o per mancanza d'efficacia era migliore per aripiprazolo. In sintesi, aripiprazolo ha dimostrato efficacia superiore o pari ad aloperidolo con l'aggiunta di benefici per quanto riguarda i profili di sicurezza e tollerabilità.

ANTIPSIKOTICI ED EFFETTI EXTRAPIRAMIDALI

Gli FGA e gli SGA sono dotati di azione antagonista o agonista parziale sui recettori D2. Il blocco di detti recettori è responsabile sia della loro azione antipsicotica sia della comparsa di alcuni effetti indesiderati, tra cui spiccano le manifestazioni motorie di tipo extrapiramidale (EPS).

È, oggi, ampiamente documentato che gli EPS rappresentano effetti indesiderati mal tollerati e con un potenziale di disabilità notevole per il paziente; essi costituiscono un serio problema anche per il clinico e per i familiari del paziente. La presenza di EPS è di ostacolo per le pratiche di riabilitazione e porta, inevitabilmente, a isolamento sociale, riduzione delle prospettive di reinserimento sociale e lavorativo e, in definitiva, a un peggioramento della qualità di vita. Inoltre, gli EPS hanno un impatto negativo sull'esito dei trattamenti in quanto peggiorano la *compliance* del paziente^{14,15}. Per di più, la non adesione ai trattamenti aumenta il rischio di riacutizzazioni della sintomatologia psicotica con necessità di riospedalizzazione e incremento dei costi sanitari¹⁶. Un'ulteriore analisi dei dati dello studio CATIE conferma che la comparsa di EPS nel corso del trattamento era stata responsabile di circa il 10% dei casi di interruzione del trattamento per qualsiasi causa e di ben il 25%

dei casi di interruzione del trattamento per effetti indesiderati. Tale fenomeno risultava addirittura il doppio tra i pazienti trattati con perfenazina (sebbene all'arruolamento quelli che già presentavano discinesie tardive non erano stati assegnati a questo gruppo) rispetto a quelli trattati con SGA¹⁷. La riduzione dell'incidenza di EPS rappresenta dunque ancora un *target* di primaria importanza nel trattamento farmacologico della schizofrenia.

Numerosi studi di confronto e le metanalisi confermano che gli SGA hanno un rischio di induzione di EPS significativamente ridotto rispetto agli FGA. Per quanto concerne gli EPS acuti, la metanalisi di Leucht et al.¹⁸, che ha esaminato 19 studi nei quali SGA come risperidone, olanzapina e quetiapina sono stati confrontati con aloperidolo, dimostra che ciascuno degli SGA è associato alla comparsa di EPS in percentuale significativamente minore rispetto ad aloperidolo. Alle stesse conclusioni arriva una metanalisi condotta su 52 studi di confronto tra clozapina, risperidone, olanzapina e quetiapina verso aloperidolo o clorpromazina². In un'altra metanalisi, invece, viene sottolineato come la dose dell'antipsicotico sia rilevante in termini di incidenza di EPS⁴. Infatti, quando gli FGA sono impiegati a dosaggi giornalieri equivalenti a dosaggi inferiori o uguali a 600 mg/die di clorpromazina, non sembra emergere alcun vantaggio degli SGA tranne che per clozapina.

Per ciò che riguarda gli EPS tardivi, Corell et al.¹⁹ hanno condotto una revisione sistematica di 11 studi di durata superiore a un anno, che includevano risperidone, olanzapina, quetiapina, amisulpride e ziprasidone, e di 3 studi con aloperidolo e hanno calcolato un'incidenza cumulativa di discinesie tardive per tutto il gruppo degli SGA di 2,1% verso il 5,4% con aloperidolo. Tale dato, anche se necessita di essere confermato in studi osservazionali o prospettici, condotti per periodi di tempo più lunghi, dimostra che il rischio di induzione di discinesie tardive è inferiore con gli SGA.

Aripiprazolo ed effetti extrapiramidali

Per quanto concerne aripiprazolo, in uno studio di confronto con placebo e aloperidolo (10 mg/die) come controllo attivo, ai dosaggi di 15 o 30 mg/die è risultato associato a una frequenza di EPS acuti non dissimile dal PL e significativamente inferiore ad aloperidolo⁹; Marder et al.²⁰, analizzando i dati di 5 differenti studi di fase II e III di confronto tra aripiprazolo, PL e aloperidolo hanno riportato una frequenza di EPS acuti con aripiprazolo pari al 21,1%, assolutamente simile a quella del PL (19,4%), ma significativamente inferiore a quella di aloperidolo (43,5%). Tuttavia sia aripiprazolo sia aloperidolo risultavano associati a un'incidenza significativamente maggiore di acatisia all'inizio del trattamento rispetto al PL. In ogni caso, la percentuale di soggetti che avevano abbandonato il trattamento a causa degli EPS risultava assolutamente simile tra aripiprazolo (0,8%) e PL (0%) e significativamente più alta per aloperidolo (3,0%). Una revisione sistematica includente 4 studi di confronto tra aripiprazolo (dosaggio giornaliero: 2-30 mg/die; 1220 pazienti) e aloperidolo (dosaggio giornaliero 10 mg/die; 634 pazienti) ha confermato un'incidenza di EPS (valutata in base al numero di pazienti che avevano ricevuto un farmaco anti-parkinsoniano almeno una volta nel corso del trattamento) del 21,6% per aripiprazolo e del 51,26% per aloperidolo²¹.

Infine, Miller et al.²² hanno analizzato l'incidenza di discinesie tardive riportate in due studi a lungo termine di confronto tra aripiprazolo e aloperidolo. Dopo un anno di trattamento, 12 dei 786 pazienti trattati con aripiprazolo (1,53%) e 27 dei 391 trattati con aloperidolo (6,91%) hanno presentato per la prima volta la comparsa di discinesie tardive. Aripiprazolo, inoltre, si è mostrato efficace nel trattamento di discinesie tardive indotte da FGA²³.

Tab. II. Frequenza di sintomi extrapiramidali (EPS) acuti e discinesie tardive in corso di trattamento con farmaci antipsicotici di prima (FGA) e seconda (SGA) generazione. *Frequency of acute extrapyramidal symptoms (EPS) and tardive dyskinesia during treatment with first (FGA) and second (SGA) generation antipsychotics.*

	EPS acuti	Discinesia tardiva
FGA	25-55%	5-25% (aumenta con gli anni di trattamento)
SGA		
Clozapina	12%	Case reports
Risperidone	Dose-dipendente > 6-8 mg/die = FGA	0,22-0,66%
Olanzapina	18%	0,5-1%
Quetiapina	6,2%	0,74-2,7%
Ziprasidone	21% (acatisia)	Case reports
Aripiprazolo	3,9-20% (acatisia)	1,5%

In definitiva, per quanto le stime di prevalenza varino da uno studio all'altro, oggi si ritiene che EPS acuti compaiano nel 25-75% dei soggetti trattati con FGA e che il 5-25% di questi vada incontro a discinesie tardive con un'incidenza di queste ultime stimata intorno al 5% per ogni anno di trattamento per i primi 10 anni²⁴⁻²⁶. Nell'ambito della classe degli SGA, il farmaco maggiormente associato alla comparsa di EPS acuti è risperidone, per il quale a dosaggi superiori ai 6-8 mg/die è stata riportata un'incidenza di EPS pari a quella degli FGA²⁷⁻²⁸, mentre clozapina e quetiapina sono quelli meno gravati in assoluto di tali effetti indesiderati²⁹⁻³⁰. Aripiprazolo sembra maggiormente associato all'induzione di acatisia all'inizio del trattamento e meno agli altri EPS acuti (Tab. II). L'incidenza di EPS tardivi, invece, appare comunque significativamente più bassa per ciascuno dei farmaci di questa classe nei confronti degli FGA. Per di più, gli SGA sono attualmente considerati i farmaci di I scelta per il trattamento delle discinesie tardive indotte da FGA³¹⁻³³.

Sindrome maligna da neurolettici

Tra gli EPS viene anche considerata la sindrome maligna da neurolettici, un effetto indesiderato molto grave, secondo alcuni idiosincrasico, legato all'improvviso blocco dei recettori D2 in seguito alle prime somministrazioni di un farmaco antipsicotico. Essa è clinicamente caratterizzata da instabilità del sistema nervoso autonomo e delle funzioni da questo controllate, EPS, iperpiressia e alterazioni dello stato di coscienza. L'incidenza di detta sindrome con gli FGA non è esattamente nota; stime della letteratura la riportano in un *range* compreso tra lo 0,02% e il 2,4% dei pazienti che ricevono un FGA, con un tasso di mortalità compreso tra il 15% e il 45% dei casi³⁴. Una revisione della letteratura fino a gennaio 2003³⁵ ha identificato 68 casi di sindrome maligna insorti in seguito a trattamento con clozapina, olanzapina, quetiapina o risperidone; di questi soltanto tre hanno avuto un esito fatale. Alcuni casi di sindrome maligna dopo somministrazione di aripiprazolo sono stati riportati in letteratura dal 2004 ad oggi³⁶⁻³⁹. Nessuno di essi ha avuto esito fatale. Tali dati suggeriscono che l'evenienza di sviluppare una sindrome maligna permane con gli SGA, ma la sua gravità sembra decisamente meno severa rispetto a quelle indotte da FGA.

In conclusione, i dati della letteratura sono abbastanza concordi nel sostenere che il rischio di EPS è significativamente più basso con gli SGA, ma dimostrano anche che, per quanto ridotto, questo rischio non è zero e che i vari composti della classe non sono tutti uguali tra loro. Queste differenze devono essere tenute in considerazione nella scelta del trattamento antipsicotico più adeguato per ogni singolo paziente.

AUMENTO PONDERALE, DIABETE, IPERLIPIDEMIE E SINDROME METABOLICA

I soggetti affetti da schizofrenia presentano indici di mortalità decisamente superiori rispetto alla popolazione generale, con tassi fino a 2-3 volte maggiori e con una attesa di vita ridotta di circa 10 anni⁴⁰.

Studi clinici ed epidemiologici indicano che i soggetti affetti da schizofrenia mostrano percentuali più elevate di aumento ponderale, obesità e diabete mellito rispetto a popolazioni di controllo⁴¹, suggerendo che la sola presenza di un disturbo mentale grave, come la schizofrenia, possa di per sé indurre alterazioni del metabolismo, molto probabilmente legate anche ad associazioni di tipo genetico⁴².

Nel 1999, Allison e Fontaine⁴³ hanno confrontato la distribuzione dei valori di indice di massa corporea (*Body Mass Index* [BMI]: peso in kg/altezza² in m²) in soggetti rappresentativi della popolazione generale e pazienti affetti da schizofrenia, utilizzando, nel gruppo di controllo, anche i dati della terza *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES-III): la *survey* ha rilevato tra il 1988 e il 1994 i dati di altezza e peso corporeo di circa 18.000 soggetti, rappresentativi della popolazione generale degli Stati Uniti, non istituzionalizzata; tali dati sono stati confrontati con quelli di oltre 2000 pazienti affetti da schizofrenia. I risultati hanno evidenziato che i pazienti affetti da schizofrenia presentavano sovrappeso e obesità in maniera decisamente superiore rispetto alla popolazione generale; tale evenienza, inoltre, era più marcata in soggetti di sesso femminile.

Attualmente, negli Stati Uniti, si stima che la popolazione affetta da schizofrenia presenti una prevalenza di obesità tra il 40 e il 60% mentre la popolazione generale mostri un tasso di obesità di circa il 30%⁴⁴. Il rischio di aumento ponderale connesso con la schizofrenia è ulteriormente amplificato dall'uso di vari farmaci. L'aumento ponderale, infatti, è un effetto indesiderato frequente con i farmaci antipsicotici, sia gli FGA sia soprattutto alcuni degli SGA⁴⁵⁻⁴⁷. Recenti revisioni della letteratura indicano tra il 25 e il 50% la possibilità di aumento ponderale durante il trattamento con tali agenti⁴⁸⁻⁴⁹.

I primi studi sull'associazione tra uso degli antipsicotici nei pazienti affetti da schizofrenia e aumento ponderale risalgono addirittura alla fine degli anni '50 e ai primi anni '60⁵⁰⁻⁵¹, con l'introduzione in clinica di clorpromazina. Accanto ai primi spettacolari risultati sulla sintomatologia psicotica fu comunemente osservato, nei pazienti trattati, un sostanziale incremento ponderale.

A tale proposito, Planansky, nel 1958⁵², pubblicava: "È chiaro che l'introduzione dei tranquillanti maggiori su scala di massa ha introdotto una nuova problematica nei reparti degli ospedali psichiatrici: obesità su scala di massa".

Le osservazioni di Planansky non furono isolate. Le preoccupazioni su tale argomento continuarono negli anni successivi e, attualmente, le problematiche metaboliche sono uno dei maggiori *focus* di ricerca nell'ambito del trattamento farmacologico della schizofrenia.

Naturalmente, non tutti gli aumenti ponderali dei pazienti sono in relazione al trattamento farmacologico. Fattori inerenti alla stessa malattia psichiatrica, come il *craving* per il cibo, la ripresa del peso corporeo in fase di guarigione, dopo un calo ponderale espressione del ridotto appetito dovuto alla malattia stessa, stili di vita sedentaria e alimentazione disordinata, possono contribuire all'incremento ponderale⁵³. Il confronto tra il peso precedente la malattia e il trattamento con il peso durante la terapia è di aiuto per distinguere tra loro i fattori legati allo stato morboso e quelli legati al trattamento.

L'effetto del trattamento con antipsicotici sul peso corporeo non solo differisce tra i vari principi attivi, ma anche tra i differenti soggetti. Alcuni parametri clinici possono essere usati come predittori di aumento ponderale. Tra questi possiamo includere il dosaggio e la durata del trattamento, la durata della malattia, la risposta clinica, l'età, il sesso, la razza, il fumo, la deviazione dal normale del BMI premorboso e prima del trattamento, fattori ambientali e le eventuali alterazioni dell'appetito^{48 54}. La progressione dell'aumento ponderale è abbastanza specifica per i vari antipsicotici. Ad esempio, clozapina e olanzapina raggiungono il *plateau* tra la trentanovesima e la cinquantaduesima settimana di trattamento mentre i pazienti che assumono ziprasidone, risperidone o quetiapina raggiungono il *plateau* nei primi mesi di trattamento⁵⁵.

L'eccesso ponderale indotto dagli antipsicotici può, come evidenziato da molte ricerche, indurre anche

stati di marcata obesità, insulino-resistenza, diabete di tipo 2, iperlipidemia e sindrome metabolica⁵⁶.

Non è sufficiente, oggi, misurare l'obesità solo con il BMI. Bisogna sempre valutare la circonferenza addominale (valore limite normale pari a 102 cm negli uomini e 88 cm nelle donne) che esprime l'entità dell'obesità centrale, predittore indipendente di rischio cardiovascolare per l'attività endocrina degli adipociti, che sintetizzano numerose citochine sfavorevoli a livello cardiovascolare e riducono il contenuto di adiponectina, che possiede invece effetti protettivi. Inoltre, l'obesità addominale, quando associata a insulino-resistenza, configura il quadro della sindrome metabolica. In questo caso si associano spesso dislipidemia, alterazioni del metabolismo glicemico, ipertensione arteriosa e steatosi epatica secondo i criteri del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), oggi da tutti accettati⁵⁷.

Dagli studi osservazionali e di metanalisi^{40 58 59} emerge un aumento significativo dell'incidenza di obesità e del sovrappeso che arriva fino al 45-60% dei pazienti affetti da schizofrenia in trattamento con antipsicotici, rispetto al 30% della popolazione generale, con inevitabile aumento di incidenza di sindrome metabolica e del rischio cardiovascolare (in particolare infarto miocardico, ictus, scompenso cardiaco).

Come abbiamo detto, i farmaci antipsicotici differiscono nella loro potenzialità di indurre effetti indesiderati di tipo metabolico. I maggiori responsabili sembrano essere olanzapina e clozapina, in posizione intermedia si collocano quetiapina e risperidone, mentre scarsi o nulli effetti hanno ziprasidone e aripiprazolo^{40 44 59 60-62} (Tab. III).

I meccanismi farmacodinamici alla base delle alterazioni metaboliche indotte dai farmaci antipsicotici

Tab. III. Antipsicotici e rischio di aumento di peso, diabete e dislipidemia (ADA-APA-AAACE-NAASO Consensus). *Antipsychotics and risk for weight gain, diabetes and dyslipidaemia ADA-APA-AAACE-NAASO Consensus*.

Farmaco	Aumento di peso	Rischio di diabete	Dislipidemia
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidone	++	D	D
Quetiapina	++	D	D
Aripiprazolo	+/-	-	-
Ziprasidone	+/-	-	-

+ = effetto aumentato; - = nessun effetto; D = risultati discrepanti.

Modificata da *American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologist, North American Association for the Study of Obesity*⁴².

non sono ancora completamente noti, per quanto sembra che le interazioni con il sistema serotoninergico e con quello istaminergico possano svolgere un ruolo significativo ⁶³.

Per olanzapina, recentemente, è stato dimostrato utilizzando la tecnica di *clamp*, un meccanismo che favorisce il deposito di grasso viscerale e l'insulino-resistenza ⁶⁴. Il “*clamp* iperinsulinemico euglicemico” misura la quantità di glucosio necessaria a compensare un aumento dei livelli di insulina senza causare ipoglicemia. È una metodica prevalentemente impiegata in ricerca clinica, ritenuta il *gold standard* nello studio e nella quantificazione della resistenza all'insulina ⁶⁵.

Aripiprazolo ed effetti metabolici

Per quanto riguarda aripiprazolo, si può affermare che l'uso di questo antipsicotico ha effetti metabolici pressoché trascurabili sia sull'aumento ponderale e l'obesità sia sull'incidenza di diabete mellito, dislipidemia e sindrome metabolica ⁶⁶⁻⁶⁸.

Gli studi verso PL di Potkin et al. ¹¹, Pigott et al. ¹², e Marder et al. ²⁰, sul rapporto tra impiego di aripiprazolo e aumento ponderale hanno dimostrato che

aripiprazolo, sia nel breve termine (4 settimane) sia nel lungo termine (26 settimane), non induce alcun significativo aumento di peso né alterazioni di tipo metabolico.

Lo studio multicentrico STAR (*Schizophrenia Trial of Aripiprazole*) del 2007 ⁶⁹, oltre a confermare l'efficacia di aripiprazolo quale antipsicotico, ha rimarcato la sua neutralità sugli effetti indesiderati metabolici molto frequenti con gli altri antipsicotici.

Spurling et al. in un recente lavoro ⁷⁰ hanno confermato le conclusioni di Casey et al. ⁷¹ evidenziando il miglioramento dei parametri metabolici e la perdita di peso (in particolare un calo della colesterolemia LDL [lipoproteine a bassa densità] e di peso corporeo di oltre 5 kg mediamente in 6 mesi) in pazienti cui è stato somministrato aripiprazolo in sostituzione di precedente terapia con altri antipsicotici (Tab. IV).

La paura di aumentare di peso è, secondo studi recenti ⁵⁸, uno dei principali fattori che influenzano negativamente la *compliance* farmacologica, nel lungo periodo, durante il trattamento della schizofrenia.

Inoltre, il ritiro sociale, uno tra i più comuni sintomi della schizofrenia, si acuisce nei pazienti che

Tab. IV. Benefici potenziali conseguenti allo *switch* tra farmaci antipsicotici. *Potential benefits of switching between antipsychotics.*

	ARI	OLZ	QUE	RIS
AL	↓ ↓ EPS ↓ ↓ PRL ↓ Acatisia ↓ Sedazione	↓ ↓ Acatisia ↓ ↓ EPS ↓ ↓ PRL	↓ ↓ ↓ Acatisia ↓ ↓ ↓ EPS ↓ ↓ PRL	↓ Acatisia ↓ EPS
ARI		↓ Acatisia ↓ Insonnia	↓ ↓ Acatisia ↓ EPS ↓ Insonnia	↓ Insonnia
QUE	↓ ↓ Sedazione ↓ Dislipidemia ↓ IPO ORTO ↓ Peso	↓ IPO ORTO		↓ Sedazione
RIS	↓ ↓ ↓ PRL ↓ Dislipidemia ↓ EPS ↓ IPO ORTO ↓ Sedazione ↓ Peso	↓ ↓ Acatisia ↓ ↓ EPS ↓ ↓ PRL ↓ ↓ IPO ORTO	↓ ↓ ↓ Acatisia ↓ ↓ ↓ EPS ↓ ↓ ↓ PRL	
OLZ	↓ ↓ ↓ Dislipidemia ↓ ↓ ↓ Peso ↓ ↓ Sedazione ↓ PRL		↓ Acatisia ↓ Dislipidemia ↓ EPS ↓ PRL ↓ Peso	↓ Dislipidemia ↓ Sedazione ↓ Peso

ARI = aripiprazolo; OLZ = olanzapina; QUE = quetiapina; RIS = risperidone; ALO = aloperidolo; EPS = effetti extra-piramidali; PRL = prolattina; IPO ORTO = ipotensione ortostatica.

presentano marcato aumento ponderale. I pazienti obesi sono, infatti stigmatizzati e discriminati nella vita quotidiana, in aree come il lavoro, l'educazione scolastica e la salute. Essere sofferenti di una grave patologia mentale come la schizofrenia e per di più obesi non può che ampliare la sensazione di disagio, la scarsa stima di se stessi, i sensi di colpa, che rinforzano il già marcato ritiro sociale ⁷². Quindi, il sovrappeso, aggiunto alla patologia mentale di base, non fa altro che danneggiare ulteriormente il già basso livello di qualità della vita di questi pazienti ⁷³.

EFFETTI INDESIDERATI DI TIPO CARDIOVASCOLARE

La revisione critica di Haddad e Scherma ⁶⁰ ha dimostrato che l'uso di antipsicotici può comportare alcuni effetti indesiderati a carico dell'apparato cardiovascolare.

Quasi tutti gli antipsicotici provocano una lieve ipotensione ortostatica specie se usati ad alto dosaggio. Per quanto riguarda il prolungamento del QT corretto (QTc), espressione di un'alterata depolarizzazione associata spesso a ipokaliemia e ad aritmie anche fatali e torsioni di punta, si può affermare che gli antipsicotici possono prolungare il QTc e ciò vale per pimozide e tioridazina tra gli FGA, per lo ziprasidone e il sertindolo tra gli SGA. Non vi sono segnalazioni in letteratura in questo senso riguardanti aripiprazolo.

Altri effetti maggiori, cioè casi di miocarditi pericarditi e miocardiopatia dilatativa, sono solo appannaggio di pazienti con schizofrenia in terapia con clozapina ^{74 75}.

Il tema degli effetti indesiderati di tipo cardiovascolare è stato recentemente oggetto di attenzione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Con determinazione 28 febbraio 2007, infatti, l'AIFA ha richiesto di introdurre delle modifiche negli stampati delle specialità italiane contenenti antipsicotici autorizzate con procedura nazionale. La principale modifica consiste nel menzionare tra le precauzioni d'uso il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc. In caso di somministrazione di aloperidolo, in particolare, il prolungamento dell'intervallo QTc costituisce una controindicazione, come pure l'uso concomitante di farmaci che prolungano il QTc. Sempre in relazione a questo farmaco, sono espressamente richiesti un ECG di base prima di iniziare il trattamento, e il monitoraggio dell'ECG in corso di trattamento.

PROLATTINA E DISFUNZIONI SESSUALI

Gli antipsicotici possono causare disfunzioni sessuali attraverso molteplici meccanismi; tra questi si possono includere la sedazione, l'iperprolattinemia (che agisce direttamente o indirettamente mediante ipogonadismo secondario) e la loro azione antagonistica a livello dei recettori alfa-adrenergici, dopaminergici, istaminergici e muscarinici.

In un'indagine eseguita mediante questionario, il 43% dei soggetti trattati con farmaci antipsicotici ha riportato la presenza di disfunzioni sessuali ⁷⁶. La prevalenza reale di dette disfunzioni non è chiara sia nel confronto tra FGA e SGA sia tra le diverse molecole all'interno dei due gruppi. Anche gli strumenti di rilevamento possono avere importanza nel deter-

Tab. V. Caratteristiche e incidenza di disfunzioni sessuali in corso di trattamento con SGA. *Characteristics and incidence of sexual dysfunctions during treatment with aripiprazole.*

	CLZ	RIS	OLZ	QUE	ZIP	ARI
Aumento PRL	5%	69%	6%	6%	Raro	Riduzione
Priapismo	Raro	Raro	0,1%	Rarissimo	Rarissimo	
Impotenza	Rara		d.d.	< 0,1%	< 0,1%	
Alterazioni dell'eiaculazione	1%	< 0,1%		< 0,1%	< 0,1%	
Amenorrea	#	2%		< 0,1%	< 0,1%	
Galattorrea	#	< 0,1%			< 0,1%	
Ginecomastia	#	< 0,1%				
Alterazioni mestruali		24%	14%	< 1%		
Alterazioni dell'orgasmo		0,1%				
Secchezza vaginale		0,1%				
Media delle "disfunzioni sessuali"		30%	10%	18%		Rari

minimo di tale incertezza. In uno studio ⁷⁷ riguardante soggetti trattati con quetiapina e risperidone, la prevalenza di questo tipo di patologia passava dal 11,7%, se riportato spontaneamente, al 32% se valutato attraverso un'intervista semi-strutturata.

Le disfunzioni sessuali possono essere così riassunte:

A. Sesso maschile:

- disturbi dell'erezione (raggiungere e mantenere) e dell'iaculazione (spontanea, retrograda);
- riduzione della libido e della qualità dell'orgasmo;
- priapismo.

B. Sesso femminile:

- riduzione della libido e della qualità dell'orgasmo;
- difficoltà a raggiungere l'orgasmo sino all'anorgasmia;
- dispareunia, secchezza e atrofia della mucosa vaginale;
- turbe mestruali;
- galattorrea.

In Tabella V sono riassunti i dati relativi alle disfunzioni sessuali durante la terapia con SGA (la prevalenza è comunque spesso dose dipendente).

Prolattina e aripiprazolo

Nel già citato lavoro di Marder ²⁰, che prende in esame i dati provenienti da cinque lavori in doppio cieco, controllati, randomizzati e multicentrici, aripiprazolo è risultato associato a una riduzione dei livelli medi di prolattina (PRL) basali del 56,5% contro lo 0,0% del PL in pazienti che presentavano alterazioni dei valori al *baseline*. Nei soggetti trattati con aloperidolo, il livello medio della PRL è risultato aumentato del 120,0% rispetto al basale. Tale netta differenza di comportamento sui livelli della PRL è risultata conservata e ancor più enfatizzata nei soggetti che al *baseline* avevano livelli di PRL sierica vicino ai valori elevati del *range* di normalità.

Steven et al. ⁷⁸ hanno confrontato i livelli medi di PRL sierica in quattro gruppi di soggetti trattati, rispettivamente, con placebo (gruppo A), aripiprazolo 20 mg/die (gruppo B), aripiprazolo 30 mg/die (gruppo C) e risperidone 6 mg/die (gruppo D). Mentre nel gruppo D si è osservato un aumento medio di PRL pari a 47,9 ng/ml, nel gruppo placebo si è avuto un incremento di 0,1 ng/ml; nei gruppi B e C, al contrario, si è evidenziato una riduzione dei livelli sierici

Tab. VI. "Altri" effetti indesiderati: *range* di incidenza (%) in studi in doppio cieco controllati con placebo e/o controllo attivo e in aperto con controllo attivo, a breve termine. "Other" adverse events: incidence rate (%) in double blind, placebo-controlled and active drug-controlled, and in open, active-drug controlled, short-term clinical trials.

Trattamento n. di casi per analisi di <i>safety</i>	Studi in doppio cieco					Studi in aperto	
	PL* (n = 516)	ARI† (n = 1280)	ALO‡ (n = 200)	PERF§ (n = 144)	RIS¶ (n = 99)	ARI** (n = 1921)	Ctr (SoC) (Standard of care)** (n = 403)
Cefalea	24,5-28	16,3-35	29	9	31	8,4-11	6,3-8
Agitazione	23-34,6	16,3-31	36	16,7	22	< 5-7	< 5
Insonnia	18,6-22	22-24,2	24	20,8	20	16-24	11,1-12
Dispepsia	15,5-21	3,3-16	10,5	3,3	12	< 5	< 5
Ansia	18-24	10,5-25,1	33	12,5	18	< 5-9,1	< 5-7,6
Nausea	< 5-10	< 5-13	11	< 5	12	10,2-16	4,2-6
Vomito	6-7	8-15	11,5	< 5	8	5-6	< 5-2,1
Sensazione di testa leggera	6,5-9	1,3-12	9	6,9	11	< 5-6	< 5-6
Sedazione/sonnolenza	8-11	2,6-19	20,5	6,9	14	3,2-8	6,9-12
Stipsi	3-7,7	7-11	10	< 5	11	< 5	< 5

Mostrati solo effetti presenti in almeno il 5% della popolazione di ciascun gruppo di trattamento.

Caratteristiche degli studi, lunghezza del trattamento, dosi, disegno sono illustrati in Tabella I.

PL = placebo; ARI = aripiprazolo; ALO = aloperidolo; PERF = perfenazina; RIS = risperidone; Ctr (SoC) = controllo (*standard of care*).

* include Potkin et al. 2003 ¹¹, Marder et al. 2003 ²⁰; † include Potkin et al. 2003 ¹¹, Marder et al. 2003 ²⁰, Kane et al. 2007 ⁸²; ‡ include Marder et al. 2003 ²⁰; § include Kane et al. 2007 ⁸²; ¶ include Potkin et al. 2003 ¹¹; ** include Tandon et al. 2006 ⁸⁵ e Wolf et al. 2007 ⁸⁴; †† *standard of care* includeva: ziprasidone, amisulpiride, quetiapina, olanzapina, risperidone, clozapina, antipsicotici classici.

medi di PRL pari a 6,6 e 6,4 ng/ml, rispettivamente. Nettissima è stata anche la differenza nella prevalenza dei soggetti che presentavano un incremento ≥ 23 ng/ml (pari al limite più elevato del *range* di riferimento del laboratorio). Infatti, mentre nel gruppo C si è registrata una prevalenza del 3,3% e nel gruppo B del 4,1%, nei gruppi A e D si è potuto registrare valori, rispettivamente, pari al 10,3% e 90,5%. A simili conclusioni sono giunti anche El-Sayeth et al.⁷ in una recente *review* sistematica, in cui sono stati presi in considerazione 10 *trial* randomizzati, di cui 9 in doppio cieco, con impiego di aripiprazolo a dosaggio variabile tra 10 e 30 mg/die vs. altri antipsicotici o PL in soggetti con schizofrenia.

Shim et al.⁷⁹ hanno descritto gli effetti sulla PRL dell'aggiunta di aripiprazolo o PL a un trattamento con aloperidolo a dosaggio fisso. Lo studio aveva una durata di 8 settimane e prevedeva l'aggiunta di aripiprazolo a dosaggio di 15 mg/die nelle prime 4 settimane e 30 mg/die nelle 4 settimane successive oppure PL. Una normalizzazione della prolattinemia si è verificata solo nel 3,6% dei soggetti trattati con aloperidolo + PL, ma ben nell'88,5% di quelli cui fu aggiunto aripiprazolo, suggerendo che questo farmaco può avere un effetto anche nella normalizzazione delle iperprolattinemie indotte da FGA.

Questa peculiarità di aripiprazolo è stata valutata in uno studio pilota definito *small-scale open-label study*⁸⁰. Sette donne affette da schizofrenia con iperprolattinemia sintomatica ($167,6 \pm 58,0$ ng/ml) sono state trattate con aripiprazolo (10-20 mg/die) per 8 settimane, dopo un precedente trattamento con amisulpiride o risperidone. La PRL alla quarta settimana è risultata, in media, $8,8 \pm 5,5$ ng/ml e la sintomatologia correlabile all'iperprolattinemia era scomparsa in tutte le pazienti.

Nello studio STAR⁶⁹, multicentrico, randomizzato, in aperto, aripiprazolo è stato confrontato con trattamenti standard (*standard of care*) a base di olanzapina, quetiapina o risperidone (usati a dosaggi ottimali per ogni singolo paziente). Si è osservato un aumento della prolattinemia clinicamente rilevante solo nel 16,8% dei soggetti trattati con aripiprazolo contro il 54,4% di quelli trattati con *standard of care*.

ALTRI EFFETTI INDESIDERATI

Osservazioni provenienti da campioni valutati in studi con disegno doppio cieco controllato a breve termine

Molteplici sono gli studi che hanno dedicato una sezione specifica alla tollerabilità miscelanea non trattata nelle precedenti sezioni di questa *review*, che spazia da effetti indesiderati di tipo gastroenterico alla cefalea ad ansia-agitazione-sedazione. Le Tabelle VI e VII riassumono i dati provenienti dai diversi studi disponibili in doppio cieco e in aperto,

a breve e lungo termine, tutti controllati vs. controllo attivo e/o PL.

La più completa fonte specifica sulla tollerabilità di aripiprazolo a breve termine è costituita da un'analisi di dati aggregati da 5 studi controllati in doppio cieco vs. PL, di cui tre con controllo attivo di aloperidolo della durata di 4-6 settimane, provenienti dal database registrativo del farmaco per la *Food and Drug Administration* (FDA)²⁰ (Tab. VI).

Lo studio si proponeva di offrire una visione globale di tollerabilità sulla base epidemiologica di un numero elevato di pazienti, con tutte le importanti condizioni di osservazione a garanzia di una corretta valutazione della *safety*, in un'area fortemente influenzata dai giudizi soggettivi di sperimentatori e pazienti (ad es. nausea, cefalea, sensazione di testa leggera ecc.). Questi effetti indesiderati includono quelli a esordio precoce, presenti già nei primi giorni/settimane di trattamento, con il manifestarsi all'introduzione del farmaco o all'aumento del dosaggio. Questo gruppo di effetti indesiderati non ha influenzato l'adesione del trattamento: infatti, le interruzioni dovute a questi specifici effetti indesiderati si sono verificate solo nel 7% dei pazienti trattati con aripiprazolo, rispetto a 8% di aloperidolo e 10% del PL.

Tra gli altri effetti indesiderati causa di *drop-out* troviamo l'agitazione: nell'1,9% dei pazienti trattati con PL, nello 0,6% di quelli trattati con aripiprazolo e in nessuno dei pazienti trattati con aloperidolo.

Inoltre, non si sono osservate differenze significative tra aripiprazolo, PL e aloperidolo, per la maggior parte degli altri effetti indesiderati, tranne che per la sedazione/sonnolenza che ha mostrato un'incidenza doppia nel gruppo di pazienti trattati con aloperidolo rispetto al gruppo trattato con aripiprazolo e più che doppio rispetto al gruppo PL.

Se consideriamo che in studi con altri SGA, quale olanzapina, si sono osservati valori più che doppi di incidenza di sedazione/sonnolenza (39,1%) nei confronti di aloperidolo (16,2%)⁸¹, si può concludere che sedazione/sonnolenza, anche se presenti in più del 7% dei casi trattati, sicuramente non sono effetti caratterizzanti aripiprazolo, con tutti i vantaggi di utilizzo derivanti. Va, infatti, considerato che, oltre agli EPS acuti, la sedazione è una delle principali cause di abbandono del trattamento. Nel *pool* dei dati illustrati la sedazione/sonnolenza non compariva tra le cause di interruzione del trattamento per effetto indesiderato e che il follow-up dei casi durante tutta la durata dei trial ha mostrato che, dopo il 28° giorno di trattamento, l'incidenza di sonnolenza/sedazione è diminuita al 2,2% per aripiprazolo vs. 1,6% del PL, suggerendo la transitorietà di tale effetto indesiderato.

Al contrario, l'incidenza di agitazione non è sembrata significativamente diversa nei tre gruppi di tratta-

mento, seppur numericamente inferiore nel gruppo trattato con aripiprazolo (31 vs. 34,6% di placebo e 36% di aloperidolo); essa ha costituito causa di interruzione del trattamento nello 0,6% dei pazienti trattati con aripiprazolo vs. 1,9% dei pazienti trattati con placebo e nessuno dei pazienti trattati con aloperidolo (Tab. VI).

Un altro recente lavoro è quello di Kane⁸², effettuato su pazienti resistenti al trattamento con FGA e SGA. L'interesse dello studio rispetto a questo gruppo di effetti indesiderati sta nella presenza, nel disegno in doppio cieco randomizzato, di un controllo con perfenazina, fenotiazinico a media potenza, pertanto potenzialmente diverso da aloperidolo nel profilo di effetti indesiderati. I risultati indicano, nel gruppo trattato con aripiprazolo, una maggiore incidenza di dispepsia e cefalea, mentre il gruppo trattato con perfenazina manifestava valori 1,6 e 4,3 volte superiori, rispettivamente per sedazione/sonnolenza e sensazione di testa leggera. L'insonnia e l'agitazione, che negli altri studi differenziavano aripiprazolo dal controllo attivo, sono in questo studio ugualmente rappresentate (Tab. VI).

A completamento di questo livello di informazione si può citare il recente lavoro di McEvoy¹⁰, che illustra efficacia e tollerabilità di aripiprazolo in uno studio in doppio cieco controllato della durata di 6 settimane, effettuato con 3 dosi fisse di aripiprazolo (10, 15 e 20 mg/die). Anche in questo studio, la gravità di questa serie di possibili effetti indesiderati è risultata prevalentemente lieve o moderata. Tra gli effetti indesiderati con incidenza superiore a placebo, per cefalea, insonnia, nausea e vomito, sensazione di testa leggera, sedazione/sonnolenza e stipsi è emersa una tendenza alla correlazione con la dose.

In un quarto studio di Potkin et al.¹¹, aripiprazolo 20 mg/die (101 pazienti) e 30 mg/die (100 pazienti) è stato confrontato con risperidone 6 mg (99 pazienti) come controllo attivo, e con PL (103 pazienti) secondo un disegno in doppio cieco. In questo studio si osserva che, alle fasce più alte di dosaggio, si perde l'effetto dose dipendente osservato nello studio con dosi più basse¹⁰ e se paragoniamo le incidenze del dosaggio più alto di aripiprazolo con quelle di risperidone, osserviamo una tollerabilità per questa serie di effetti indesiderati sostanzialmente analoga (Tab. VI).

Per quanto riguarda l'osservazione in aperto a breve/medio termine, i principali studi disponibili sono gli studi BETA (*Broad Effectiveness Trial with Aripiprazole*)⁸³, svolto negli Stati Uniti, e EU-BETA, svolto in Europa⁸⁴. Questi studi si avvicinano di più all'osservazione naturalistica, anche se i pazienti erano randomizzati al trattamento con aripiprazolo o con un comparatore singolo o multiplo corrispondente a un cosiddetto *standard of care*, scelto tra i farmaci antipsicotici atipici più diffusi. Nello studio BETA americano⁸³ sono stati riportati effetti indesiderati

correlati al trattamento in percentuali simili tra i due gruppi di trattamento. La maggior parte degli eventi è stata giudicata di gravità da lieve a moderata ed essi non hanno portato, in genere, a interruzione del trattamento, eccetto l'insonnia con 2,4% delle sospensioni per aripiprazolo e 2,0% per il gruppo di controllo, e l'ansia con 2,2% delle sospensioni nel solo gruppo di trattamento con aripiprazolo (Tab. VI).

Nell'EU-BETA⁸⁴, svolto con analoghe modalità in Europa, sono riportati effetti indesiderati correlati al trattamento nel 67,1% dei pazienti con aripiprazolo e nel 56,9% dei pazienti del gruppo di controllo con farmaci standard. Tra i pazienti trattati con aripiprazolo si è osservata, rispetto a quelli trattati con i farmaci di controllo, un'incidenza superiore di insonnia, nausea e vomito, ma inferiore di sedazione-sonnolenza. Tutti gli effetti indesiderati hanno portato globalmente a interruzioni di trattamento nel 13,8% dei casi con aripiprazolo vs. il 9,1% dei casi controllo (Tab. VI).

Osservazioni provenienti da campioni valutati in studi controllati a lungo termine

Per la valutazione a lungo termine degli effetti indesiderati citati in questa sezione sono disponibili attualmente due studi in doppio cieco della durata di 26 e 52 settimane, rispettivamente, uno controllato vs. PL¹² e l'altro vs. aloperidolo¹³. Nello studio di Pigott et al.¹², gli effetti indesiderati (globalmente presenti in poco meno dell'80% dei pazienti in entrambi i gruppi), clinicamente superiori in frequenza nei pazienti trattati con aripiprazolo rispetto al PL, sono stati nausea e vomito, entrambi però con incidenza inferiore al 6%, mentre tutti gli altri effetti avevano incidenze simili o inferiori al PL. Nello studio di Kasper¹³, invece, nessun effetto indesiderato ha mostrato incidenza in termini clinici rilevante tra i due gruppi, se non la sonnolenza, presente nel 7% dei pazienti trattati con aloperidolo vs. il 5% dei pazienti trattati con aripiprazolo (Tab. VI).

Sono a disposizione anche due studi in aperto, di cui uno il già citato multicentrico europeo denominato STAR, della durata di 26 settimane ed effettuato su 548 pazienti⁶⁹, e l'altro che riporta i risultati dell'estensione in aperto per 52 settimane dello studio di Pigott/Chranowsky sopra descritto su 212 pazienti^{67,85} (Tab. VII).

Nello studio STAR⁶⁹ gli effetti indesiderati che hanno richiesto una sospensione del trattamento sono stati del 21% per aripiprazolo vs. 17% del gruppo di controllo *standard of care*, mentre nello studio a 52 settimane in entrambi i gruppi la percentuale era intorno al 9%. Se nello studio di Chranowsky et al.^{67,85} le incidenze nei due gruppi di trattamento sono risultate simili o lievemente inferiori per aripiprazolo, nello studio STAR⁶⁹ si è osservata un'incidenza si-

Tab. VII. "Altri" effetti indesiderati: range di incidenza (%) in studi in doppio cieco controllati con placebo e/o controllo attivo e in aperto con controllo attivo a lungo termine. "Other" adverse events: incidence rate (%) in double blind, placebo-controlled and active drug-controlled, and in open, active-drug controlled, long-term clinical trials.

Trattamento n. di casi per analisi di <i>safety</i>	Studi in doppio cieco			Studi in aperto		
	PL [*] (n = 153)	ARI [†] (n = 742)	ALO [‡] (n = 428)	ARI [§] (n = 383)	SoC [¶] (n = 266)	OLZ ^{**} (n = 111)
Cefalea	12,4	8-9,8	9	9-13,5	7,9	12
Agitazione	7,8	6-7,2	7	5-6 ^{††}	1,9	5
Ansia	22,2	13-15	12	10-16	11,3	11
Insonnia	39,9	20-42,5	20	24-24,1	7,5	26
Nausea	3,3	< 5-5,2	< 5	< 5-10,6	1,1	< 5
Sensazione di testa leggera	< 5	< 5	< 5	< 5-3	< 5	6
Sedazione/sonnolenza	< 5	< 5-5	7	3,9-9	11,7	7

Mostrati solo effetti presenti in almeno il 5% della popolazione di almeno un gruppo di trattamento. Caratteristiche degli studi, lunghezza del trattamento, dosi, disegno sono illustrati in Tabella I.

PL = placebo; ARI = aripiprazolo; ALO = aloperidolo; SoC = *standard of care*; OLZ = olanzapina.

^{*} Include Pigott et al. 2003¹²; [†] include Pigott et al. 2003¹²; [‡] include Kasper et al. 2003¹³; [§] include Kasper et al. 2003¹³; [¶] include Kerwin et al. 2007⁶⁹ e Wlodzimierz et al. 2007⁸⁵; ^{**} include Kerwin et al. 2007⁶⁹ (risperidone, quetiapina e olanzapina); ^{††} include Wlodzimierz et al. 2007⁸⁵; ^{†††} nello studio di Wlodzimierz et al. 2007⁸⁵, citato "nervosismo".

gnificativamente superiore nel gruppo di trattamento con aripiprazolo rispetto allo *standard of care* per nausea, cefalea, agitazione (anche se in questo caso il tasso era del 5%, al limite del *cut-off* di *report*), ansia e soprattutto insonnia (24,1 vs. 7,5%). Al contrario, la sedazione/sonnolenza è stata significativamente meno frequente nel gruppo di trattamento con aripiprazolo (3,9 vs. 11,7%).

FUNZIONAMENTO QUOTIDIANO, QUALITÀ DELLA VITA E FUNZIONI COGNITIVE

Il database degli studi clinici su aripiprazolo non è ancora stato completamente e adeguatamente analizzato su variabili di *outcome* funzionale seppur misurate in alcuni studi. In particolare si è in attesa dei dati dettagliati sulle valutazioni multiple di qualità della vita/funzionamento effettuate nel corso dello studio STAR⁶⁹ che, come già accennato, confrontava pazienti provenienti da trattamenti insoddisfacenti o con effetti indesiderati intollerabili, randomizzati al trattamento con aripiprazolo o uno *standard of care* (olanzapina, risperidone o quetiapina). Di questo studio sono già disponibili e pubblicate le prime analisi del funzionamento quotidiano misurato con la *Quality of Life Scale* (QLS), scala considerata di riferimento per la valutazione funzionale degli esiti della schizofrenia. Nel corso delle 26 settimane di trattamento si è osservato che, già dopo 8 settimane, ma anche dopo 18 e 26 settimane, il gruppo di pazienti trattati con aripiprazolo mostrava punteggi totali della QLS significativamente superiori, con un

allargamento della differenza tra i due tipi di trattamento che portava, alla fine dello studio, a valori di 16,2 per aripiprazolo e 10,1 per il gruppo di terapie di controllo. Il cambiamento nel tempo è risultato significativamente superiore nel braccio trattato con aripiprazolo rispetto a quello trattato con *standard of care*. La riflessione che si può fare (soprattutto sui dati a 26 settimane, un tempo sensato per potere valutare reali e stabili cambiamenti funzionali nella vita di un paziente affetto da schizofrenia cronica) è che una volta selezionati i pazienti *responders* a ogni trattamento (*conditio sine qua non* per un miglioramento funzionale) che arrivano a fine studio, il vantaggio proveniente dall'associazione tra l'efficacia clinica e un migliore profilo di tollerabilità porta a differenze non solo statisticamente, ma anche clinicamente apprezzabili e secondarie a una vera *effectiveness*. Aripiprazolo ha dimostrato, inoltre, capacità di migliorare le funzioni cognitive: in uno studio, randomizzato in aperto, soggetti affetti da schizofrenia cronica, dopo 26 settimane di terapia (30 mg/die), hanno riportato un miglioramento della capacità cognitiva generale e dell'apprendimento verbale rispetto a soggetti in trattamento con olanzapina (10-15 mg/die)⁸⁶. Lo studio ha impiegato un'ampia batteria di valutazione neuropsicologica i cui risultati sono stati sottoposti ad analisi fattoriale, identificando 3 fattori principali: memoria di lavoro, *problem solving* e apprendimento verbale. Nell'analisi sono stati inclusi 169 pazienti, 76 trattati con aripiprazolo e 93 con olanzapina. All'ottava e

ventiseiesima settimana di trattamento con aripiprazolo, i pazienti hanno mostrato un miglioramento significativo della memoria verbale secondaria ($p < 0,001$ vs. basale).

Tale miglioramento è risultato significativamente maggiore rispetto a olanzapina ($p = 0,02$ all'ottava settimana e $p < 0,04$ alla ventiseiesima). Il miglioramento della memoria verbale può influenzare in maniera positiva l'esito funzionale. Non vi sono state differenze significative tra il trattamento con aripiprazolo e olanzapina per le valutazioni psicopatologiche effettuate con la PANSS⁸⁶.

Conclusioni

Dalla revisione dei dati della letteratura emerge chiaramente che, a parità di efficacia clinica nel trattamento della schizofrenia (con la sola differenziazione di clozapina), gli FGA e gli SGA si differenziano tra di loro e all'interno della classe di appartenenza per il profilo degli effetti indesiderati. Tali effetti indesiderati condizionano soprattutto il gradimento del paziente nei confronti del trattamento, peggiorando la sua *compliance* e, quindi, favorendo l'abbandono del trattamento stesso. La non adesione ai trattamenti aumenta il rischio di riacutizzazioni della sintomatologia psicotica con necessità di riospedalizzazione e incremento dei costi sanitari. Il tutto è di ostacolo per le pratiche di riabilitazione e porta, inevitabilmente, a isolamento sociale, riduzione delle prospettive di reinserimento sociale e lavorativo e, in definitiva, a un peggioramento della qualità di vita. Appare dunque di primaria importanza la prevenzione di tali effetti indesiderati. In attesa che la farmacogenomica possa dirci quale farmaco antipsicotico sarà più adeguato per ogni paziente in relazione al suo assetto genico, il clinico deve basare

la sua scelta terapeutica sulla base dei dati di *safety* attualmente disponibili. È riconosciuto che gli effetti indesiderati, che possono comparire nel corso della somministrazione dei farmaci antipsicotici, sono legati all'interazione con specifici tipi e sottotipi recettoriali. In particolare, il blocco dei recettori D2 a livello corticale, striatale e tuberoinfundibolare è responsabile della comparsa dei danni cognitivi, degli EPS e dell'iperprolattinemia; mentre l'azione sui vari recettori della serotonina, dell'acetilcolina e dell'istamina può comportare la comparsa degli altri effetti indesiderati, considerati nelle pagine precedenti di questa *review*. Sulla base di ciò, gli antipsicotici agonisti parziali dei recettori D2 sembrerebbero più vantaggiosi rispetto ai semplici bloccanti di detti recettori, soprattutto per quel che concerne gli eventi indesiderati legati a tale interazione farmacodinamica. Infatti, aripiprazolo, con la sua azione di agonismo parziale sulla trasmissione dopaminergica, fa sì che, laddove detta trasmissione è supposta normale, come nello striato e nel sistema tuberoinfundibolare, non si realizzi mai un completo blocco dei recettori D2, in maniera tale da non indurre EPS e iperprolattinemia; laddove, invece, la trasmissione dopaminergica è supposta ridotta, come nella corteccia prefrontale, aripiprazolo induce un lieve potenziamento di detta trasmissione, migliorando le funzioni cognitive. A ciò si aggiunge che il profilo farmacodinamico di aripiprazolo è molto più selettivo rispetto agli altri antipsicotici e ciò si traduce in una minore incidenza anche degli altri effetti indesiderati. Da quanto emerge dai dati finora disponibili, gli unici effetti indesiderati che si presentano con maggiore frequenza nel corso dei trattamenti con aripiprazolo sono soprattutto l'insonnia e l'acatisia. Ma anche in questi casi si tratta di effetti dose-dipendenti, generalmente occorrenti nelle fasi iniziali del trattamento e di semplice gestione.

Bibliografia

- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. *Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials*. Am J Psychiatry 2001;158:518-26.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P; National Schizophrenia Guideline Development Group. *Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis*. BMJ 2000;321:1371-6.
- Geddes J, Harrison P, Freemantle N. *New generation versus conventional antipsychotics [letter]*. Lancet 2003;362:404.
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. *New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2003;361:1581-9.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. *A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:553-64.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al.; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. N Engl J Med 2005;353:1209-23.
- El-Sayeh HG, Morganti C. *Aripiprazole for schizophrenia*. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD004578.
- Hirose T, Uwahodo Y, Yamada S, Miwa T, Kikuchi T, Kitagawa H, et al. *Mechanism of action of aripiprazole predicts clinical efficacy and favourable side effects*. J Psychopharmacol 2004;18:375-83.

- 9 Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbhoff DL, et al. *Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. J Clin Psychiatry 2002;63:763-71.
- 10 McEvoy JP, Daniel DG, Carson WH Jr, McQuade RD, Marcus RN. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the efficacy and safety of aripiprazole 10, 15 or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia*. J Psychiatr Res 2007;41:895-905.
- 11 Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. *Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs. placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:681-90.
- 12 Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG. *Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study*. J Clin Psychiatry 2003;64:1048-56.
- 13 Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, et al. *Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia*. Int J Neuropsychopharmacol 2003;6:325-37.
- 14 Awad AG, Hogan TP, Voruganti LN, Heslegrave RJ. *Patients' subjective experiences on antipsychotic medication: implication for outcome and quality of life*. Int Clin Psychopharmacol 1995;10(Suppl.3):123-32.
- 15 Gerlach J. *The continuing problem of extrapyramidal symptoms: strategies for avoidance and effective treatment*. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl.23):20-4.
- 16 Weiden PJ, Olfson M. *Cost of relapse in schizophrenia*. Schizophr Bull 1995;21:419-29.
- 17 Casey DE. *Implications of the CATIE trial on treatment: extrapyramidal symptoms*. CNS Spectr 2006;11(Suppl.7):25-31.
- 18 Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. *Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials*. Schizophr Res 1999;35:51-68.
- 19 Correll CU, Leucht S, Kane JM. *Lower risk for tardive dyskinesia associated with second generation antipsychotics: a systematic review of one year studies*. Am J Psychiatry 2004;161:414-25.
- 20 Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, et al. *Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials*. Schizophr Res 2003;61:123-36.
- 21 El-Sayeh HG, Morganti C, Adams CE. *Aripiprazole for schizophrenia*. Br J Psychiatry 2006;189:102-8.
- 22 Miller del D, Eudicone JM, Pikalov A, Kim E. *Comparative assessment of the incidence and severity of tardive dyskinesia in patients receiving aripiprazole or haloperidol for the treatment of schizophrenia: a post hoc analysis*. J Clin Psychiatry 2007;68:1901-6.
- 23 Lykouras L, Rizos E, Gournellis R. *Aripiprazole in the treatment of tardive dyskinesia induced by other atypical antipsychotics*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007;31:1535-6.
- 24 Kane JM, Smith JM. *Tardive dyskinesia and risk factor, 1959-1979*. Arch Gen Psychiatry 1982;39:473-81.
- 25 Kane JM, Jeste DV, Barnes TRE, Casey DE, Cole JO, Davis JM, et al. *Tardive dyskinesia: a task force report of the American Psychiatric Association*. Arlington (VA): American Psychiatric Association 1992.
- 26 Glazer WM, Morgenstern H, Doucette JT. *Predicting the long term risk of tardive dyskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medication*. J Clin Psychiatry 1993;54:133-9.
- 27 Marder SR, Miebach RC. *Risperidone in the treatment of schizophrenia*. Am J Psychiatry 1994;151:825-35.
- 28 Peuskens J. *Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol*. Br J Psychiatry 1995;166:712-26.
- 29 Gerlach J. *Improving outcome in schizophrenia: the potential importance of EPS and neuroleptic dysphoria*. Ann Clin Psych 2002;14:47-57.
- 30 Aravantis LA, Miller BG. *The Seroquel trial 13 study group. Multiple fixed doses of Seroquel in patients with acute exacerbations of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo*. Biol Psych 1997;42:233-46.
- 31 Spivak B, Mester R, Abesgaus J, Wittenberg N, Adlersberg S, Gonen N, et al. *Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients*. J Clin Psychiatry 1997;58:318-22.
- 32 Kinon BJ, Jeste DV, Kollack-Walker S, Stauffer V, Liu-Seifert H. *Olanzapine treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia patients: a prospective clinical trial with patients randomized to blinded dose reduction periods*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:985-96.
- 33 Bai YM, Yu SC, Lin CC. *Risperidone for severe tardive dyskinesia: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Clin Psychiatry 2003;64:1342-8.
- 34 Khan M, Farver D. *Recognition, assessment, and management of neuroleptic malignant syndrome*. S D J Med 2000;53:395-400.
- 35 Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. *Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs*. J Clin Psychiatry 2004;65:464-70.
- 36 Spalding S, Alessi NE, Radwan K. *Aripiprazole and atypical neuroleptic malignant syndrome*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:1457-8.
- 37 Strawn JR. *Aripiprazole and the neuroleptic malignant syndrome*. Schizophr Res 2006;85:298-9.
- 38 Molina D, Tingle LE, Lu X. *Aripiprazole as the causative agent of neuroleptic malignant syndrome: a case report*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2007;9:148-50.
- 39 Evcimen H, Alici-Evcimen Y, Basil B, Mania I, Mathews M, Gorman JM. *Neuroleptic malignant syndrome induced by low dose aripiprazole in first episode psychosis*. J Psychiatr Pract 2007;13:117-9.
- 40 Newcomer JW. *Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence*. J Clin Psychiatry 2007;68(Suppl.1):20-7.
- 41 Henderson DC. *Schizophrenia and comorbid metabolic disorders*. J Clin Psychiatry 2005;66(Suppl.6):11-20.
- 42 American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical

- Endocrinologist, North American Association for the Study of Obesity. *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes*. Diabetes Care 2004;27:596-601.
- 43 Allison D, Fontaine K. *The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia*. J Clin Psychiatry 1999;60:215-20.
- 44 Wirshing AD. *Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications*. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl.18):13-26.
- 45 Taylor DM, McAskill R. *Atypical antipsychotic and weight gain a systematic review*. Acta Psychiatr Scand 2000;101:416-32.
- 46 Melkersson K, Dahl ML. *Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics*. Drugs 2004;64:701-23.
- 47 Tsapakis EM, Travis MJ. *Handbook of schizophrenia*. London: Current Medicine Group 2005.
- 48 Blin O, Micallef J. *Antipsychotic associated weight gain and clinical outcome parameters*. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl.7):11-21.
- 49 Sussman N. *Review of atypical antipsychotic and weight gain*. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl.23):292-3.
- 50 Klett CJ, Caffey EM Jr. *Weight changes during treatment with phenothiazine derivatives*. J Neuropsychiatr 1960;2:102-8.
- 51 Amdisem A. *Drug-produced obesity: experiences with chlorpromazine, perphenazine and clopenthixol*. Dan Med Bull 1964;11:182-9.
- 52 Planansky K. *Changes in weight in patients receiving a tranquilizing drug*. Psychiatr Quart 1958;32:289-303.
- 53 Wetterling T. *Bodyweight gain with atypical antipsychotic: a comparative review*. Drug Safety 2001;24:59-73.
- 54 Zinnerman U, Kraus T. *Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients*. J Psychiatr Res 2003;37:193-220.
- 55 Meyer JM. *Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels*. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl.7):27-34.
- 56 Nasrallah H. *A review of the effect of atypical antipsychotic on weight*. Psychoneuroendocrinology 2003;28:83-96.
- 57 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al.; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. J Am Coll Cardiol 2004;44:720-32.
- 58 Allison BD, Casey D. *Antipsychotic induced weight gain: a review of the literature*. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl.7):22-31.
- 59 McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, et al. *A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study*. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl.18):47-56.
- 60 Haddad P, Scharma SG. *Adverse effects of atypical antipsychotics*. CNS Drugs 2007;21:911-36.
- 61 De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. *Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the mental illness: a cross-sectional study*. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2006;2:14.
- 62 Henderson DC. *Schizophrenia and comorbid metabolic disorders*. J Clin Psychiatry 2005;66(Suppl.6):11-20.
- 63 Nasrallah HA. *Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles*. Mol Psychiatry 2007;10:1-9.
- 64 Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, Huckling K, Richey JM, et al. *Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease. A placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs*. Diabetes 2005;54:862-71.
- 65 De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. Am J Physiol 1979;237:E214-23.
- 66 L'Italien GJ, Casey DE, Kan HJ, Carson WH, Marcus RN. *Comparison of metabolic syndrome incidence among schizophrenia patients treated with aripiprazole versus olanzapine or placebo*. J Clin Psychiatry 2007;68:1510-6.
- 67 Chrzanowski WK, McQuade RD. *Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine*. Psychopharmacology 2006;189:259-66.
- 68 Lee BH. *Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: a pilot study*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:714-7.
- 69 Kerwin R, Millet B, Herman E, Banki CM, Lublin H, Pans M, et al. *A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients. Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study*. Eur Psychiatry 2007;22:433-43.
- 70 Spurling RD, Lambert J, Olsen D, Tu X, Tang W. *Changes in metabolic parameters with switching to aripiprazole from another second-generation antipsychotic: a retrospective chart review*. J Clin Psychiatry 2007;68:406-9.
- 71 Casey DE. *Long-term treatment with aripiprazole: effects on plasma lipid levels and glycaemic control*. Int J Neuropsychopharmacol 2004;7(Suppl.1):418.
- 72 Marder SR, Essock SM. *Physical health monitoring of patients with schizophrenia*. Am J Psychiatry 2004;161:1334-49.
- 73 Kurzthaler I, Fleischacker W. *The clinical implications of weight gain in schizophrenia*. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl.7):32-7.
- 74 Killian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. *Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine*. Lancet 1999;354:1841-5.
- 75 Warner B, Alphas L, Schaedelin J, Koestler T. *Clozapine and sudden death*. Lancet 2000;355:842.
- 76 Wallace M. *Real progress: the patient's perspective*. Int Clin Psychopharmacol 2001;16(Suppl.2):1-4.
- 77 Knegtering R, Castelein S, Bous H, Van Der Linde J, Bruggeman R, Kluiters H, et al. *A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning*. J Clin Psychopharmacol 2004;24:56-61.
- 78 Steven GP. *Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:681-90.
- 79 Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, et al. *Adjunctive treatment with a dopamine*

- partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial.* Am J Psychiatry 2007;164:1404-10.
- ⁸⁰ Lee BH. *Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: a pilot study.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:714-7.
- ⁸¹ Beasley CM, Tollefson GD, Tran PV. *Safety of olanzapine.* J Clin Psychiatry 1997;58(Suppl.10):13-7.
- ⁸² Kane JM, Meltzer HY, Carson WH Jr, McQuade RD, Marcus RN, Sanchez R; Aripiprazole Study Group. *Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine.* J Clin Psychiatry 2007;68:213-23.
- ⁸³ Tandon R, Marcus RN, Stock EG, Riera LC, Kostic D, Pans M, et al. *A prospective, multicenter, randomized, parallel-group, open-label study of aripiprazole in the management of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in general psychiatric practice: Broad Effectiveness Trial With Aripiprazole (BETA).* Schizophr Res 2006;84:77-89.
- ⁸⁴ Wolf J, Janssen F, Lublin H, Salokangas RK, Allain H, Smeraldi E, et al. *A prospective, multicentre, open-label study of aripiprazole in the management of patients with schizophrenia in psychiatric practice in Europe: Broad Effectiveness Trial with Aripiprazole in Europe (EU-BETA).* Curr Med Res Opin 2007;23:2313-23.
- ⁸⁵ Włodzimierz K, Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A, Nyilas M, McQuade RD. *Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine.* Psychopharmacology (Berl) 2006;189:259-66.
- ⁸⁶ Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, Owen JR, McQuade RD, Carson WH, et al. *The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine 1.* Psychopharmacology (Berl) 2006;187:312-20.