

L'utilizzo di aripiprazolo nella schizofrenia farmacoresistente: tre case report

The use of aripiprazole in drug-resistant schizophrenia: three case reports

R. Poli, E. Agrimi

Unità Operativa di Psichiatria,
A.O. Istituti Ospitalieri, Cremona

Summary

Aripiprazole is indicated for the treatment of schizophrenia and for bipolar disorder. A review of recent literature has shown that aripiprazole has been studied also in treatment-resistant schizophrenia owing to its original

pharmacological effect and excellent tolerance.

We describe three cases of patients with treatment-resistant schizophrenia (Table I). All patients, who had switched to aripiprazole, showed significant improvement of psychotic symptoms and global functioning.

Introduzione

La letteratura scientifica più recente pone in evidenza che circa il 30% dei pazienti affetti da schizofrenia presenta un modesto o nullo beneficio dagli antipsicotici ¹ disponibili e pertanto viene classificato come farmacoresistente (*treatment-resistant schizophrenia* o TRS).

In realtà la definizione di schizofrenia farmacoresistente presenta aspetti di complessità e problematicità a causa degli specifici caratteri di stato e di decorso della malattia.

Diverse sono infatti le cause che definiscono il concetto di farmacoresistenza: vi è una farmacoresistenza "fittizia", legata ad una diagnosi erronea o ad una scelta non corretta del farmaco antipsicotico o all'utilizzo di dosaggi non appropriati o *last but not least*, ad una non *compliance* del paziente al trattamento ².

La reale refrattarietà al trattamento farmacologico è stata definita con criteri più o meno restrittivi da diversi Autori, a partire da Csernansky ³ nel 1983 e a seguire da May ⁴ nel 1988. Successivamente il concetto di farmacoresistenza è stato definito in termini rigorosi e restrittivi come segue: almeno tre periodi di trattamento con almeno due differenti classi di farmaci antipsicotici dosati ad almeno 1000 mg/die equivalenti di clorpromazina per almeno 6 settimane ed un trattamento con aloperidolo effettuato alla dose di 60 mg/die. Tali criteri, utilizzati da Kane in ambito di ricerca, sono tuttavia risultati scarsamente applicabili alla pratica clinica. Per queste ragioni sono stati proposti criteri più allargati e più aderenti alla realtà clinica che prevedono una serie graduata di diversi livelli di resistenza al trattamento, come quelli di Brenner ⁵, che presentano tuttavia il rischio opposto di una "over-inclusione" di pazienti nella categoria della farmacoresistenza.

Key words

Aripiprazole • Treatment resistant schizophrenia • Metabolic disorders

Correspondence

Roberto Poli, Area Riabilitativa U.O. Psichiatria, A.O. Istituti Ospitalieri di Cremona, via Belgardino 6, Cremona, Italia • Tel 0372 405030 • Fax 0372 405070 • E-mail: r.poli2@ospedale.cremona.it

Infine, stante la non univocità della definizione e per semplificare le decisioni cliniche, le principali linee guida internazionali (*American Psychiatric Association*)⁶ o algoritmi terapeutici (*Texas Medication Algorithm Project*)⁷ considerano un paziente resistente se non risponde a due o tre trattamenti con antipsicotici a dosaggio congruo per una durata di tempo dalle 4 alle 6 settimane.

Il trattamento dei casi farmacoresistenti è particolarmente complesso e, come noto, l'unico farmaco ad avere tale indicazione è la clozapina. L'utilizzo di altri farmaci avviene nella pratica clinica quando vi sono elementi che ne motivano l'uso. Ragionando in termini di *effectiveness* abbiamo infatti dovuto tener conto della necessità di un trattamento protratto nel tempo, che fosse ben tollerato e potesse quindi favorire l'aderenza dei pazienti alla terapia. Il problema della scarsa compliance e della resistenza ad assumere farmaci causa di effetti collaterali, era infatti presente in tutti e tre i pazienti descritti. Recenti dati di letteratura avvalorano d'altra parte l'ipotesi che l'aripiprazolo possa migliorare il quadro clinico di pazienti schizofrenici resistenti al trattamento quando altri antipsicotici atipici non sono riusciti a compensare il quadro¹.

Metodi

I pazienti descritti in questo studio sono stati valutati ad un tempo T0, corrispondente ad una visita effettuata in un periodo antecedente allo *switch* ad aripiprazolo, ritenuto in tutti e tre i casi descritti farmaco di elezione nonostante l'eterogeneità delle condizioni biologiche e psicopatologiche sottostanti la sintomatologia presente. I pazienti sono stati rivalutati dopo 2 mesi di trattamento con aripiprazolo a dosaggi variabili (T1) e con un follow-up a distanza di tempo variabile nei tre casi (T2). Per quanto riguarda l'*assessment* sono state utilizzate le seguenti *rating scales*:

- per la valutazione della schizofrenia la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) e la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) a 24 item;
- per la valutazione della psicopatologia generale la *Clinical Global Impressions* (CGI-S);
- per gli effetti indesiderati dei trattamenti psicofarmacologici la *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS), la *Simpson-Angus Scale* (SAS) e la *Barnes Akatisia Scale* (BAS);
- per il gradimento della terapia da parte del paziente la *Drug Attitude Inventory* (DAI) a 10 item;

- per il funzionamento complessivo la *Global Assessment of Functioning* (GAF).

Caso clinico A

Paziente di anni 31, nubile, ha avuto un primo contatto con la nostra Unità Operativa nel 1999 per un quadro psicopatologico caratterizzato da sintomi ansiosi, ossessivi e depressivi. Sul piano anamnestico i primi sintomi di ordine psichiatrico risalgono ancora prima, in età adolescenziale, con un quadro ansioso-depressivo, con disturbi del comportamento alimentare di tipo bulimico, in un contesto familiare intriso di conflittualità con le figure genitoriali.

Successivamente venne posta diagnosi di disturbo ossessivo-compulsivo e nel 2004 di episodio psicotico acuto. Il primo e i successivi tre episodi di scompenso psicotico sono stati caratterizzati da florida sintomatologia produttiva con dispercezioni uditive a carattere denigratorio e tematiche deliranti a contenuto interpretativo e persecutorio che hanno portato alla diagnosi di schizofrenia paranoide secondo i criteri del DSM-IV-TR. È stata trattata dapprima con aloperidolo titolato sino a 8 mg/die, sospeso per scarsa efficacia e per la comparsa di effetti extrapiramidali. Successivamente è stata trattata con olanzapina 20 mg/die. L'evoluzione del quadro clinico verso una dimensione negativa, con presenza di alogia, avolizione, aprogettualità e appiattimento affettivo, e i più sfumati sintomi positivi, con la permanenza di uno screezio identico paranoide, hanno richiesto una rivalutazione della terapia farmacologica in atto. Stante quindi la scarsa efficacia sui sintomi negativi e il marcato incremento ponderale che si era determinato (15 kg) è stata sospesa l'olanzapina e introdotta amisulpiride al dosaggio di 200 mg/die per un periodo di 3 mesi, poi sospesa per inefficacia e per amenorrea da iperprolattinemia (374 ng/ml).

Quindi dopo che i tre trattamenti condotti con dosaggi congrui e per tempi adeguati non avevano prodotto una risposta clinicamente soddisfacente, la paziente è stata ritenuta *non-responder*. Alla proposta di iniziare un trattamento con clozapina la paziente rifiutava per avversione ai prelievi richiesti dal monitoraggio ematologico. Si è quindi presa in considerazione una nuova categoria di antipsicotici, quale quella dell'aripiprazolo (aprile 2004) alla dose di 15 mg/die. Nel giro di due mesi si è cominciato ad osservare un progressivo

miglioramento sia sul piano sintomatologico che sul piano del funzionamento psicosociale, che si è protratto fino al settembre 2006. Un nuovo episodio di scompenso psicotico con sintomi della dimensione positiva ha richiesto un aumento della posologia a 30 mg/die associato a lorazepam 2,5 mg/die serali per il controllo dell'insonnia, cui è seguita una rapida regressione dei sintomi.

Il trattamento con solo aripiprazolo mantenuto al dosaggio di 30 mg in corso da oltre 4 anni ha consentito alla paziente un buon recupero sia sul piano sintomatologico, ma anche del funzionamento socio-relazionale e lavorativo, in assenza di effetti collaterali: mantenimento del peso corporeo, esami bioumorali ed ECG nella norma, compresa la prolattina e assenza di EPS. La paziente ha trovato un lavoro come impiegata con mansioni di contabilità, ha avuto una significativa relazione sentimentale, ha migliorato fortemente i rapporti familiari.

In Tabella I sono rappresentati i risultati delle scale di valutazione utilizzate.

Caso clinico B

Donna di 57 anni, con esordio psicotico tardivo, avvenuto all'età di 37 anni, cronologicamente appena successivo alla separazione dal marito. I sintomi d'esordio erano caratterizzati da ideazione persecutoria che sosteneva comportamenti bizzarri di ritiro e aggressività. Nei primi anni di malattia si sono resi necessari numerosi ricoveri, in un primo tempo presso l'Ex-Ospedale Psichiatrico ancora attivo nell'area riabilitativa e poi nel Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura. Il decorso non è stato favorevole sin dall'inizio per la presenza di marcati deficit di funzionamento socio-relazionale e lavorativo che non le hanno mai consentito di lavorare, se si esclude una esperienza di lavoro protetto nei primi anni di malattia; dal punto di vista abitativo tornò a vivere nella casa dei genitori, accudita dal padre sino alla sua morte.

Dopo la morte del padre avvenuta circa 10 anni fa venne tentato un intervento riabilitativo finalizzato al recupero di una autonomia di vita ma gli aspetti deficitari ebbero il sopravvento, portando la paziente a mettere in atto anche comportamenti di abuso etilico. Si rese pertanto necessario l'inserimento in comunità psichiatrica.

Negli ultimi anni il quadro psicopatologico era caratterizzato dalla prevalenza di sintomi della

dimensione negativa, in particolare alogia, appiattimento affettivo e ritiro sociale, con la coesistenza di una ideazione paranoide. Nelle fasi di scompenso si manifestavano in modo più evidente i sintomi della dimensione positiva quali dispercezioni uditive a carattere denigratorio e tematiche deliranti non strutturate a contenuto persecutorio che sostenevano ulteriormente la tendenza all'isolamento, senza nessun contatto sociale al di fuori della comunità.

Negli anni sono state esperite svariate terapie, anche con tentativi di *augmentation* con stabilizzatori e antidepressivi. In ordine cronologico sono stati utilizzati per tempi congrui i seguenti antipsicotici:

- aloperidolo sia per os al dosaggio di 10 mg/die, sia in formulazione long-acting a 100 mg ogni 4 settimane, per svariati anni, ma con risposta insoddisfacente;
- successivamente è stata introdotta terapia con olanzapina 20 mg/die, in monoterapia e, nei periodi di maggior scompenso, associata ad aloperidolo 5 mg/die, che si è protratta per circa due anni, ma senza sostanziale beneficio, dando luogo ad un quadro clinico che si era sostanzialmente cronicizzato. Inefficace e con collateralità extrapiramidale lo zuclopentixolo a 50 mg/die.

Alla luce dei tentativi illustrati la paziente è stata considerata *non-responder*. Nell'aprile 2006 la paziente ha iniziato terapia con aripiprazolo titolato nell'arco di 2 settimane a 30 mg/die, in associazione con diazepam 12 mg/die. La paziente ha mostrato in tempi medio-brevi un netto miglioramento dei sintomi positivi e negativi, e nel tempo anche del funzionamento psicosociale. Ha iniziato ad uscire dalla comunità iniziando un percorso di maggiore autonomia che l'ha portata a trasferirsi in un appartamento protetto condiviso con altre due donne. Ha saputo instaurare una relazione sentimentale che, pur presentando elementi di problematicità, le ha consentito dopo moltissimi anni di ritiro totale, di frequentare la città, i negozi, il cinema, finanche un locale da ballo. La cura di sé, grazie anche alla relazione sentimentale, ha subito una trasformazione radicale e la paziente, precedentemente trascurata e incurante dell'abbigliamento, ora è molto curata: si veste in modo decisamente più adeguato e consono alle mode. Nei colloqui è assertiva e dice di essere "tornata a vivere". Attualmente sta chiedendo, in modo congruo,

di uscire dall'appartamento e di voler provare ad andare a vivere da sola. La paziente è dimagrita di 10 kg nell'arco di 18 mesi; ha mantenuto gli esami bioumorali ed ECG nella norma come nei precedenti trattamenti farmacologici. Mantiene la terapia con aripiprazolo a 30 mg/die associata a diazepam 8 mg/die.

Caso clinico C

Donna di 44 anni, nubile, seguita dalla nostra Unità Operativa dal 1985 per un quadro psicopatologico attualmente compatibile secondo i criteri del DSM-IV-TR con diagnosi di *schizofrenia paranoide*.

L'esordio del disturbo è stato precoce, all'età di 16 anni, e l'evoluzione è stata caratterizzata da numerosi episodi di scompenso psicotico con ricca sintomatologia produttiva e da fasi di maggior compenso, ma comunque con gravissimi esiti sul piano della sintomatologia negativa e cognitiva e con un funzionamento complessivo gravemente deficitario. La paziente dal 1989 è stata seguita dalla nostra struttura riabilitativa dove ha seguito un progetto di semiresidenzialità con periodi di residenzialità nelle fasi di peggioramento clinico.

Il quadro, pur con fasi di oscillazione, è stato permanentemente caratterizzato da florida ideazione paranoide con deliri di riferimento e di influenzamento del pensiero, dispercezioni uditive, marcati sintomi cognitivi (deficit di attenzione, di concentrazione e di *working memory*) e rilevanti sintomi negativi (discordanza affettiva, aprogettualità). Il comportamento è sempre stato caratterizzato da ritiro autistico, bizzarrie ed episodi improvvisi ed esplosivi di agitazione psicomotoria con aggressività verbale soprattutto nei confronti dei genitori. Dall'esordio sino al 2007 sul piano psicofarmacologico sono state esperite svariate terapie, anche con tentativi di *augmentation* con stabilizzatori dell'umore. In ordine cronologico sono stati utilizzati per tempi congrui i seguenti antipsicotici:

- aloperidolo decanoato 100 mg ogni 4 settimane per alcuni anni; clotiapina 120 mg/die per alcuni mesi. Entrambi i trattamenti sono stati sospesi per scarsa efficacia, ma soprattutto per la presenza degli effetti collaterali extrapiramidali.

In considerazione della scarsa efficacia di questi trattamenti e della gravità del quadro psicopatologico, è stata trattata con clozapina, titolata fino a 500 mg/die, poi sospesa dopo circa otto mesi per

efficacia parziale e per la comparsa di gravi sintomi di tipo ossessivo.

Sono stati successivamente introdotti olanzapina 20 mg/die, risultata scarsamente efficace, ma che comportò un discreto incremento ponderale; ziprasidone 160 mg/die (nell'ambito di un trial di sperimentazione) sospeso in quanto dopo un breve periodo di beneficio si osservò una marcata recrudescenza dei sintomi psicotici; infine quetiapina, titolata a 900 mg/die, sospesa per inefficacia.

Nel marzo 2007 è stata impostata una terapia con aripiprazolo 15 mg/die, portato poi a 30 mg/die dall'ottobre dello stesso anno, in associazione a lorazepam 7,5 mg/die, per un nuovo peggioramento clinico. Significativi sono allora stati i miglioramenti della sintomatologia psicotica, ma anche del funzionamento perduranti a tutt'oggi. La paziente dopo una frequenza quasi ventennale ha chiesto di interrompere la frequenza diurna alla nostra struttura riabilitativa, richiesta ritenuta peraltro congrua, grazie ad un funzionamento globale in via di progressivo miglioramento. Tale interruzione non ha determinato come temuto dagli operatori una reazione espulsiva da parte della famiglia che, anzi, essendo mutato il quadro clinico e comportamentale, ha potuto notare un riattivarsi della congiunta nelle relazioni sociali da tempo abbandonate e nell'interesse verso alcune attività culturali quali il cinema, le mostre e altre iniziative della sua città. Migliorava anche il rapporto con i genitori ed in particolare con il fratello e la sorella, con i quali ha trascorso alcune settimane di vacanza. Tali iniziative sarebbero state precedentemente impensabili. L'interruzione della frequenza diurna al nostro centro è stata in qualche modo sostituita da iniziative che la paziente ha assunto autonomamente, riempiendo in gran parte gli spazi vuoti della giornata. Da oltre un anno non vi sono più stati ricoveri né in SPDC né in regime residenziale. Nella norma esami bioumorali ed ECG come nei precedenti trattamenti farmacologici e rientro della prolattina nel range di normalità. Peso corporeo stabile. Continua la terapia farmacologica con aripiprazolo 30 mg e lorazepam 2,5 mg.

Discussione

L'utilizzo di aripiprazolo in pazienti non-responders agli antipsicotici tipici e atipici, e anche non-responders alla clozapina, è stato esperito con successo in alcuni studi⁸. Il rationale che può

Tabella I.
Risultati delle scale di valutazione. *Rating scales (results)*.

	Caso A			Caso B			Caso C		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
CGI-S	5	4	3	5	4	3	6	5	4
PANSS total score	126	98	62	117	84	52	124	92	76
PANSS variaz %		22%	50%		28%	55%		26%	39%
PANSS scala posit	19	15	11	21	14	11	27	20	18
PANSS scala negat	31	23	18	31	25	19	29	19	16
PANSS scala gener	66	60	33	65	45	22	68	53	42
BPRS 24 item	93	73	40	88	65	50	91	72	56
BPRS variaz %		22%	57%		26%	43%		21%	38%
GAF	35	46	62	35	48	58	30	39	51
DAI 10	5	3	1	5	2	1	4	0	0
AIMS	3	1	0	4	2	2	2	1	1
SAS	1	1	1	1	1	1	0	0	0
BAS	1	1	0	1	1	0	1	1	1

spiegare tale specificità dell'aripirazolo è verosimilmente legato al suo profilo recettoriale e alle proprietà farmacodinamiche che lo rendono diverso dagli altri antipsicotici atipici: è infatti un agonista parziale dei recettori D2, un antagonista dei recettori 5-HT2A e un agonista parziale dei recettori 5-HT1A⁹.

Relativamente alla posologia di utilizzo del farmaco la nostra esperienza conferma i dati di letteratura che nei casi di farmacoresistenza suggerisce di utilizzare i dosaggi più alti¹⁰, permanendo comunque per quanto attiene all'aripirazolo nell'ambito del range previsto dal Riassunto delle caratteristiche di prodotto¹¹. Per contro, altri studi su olanzapina¹² e quetiapina¹³ hanno mostrato un'efficacia in casi farmacoresistenti utilizzando dosaggi off-label.

In tutti e tre i casi sopra descritti si è reso necessario l'utilizzo dell'aripirazolo al dosaggio di 30 mg/die, che si è dimostrato ben tollerato a fronte di scarsi o assenti effetti collaterali.

L'efficacia descritta si è mantenuta sia nella risposta a medio-breve termine che nel tempo: la condizione di benessere dura infatti in un caso da 8 mesi, in un altro da 2 anni e nel terzo da ben 4 anni. Non si tratta quindi di un miglioramento momentaneo, come talora accade nella pratica clinica quando si opera uno switch psicofarmaco-

logico con un nuovo principio attivo, verso cui le aspettative da parte del paziente possono determinare un miglioramento apparente.

Il miglioramento, al di là del giudizio clinico e del vissuto dei pazienti, è stato documentato dalle scale di valutazione riportate che mostrano miglioramenti al di sopra dei limiti solitamente fissati negli studi, ossia riduzione $\geq 20\%$ al *total score* della PANSS, CGI-S con punteggio da 1 a 3, riduzione $\geq 20\%$ al *total score* della BPRS¹⁴ (Tab. I).

Accanto all'importante miglioramento sintomatologico rilevato da BPRS e PANSS, è per noi particolarmente significativo il miglioramento sul piano del funzionamento complessivo, socio-relazionale e lavorativo, evidenziato in termini numerici dalla GAF e in termini descrittivi dalle importanti acquisizioni in termini di autonomia e di qualità della vita dei pazienti in oggetto.

Da notare anche il gradimento della terapia con aripirazolo che risulta nettamente superiore alla scala DAI 10 rispetto ai trattamenti precedenti¹⁵. Tale gradimento, oltre ad essere importante ai fine della compliance, sembra essere legato al buon profilo di tollerabilità del farmaco, in particolare in riferimento all'assenza di collateralità extrapiramidale e di incremento ponderale, con notevole riduzione anzi del peso corporeo in tutti e tre i casi clinici descritti. In riferimento ai sintomi extrapira-

midali la conferma viene dai punteggi della SAS che mostra valori molto bassi in corso di trattamento con aripiprazolo così come alla BAR e alla AIMS. Di particolare interesse e sicuramente fondamentale nella completezza del buon profilo di tollerabilità di aripiprazolo è anche il dato relativo alla normalizzazione dei livelli di prolattinemia e conseguente ricomparsa del ciclo mestruale in una delle tre pazienti descritte.

In conclusione la nostra osservazione conferma quanto già riportato in letteratura ¹ relativamente al fatto che, pur trattandosi di un utilizzo in una popolazione di pazienti non espressamente indicata nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto ¹⁶, l'aripiprazolo dimostra una buona efficacia anche nella schizofrenia farmacoresistente: nel peraltro limitato numero di casi da noi descritto si osserva un netto miglioramento del quadro psicopatologico in pazienti non responsivi a precedenti trattamenti con antipsicotici tipici ed atipici. La comprovata efficacia, unitamente al buon profilo di tollerabilità che caratterizza l'aripiprazolo, avvalorano l'ipotesi che questo antipsicotico di nuova generazione possa essere considerato una valida opzione anche per il trattamento di forme di schizofrenia non responsive ad altri antipsicotici.

Bibliografia

- 1 Kane JM, Meltzer HY, Carson WH, McQuade RD, Marcus RN, Sanchez R. *Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study vs. perphenazine*. J Clin Psychiatry 2007;68:213-23
- 2 Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. Psychiatr Clin N Am 2007;30:511-33.
- 3 Csernansky JG, Yesavage JW, Maloney W. *The treatment response scale: a retrospective method of assessing response to neuroleptics*. Am J Psychiatry 1983;140:1210-3.
- 4 May PRA, Dencker SJ, Hubbard JW, Midha KK, Liberman RP. *A systematic approach to treatment resistance in schizophrenic disorders*. In: Dencker SJ, Kulhanek F, editors. *Treatment resistance in schizophrenia*. Braunschweig/Wiesbaden: Vieweg Verlag 1988.
- 5 Brenner HD, Merlo MCG. *Definition of therapy-resistant schizophrenia and its assessment*. Eur Psychiatry 1995;10(Suppl 1):11s-8.
- 6 Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition*. Am J Psychiatry 2004;161(2 Suppl):1-56.
- 7 Miller AI, Hall CS, Buchanan RW. *The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update*. J Clin Psychiatry 2004;65:500-8
- 8 Hughes D, Morcos M. *Use of aripiprazole in treatment resistant schizophrenia*. J Psychopharmacol Online First 2008, February 28.
- 9 Burrell KD, Molski TF, Xu C. *Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors*. J Pharmacol Ther 2002;302:381-9.
- 10 Crocq MA, Camus V, Millet B, Gliskman J, Azorin JM, Krebs MO, Limosin F, Costentin J, Daléry J. *Clinical potentialities and perspectives for the use of aripiprazole in other disorders than its classical indications. A critical analysis of the recent literature*. Encephale 2008;34:187-93.
- 11 Duggal HS, Mendhekar DN. *High-dose aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia*. J Clin Psychiatry 2006;67:674-5.
- 12 Roth BL. *High-dose olanzapine for treatment-resistant schizophrenia*. J Clin Psychiatry 2008;69:176-7.
- 13 Boggs DL, Kelly DL, Feldman S, McMahon RP, Nelson MW, Yu Y, Conley RR. *Quetiapine at high doses for the treatment of refractory schizophrenia*. Schizophr Res 2008;101:347-8.
- 14 Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weiberg DR. *Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus*. Am J Psychiatry 2005;162:441-9.
- 15 HG El-Sayeh, C. Morganti, CE Adams. *Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review*. Br J Psych 2006;189:102-8.
- 16 Aripiprazolo (Abilify®) – Riassunto delle caratteristiche del prodotto, 2008.